



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**KARACİĞER NAKLİ OLAN ÇOCUKLARDA DİKKAT  
EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yıldız MARANGOZ**

**Ankara**

**2016**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**KARACİĞER NAKLİ OLAN ÇOCUKLARDA DİKKAT  
EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yıldız MARANGOZ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Figen ÖZÇAY**

**Ankara**

**2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, en zorlu günlerimde yanımda olan değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra BASKIN'a,

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazılması sırasında bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, hekimlikte dürüstlüğün ve samimiyetin önemini öğrendiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Figen ÖZÇAY'a,

Tezimin yürütülmesi sırasında hem bilimsel hem manevi desteğini her zaman hissettiren Doç. Dr. Burcu Akın Sarı'ya,

Uzm. Dr. Zeren BARIŞ ve Uzm. Dr. Meltem GÜLŞAN'a,

Ne kadar başı kalabalık olursa olsun emeğini esirgemeyen Sekreter Oytun İlker Güneş'e,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum, deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, uzmanlarıma, asistanlık sürecini keyifli hale getiren, her daim olgunluklarıyla yanımda olan güzel dostlarım Dr. Buket Daldaban Sarıca ve Dr. Buket Taneri'ye,

Hayat yolculuğunda karşımıza ne çıkarsa çıksın yanımda olan annem Fatma SUMAK, babam Mevlüt SUMAK ve kardeşim Dr. Melis SUMAK'a,

Hayatın karşıma çıkardığı en değerli varlık olan eşim Alp Marangoz'a,

Hayatımın en büyük iki sürprizi, evimin neşesi oğlum Ekin Kanat ve kızım Eliz Ada'ya,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Yıldız MARANGOZ

## ÖZET

### **Karaciğer Nakli Olan Çocuklarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu**

#### **Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi,2016**

**Amaç:** Karaciğer nakilli çocuk hastalarda dikkat bozuklukları daha önce yapılan çalışmalarda saptanmış olsa da, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile Karaciğer Nakli ilişkisini araştıran çalışma literatürde sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda karaciğer nakli yapılmış çocuklarda DEHB sıklığını ve bu bozukluğa neden olabilecek etkenleri araştırmayı planladık.

**Gereç ve Yöntem:** BÜTF Hastanesi'nde 2003 – 2015 yılları arasında karaciğer nakli yapılmış, 6-18 yaşlar arasında 62 çocuk çalışmaya katıldı. Hastaların primer tanıları, nakil yaşı, nakil öncesi hastalık süreleri, nakil öncesi ve sonrası servis ve yoğun bakımda izlem süreleri, Child Pugh ve PELD skorları, verici tipi, prematürite, düşük doğum ağırlığı, konvülziyon ve ailede epilepsi öyküsü ile annede hamilelik süresince sigara kullanımı olup olmadığı kaydedildi. Çocuk ve Ergen ruh sağlığı uzmanı olan klinik görüşmeci tarafından tüm çocuklar ve ebeveynlerine *K-SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children–Kiddie-SADS–Present and Lifetime Version / Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu )* yapılarak mevcut DSM IV Eksen 1 tanıları belirlendi. Sonrasında *Conners Anababa ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri (CPRS-CTRS) (Conners' Parent-Teacher Rating Scale)* ile hastalar değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 62 hastanın 6 sı (%9,7) DEHB tanısı aldı. Bu hastalardan ikisi Alagille sendromu, ikisi ailevi hiperkolesterolemi, biri biliyer atrezi, bir hasta tirozinemi tanılı idi. Örneklemdaki kızların (1/25) % 4'ü; erkeklerin (5/37) % 13,5'u DEHB tanısı aldı. Dikkatsizliğin baskın olduğu tipte DEHB tanısı alan tek hasta kız iken, diğer beş hasta erkekti. Dört hastada bileşik tip DEHB, bir hastada hiperaktivitenin baskın olduğu tipte DEHB saptandı. Hastaların primer tanıları, nakil yaşı, nakil öncesi hastalık süreleri, nakil öncesi ve sonrası servis ve yoğun bakımda izlem süreleri, Child Pugh ve PELD skorları, verici tipi, prematürite, düşük doğum

ağırlığı, konvülziyon, ailede epilepsi öyküsü ve annede hamilelik süresince sigara kullanımını ile DEHB arasında ilişki saptanmadı. Nakil sonrasında serviste kalış süresi ve sonraki yıllarda toplam hastaneye yatış süresi arttıkça öğretmenlere yapılan Conners testinde hiperaktivite puanlarının arttığı tespit edilmiştir. (r:0,273 p:0,046 )

**Sonuç:** Çalışmamızda bulduğumuz DEHB oranı, toplum temelli çalışmaların oranına göre hafif yüksek, karaciğer nakilli çocuklarda yapılmış çalışmalara göre daha düşüktür. Bu durum karaciğer naklinin bilişsel fonksiyonlar ve dikkat üzerine etkilerine işaret eder. Bu çalışma ülkemizde karaciğer nakilli çocuklarda DEHB araştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Organ nakilli hastalarda bedensel sağlık ile ruhsal sağlığın eş zamanlı önemsenmesi, problemlere zamanında müdahale edilmesi gereklidir.

**Anahtar Sözcükler:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Karaciğer Nakli

## ABSTRACT

### **Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Childs Who Underwent Liver Transplantation**

**Baskent University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Ankara,2016.**

**Objective:.** Although attention deficits have been identified in previously conducted studies in children with hepatic impairment, studies investigating the relationship between Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Liver Transplantation are limited in the literature. In our study, we planned to investigate the frequency of ADHD in children with liver transplantation and the possible causes of this disorder.

**Material and Method:** Sixty-two children aged between six and eighteen years, who had liver transplantation between 2003 and 2015 in BÜTF Hospital was participated in the study. Primary diagnoses, age of transplantation, duration of pre-transplantation illness, duration of hospitalization and intensive care unit before and after transplantation, Child Pugh and PELD scores, donor type, prematurity, history of low birth weight, convulsion, familial epilepsy and maternal smoking during pregnancy was recorded. *K-SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children–Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version )* was performed on all children and their parents by the clinical interviewer who is a specialist in child and adolescent mental health and DSM IV Axis 1 diagnosis was determined. Patients were evaluated with *Conners' Parent-Teacher Rating Scale (CPRS - CPTS)*.

**Results:** Six of the 62 patients (9.7%) were diagnosed with ADHD. Two of these patients' primary diagnosis was Alagille syndrome, two patients had familial hypercholesterolemia, one had biliary atresia and one patient had tyrosinemia. 4% of the girls in the sample (1/25); 13,5% of men (5/37) were diagnosed with ADHD. The only patient who was diagnosed with inattentive type of ADHD was female, while the other five were male. Four patients had combined type of ADHD and one patient had hyperactive-impulsive type of ADHD. There was no relationship between

primary diagnoses, age of transplantation, duration of pre-transplantation illness, duration of hospitalization and intensive care unit before and after transplantation, Child Pugh and PELD scores, donor type, prematurity, history of low birth weight, convulsion, familial epilepsy and maternal smoking during pregnancy and ADHD. As the duration and number of post-transplantation hospitalization during the following years, hyperactivity scores increased in the Conners test conducted by teachers. (r: 0.273 p: 0.046)

**Conclusion:** In our study the rate of ADHD was slightly higher than the proportion of community-based studies and lower than studies conducted with children with liver transplants. This suggests the effects of hepatic transplantation on cognitive function and attention. This study is the first study to investigate ADHD in children with liver transplants in our country. We suggest simultaneous consideration of physical health and mental health in patients with organ transplantation and problems should be intervened in time.

**Key Words:** Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, Liver Transplantation

# İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 DİKKAT EKSİKLİĞİ ve HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	3
2.1.1 Dikkat Nedir?	3
2.1.2 Tanım	6
2.1.3 Epidemiyoloji	6
2.1.4 Cinsiyet	7
2.1.5 Etiyoloji ve Patogenez	7
2.1.6 Ayırıcı Tanı	9
2.1.7 Tanı Ölçütleri	9
2.1.8 Klinik Bulgular	12
2.1.9 Tedavi	13
2.1.10 Prognoz	14
2.2 KARACİĞER NAKLİ	14
2.2.1 Karaciğer Nakil Endikasyonları	15
2.2.2 Karaciğer Nakil Kontraendikasyonları	16
2.2.3 Karaciğer Nakil Alıcı Adayının Değerlendirilmesi	16
2.2.4 Karaciğer Nakil Alıcı Adayı Son Dönem Sorunları	17
2.2.5 Nakil Sonrası İmmünsüpresif Tedavi	17
2.2.6 Karaciğer Naklinin Erken ve Geç Dönem Takibi	19
2.2.7 Nörolojik Sorunlar	19
3. GEREÇ, HASTALAR VE YÖNTEM	22
3.1 Katılımcıların Seçimi	22
3.2 Yöntem	22
3.2.1 Kullanılan ölçekler, nöropsikolojik testler	23
3.3 İstatistiksel Analiz:	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
7. KAYNAKLAR	36



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ARAS	:	Asendan retiküler aktive edici sistem
CPRS	:	Conners' Parent Rating Scale Conners' ana baba değerlendirme ölçeği
CTRS	:	Conners' Teacher Rating Scale Conners' öğretmen değerlendirme ölçeği
DEHB	:	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DEHB - DE	:	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm
DEHB - HA	:	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, aşırı hareketliliğin / dürtüselliğin baskın olduğu görünüm
DEHB - B	:	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, bileşik görünüm
DSM	:	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
IQ	:	Intelligence quotient
K-SADS	:	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children–Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi – şimdi ve yaşam boyu versiyonu
MELD	:	Model for end-stage liver disease
PRES	:	Posterior reversible lökoensefalopati sendromu
PELD	:	Pediatric end-stage liver disease
SD	:	Standart deviasyon
SPLIT	:	Study of pediatric liver transplant

## ŞEKİLLER

Şekil 1 DEHB Patofizyolojisi ile ilgili fonksiyonel ağların şematik gösterimi (28)....	4
Şekil 2 Dikkat ağlarının işlevsel hiyerarşisi (29) .....	5
Şekil 3 Tacrolimus alan bir hastadaki PRES (86).....	20

## TABLolar

Tablo 1 Hasta tanıları –DEHB Tanısı ve Ölçekler.....	26
--	----

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer hastalıklarında bilişsel fonksiyonların bozulması bilinen bir durumdur. Karaciğer hastalıklarında görülen malnutrisyon, metabolik düzensizlikler ve elektrolit düzensizlikleri, çocukları beyin için toksik birçok duruma maruz bırakır. Özellikle sirotik hastalarda, ensefalopati bulguları oluşmadan önce yapılan psikometrik testlerde ve nörofizyolojik çalışmalarda bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Minimal hepatik ensefalopati adı verilen bu fenomenin en erken bulgusu dikkat testlerinde bozulma ve hafif derecede bilişsel bozukluklardır. Minimal hepatik ensefalopatinin ilk olarak seçici dikkati etkilediği, fakat bütün dikkat alt sistemlerinde işlev bozukluğu yaptığı bilinmektedir (1, 2).

Nakil sonrası dönemde de karaciğer nakil alıcılarının fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevlerde sağlıklı popülasyona göre düşük performans gösterdiği raporlanmıştır (3). Bu durum cerrahi izleyerek gelişen durumlara bağlı olabileceği gibi, nakil sonrası tedavide kullanılan ilaçların nörotoksik etkileri nedeniyle de gelişiyor olabilir (4).

Bilişsel işlev, akademik yetenek, davranış ve psikososyal işlev hem yaşam kalitesini hem de toplum içindeki işlevi belirgin olarak etkiler. Ayrıca gelişim için önemli bir önkoşuldur. Çocukluk çağında bilişsel yetenek, eğitimsel başarı ve sonrasındaki mesleki sonuçlar için sağlık durumu kadar belirleyicidir (5). Dahası orta-yüksek zekâ düzeyi ruh sağlığı için önemli bir direnç faktörüdür (6, 7).

Karaciğer nakli sonrası çocuklarda entelektüel kayıp riskinin yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (8-10). Çocuklarda yapılan bir çalışmada karaciğer nakli sonrası hastaların yalnızca %46'sının normal bilişsel işlev aralığında olduğu bulunmuştur (9). Pediatrik hastalarda nakil öncesi ve sonrası bilişsel kayıpları karşılaştıran bir çalışmada bilişsel performansta nakil sonrasında, nakilden önceki döneme göre olumlu yönde bir gelişim görülmemiştir (10). Bebeklik döneminde başlayan karaciğer hastalığı, nakil öncesi daha uzun dönem, postmortem bağış, kalsinörin inhibitör serum düzeyi, nakil öncesi düşük büyüme persentili, yüksek serum amonyak düzeyi karaciğer nakilli çocuklarda bilişsel kayıplar açısından potansiyel risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (9, 11, 13-15).

Son dönem karaciğer yetmezliği mevcut olan çocuklar aynı yaştaki kistik fibrozis tanısıyla izlenen çocuklarla karşılaştırıldıklarında; nakil sonrası 10. yılda bile akranlarından düşük IQ performansı sergiledikleri raporlanmıştır. Primer tanının, hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve ciddiyetinin bu performansı etkilediği düşünülmektedir (10-12).

Karaciğer nakli yapılmış çocuklarda dikkat ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. O'Carroll ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı çalışmada basit ve seçenek tepki zamanını da içeren dikkat performans kayıpları olduğu ve nakil adayları, nakil alıcıları ve sağlıklı erişkin grupları arasında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir (16, 17). Meyer ve arkadaşları verilen dikkat görevlerinde erişkin nakil adaylarının ortalamasının altında puan aldıklarını bulmuşlardır (18). Senzolo ve arkadaşları ise erişkin hastaların nakilden 10 yıl sonra bile frontal işlevler ve dikkat ölçüm testlerinde zayıf performans gösterdiklerini belirtmişlerdir (19). Güncel çalışmalarda karaciğer nakli yapılan çocuklarda dikkat, nöropsikolojik yapıdan çok, davranışın bir boyutu olarak araştırılmaktadır. Karaciğer nakli yapılmış çocuklarda normalden daha sık dikkat problemleri gözleendiği birkaç çalışmada raporlanmış (20, 21), başka bir çalışmada ise testlerde normal aralıkta puan alan çoğu çocuğun davranışsal dikkat problemi olduğu bildirilmiştir (22). Çocuklar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada bilişsel işlevler ile davranışsal problemlerin özellikle dikkat problemleri ile yüksek korelasyon içerdiği açığa çıkarılmıştır (23). Bütün bu çalışmalar aile sorgulamaları ile yapılmış ve yazarlara göre nakil yapılmış çocukların aileleri sıklıkla çocuklarını kardeşlerine ve akranlarına göre dikkatsiz ve dürtüsel olarak tanımlamışlardır. Her ne kadar karaciğer nakilli çocuklarda dikkat problemleri olduğu bilinse de, literatürde karaciğer nakli ve DEHB tanılarını ilişkilendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde karaciğer nakli yapılmış çocuk hastalarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu sıklığının ve bu bozukluğa neden olabilecek faktörlerin araştırılması planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 DİKKAT EKSİKLİĞİ ve HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### 2.1.1 Dikkat Nedir?

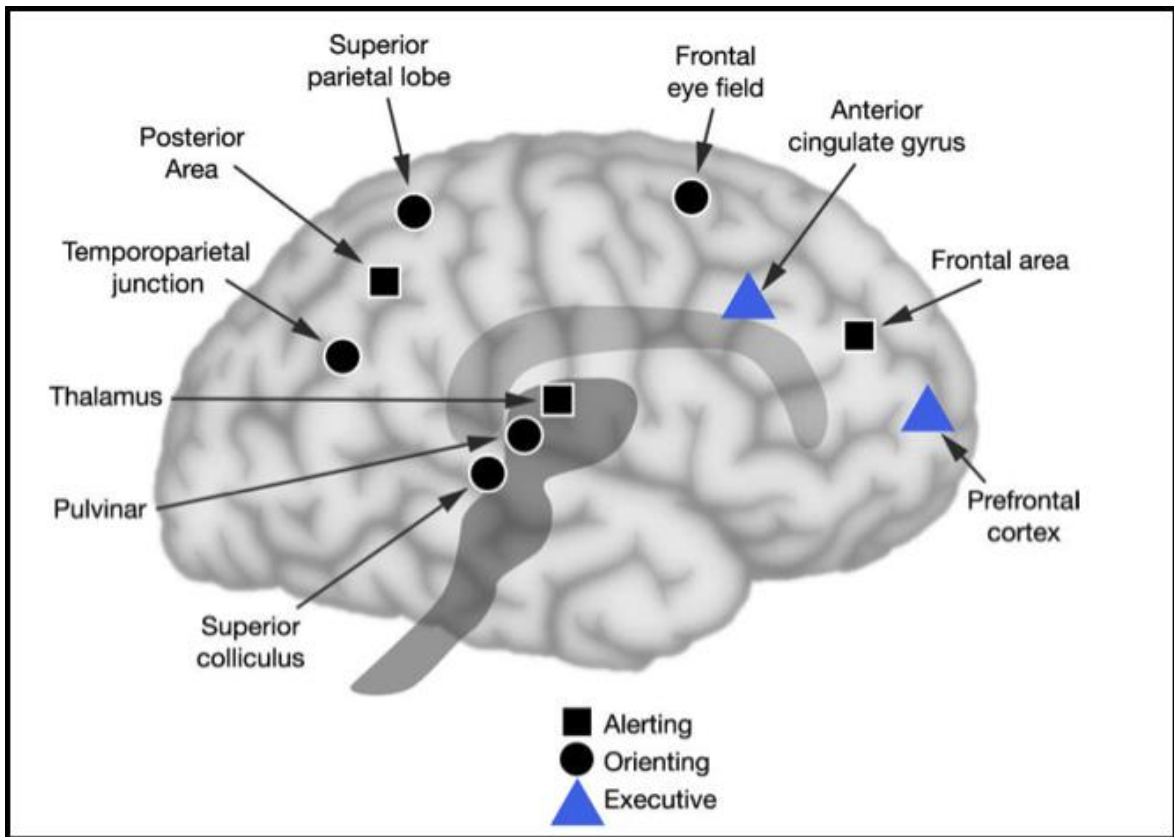
Dikkat; bir düşünce veya hareketin uyumlu çizgisini sürdürebilme yeteneği olarak tanımlanabilir (24). ‘Dikkat’in ‘uyarılma’dan ayrımı iyi yapılmalıdır. Uyarılma uyanıklık derecesi veya bilinç düzeyi olarak kabul edilebilir (25). Uyku, uyarılmadan normal bir uzaklaşma hali iken; stupor, koma ve ajitasyon uyarılma bozukluklarıdır. Uyarılma bozuklukları daima dikkat eksiklikleri ile birliktelik gösterirken, dikkat eksikliklerinde böyle bir durum söz konusu değildir.

Dikkat kavramına ilişkin nörolojik modellerin getirdiği yaklaşımlar doğrultusunda dikkati basit dikkat, seçici dikkat, sürekli dikkat ve bölünmüş dikkat olmak üzere dörde ayırabiliriz. Basit dikkat, kişinin günlük yaşam rutini içinde sıklıkla karşımıza çıkan dikkat türüdür. En önemli özelliği yerleşik algımız içinde fark etmeksizin verdiğimiz tepkileri içermesidir. Her gün önünden geçtiğimiz fakat hiç alışveriş yapmadığımız bir mağazanın isminin değiştiğini fark etmemiz basit dikkate örnek olarak verilebilir. Seçici dikkat, algının birçok uyarın arasından, belli bir uyarana yönelirken diğer uyarınları ihmal etmesi durumudur. Kalabalık bir toplulukta özel bir konuşmaya kulak kabartabilme yeteneğini seçici dikkate örnek olarak verebiliriz. Bölünmüş dikkat, iki ya da daha fazla uyarıcıya aynı anda odaklanabilme durumudur. Örnek olarak araba kullanırken aynı anda telefonla konuşmayı ya da ders dinleme esnasında bir sonraki cümleyi dinleyip bir önceki cümleyi yazabilmeyi verebiliriz. Sürekli dikkat, uyarılmışlık durumunun sürdürülmesi ve belli bir görev üstünde ara vermeden odaklanabilme yeteneğidir. Aralıksız ve uzun süre aynı kavrama yeteneği ile çalışmayı sürdürebilmeyi sürekli dikkate örnek olarak verebiliriz. Bir konuya zihinsel olarak belli bir süre odaklanabilmeye ise konsantrasyon denir (26).

Uyarılmanın nöroanatomik temelini; beyin sapı, talamus, intralaminer çekirdekte yer alan Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem (ARAS) oluşturur. ARAS gerektiğinde bütün beyini aktive etmekle sorumludur. Talamus ise; uyarılma sistemi kadar yani tonik düzeyde bir dikkat sağlayarak içsel ve çevresel olayları gözlemlemeye izin verir. Sağ frontal lob lezyonlarında sürdürülebilir dikkat ve uyanıklık yeteneğinde kayıplar olmasından da

anlaşılacağı gibi, frontal lob yaygın dikkat sisteminde önemli bir rol oynar. Talamusun dikkati kortekse uzanan beyaz cevher yolu ile sağladığı da bilinmektedir.

Uzaysal dikkat ağının ana bileşenleri posterior pariyetal korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve singulat korteks oluşturur (24, 27). Posterior pariyetal korteks, uyarının tespiti ve ilgili uzaysal bilginin iletimini sağlar. Dorsolateral prefrontal korteks, dikkat kaynaklarını yönetip uygun cevabın verilmesinden sorumludur. Singulat korteks ise dikkatin ve motivasyonun sürdürülmesini kontrol eder. Ayrıca talamus, striatum, superior kollikulus da bu ağa dâhildir. Beyindeki dikkat ağlarının şematik gösterimi Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1 DEHB Patofizyolojisi ile ilgili fonksiyonel ağların şematik gösterimi (28).



Şekil 2 Dikkat ağlarının işlevsel hiyerarşisi (29)

Dikkat eksikliğini ve klinik durumları anlamak için dikkatin fonksiyonel yapısını anlamak gerekir. Dikkat sisteminin zeminini, uyarılabilirliği başaran ve sürdüren uyanıklık sistemi oluşturur. Uyanıklık, dikkatin bütün boyutlarını içeren bir temeldir. Bu basit ağın fonksiyon görmesi bir üst basamaktaki yönlendirici sistem için bir önkoşuldur (Şekil 2). Yönlendirici sistem duyuşsal bilginin seçimini içerir. En üst basamakta ise üst bilişsel fonksiyonlar olarak da geçen yönetici işlevler vardır. Geniş bir sorumluluk alanı olan yönetici işlevler; görev değişimi, inhibitör kontrol, çatışma çözümlemesi, hata tespiti ve planlama görevlerini üstlenir. Yönetici işlevler ağı tam olarak anlaşılmasa da anterior singulat kortex orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, bazal gangliyonlar ve talamusun ağı dâhil olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda (30) bilişsel işlevleri bozulmuş hepatik ensafalopatili hastalarda serebral glukoz kullanımını ölçen pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) sonuçlarına göre, yine bu alanlarda (anterior singulate girus, dorsolateral prefrontal korteks, temporoparyetal bileşke) glukoz kullanımının azaldığı saptanmıştır.

Yönetici işlev bozuklukları travmatik beyin hasarı, frontal inme, şizofreni, Parkinson hastalığı, metabolik ensefalopatiler ve DEHB de görülebilir.

Farklı dikkat sistemi ağları, ortak anatomiye kullansalar da farklı nörotransmitterler kullanarak bilişsel ve sinaptik düzeylerde ayrılırlar. Uyanıklık ve uyarılmanın noradrenalin ile; yönlendirici sistem kolinerjik, yönetici işlevlerin ise dopaminerjik sistem ile kontrol edildiği hem hayvan hem insan deneylerinde tespit edilmiştir. (29)

Bu hiyerarşik organizasyon Sturm ve arkadaşları tarafından (31) 1997'de oluşturulmuş, alt katmanlarda yapılan çalışmanın üst katmanları güçlendirdiği, fakat üst katmanlarda yapılan çalışmanın alt katmanlara etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir. Alt basamaktaki bir bozukluk bütün dikkat sistemlerini etkiler. Yönlendirici sistem seçici dikkat, yönetici işlevler sistemi ise bölünmüş dikkatten sorumludur. Bu durum dikkat bozukluğundan mustarip hasta için geliştirilecek çalışma programının seçimi açısından önemlidir.

Şüphesiz ki bellek bilişsel fonksiyonların en önemli faktörlerden biridir. Bilgiyi depolama, saklama, sonrasında ise geri çağırma yeteneği olarak tanımlanan bellek; yeni bilginin dâhil edildiği saniyelerle dakikalar arasında fonksiyon gören kısa süreli bellek ve bilginin sınırsız depolandığı, anısal, anlamsal ve işlemsel gibi tipleri olan uzun süreli bellek ile işlev görür. İşleyen bellek ise, kısa süreli ve uzun süreli bellek sistemi arasında köprü işlevi görerek, yeni işleme giren bilgiler ile geri çağırılan anı kümesi arasındaki kısa zaman aralıkları ile uğraşır. Burada bilgi yeniden düzenlenip işlenebilir. İşleyen bellek, dikkatle odaklanmak ve etkiyi sürdürmek için gereklidir ve bilgiyi sağlamak için vazgeçilmezdir.

### **2.1.2 Tanım**

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağında en sık görülen gelişimsel bozukluklardan biridir. DEHB, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 2001'de; dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin benzer yaş ve gelişimsel düzeydeki bireylere göre daha ağır, sürekli, şiddetli ya da sık yaşanması durumu olarak tanımlanmıştır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun, dikkatsizliğin baskın olduğu tip, aşırı hareketliliğin / dürtüsellik baskın olduğu tip ve her ikisinin dâhil olduğu bileşik tip olmak üzere 3 tipi vardır.

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

DEHB sıklığı, kullanılan tanı ölçütlerine, araştırma yöntemlerine ve örneklem özelliklerine göre farklılıklar göstermekle birlikte, %1 ile %20 arasında tespit edildiği epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (32, 33). DEHB'nin ilköğretim yaşındaki çocuklarda % 5 – 8,7 oranında görüldüğü, dolayısıyla çocuklukta en sık rastlanan psikiyatrik bozukluk olduğu tespit edilmiştir (32, 34). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Çocuk Sağlığı Ulusal Anketi verilerine göre DEHB tanısı almış çocuk sayısı 2003 yılında %7,8 oranında iken 2007 yılında %9,5'e yükselmiştir (35). Medikal tedavi oranı ise % 66 olarak saptanmıştır.



Ülkemizde çocuk ve ergenler üzerinde yapılan çalışmalarda DEHB sıklığı % 5,6 – 8,6 arasında bulunmuştur (36, 37). Erşan ve arkadaşlarının çalışmalarda DSM-IV-R ölçütlerine göre toplumda yaygınlığının %8,1-8,6 arasında değiştigi saptanmıştır (36).

#### **2.1.4 Cinsiyet**

Toplumsal örneklemliler çalışmalarda erkek/kız oranı 2:1 civarındayken; klinik çalışmalarda bu oran 3-5:1 hatta 9:1 oranlarına ulaşabilmektedir. Kliniğe kızlar çoğunlukla dikkat problemleri, entelektüel zorluklar ve içselleştirici problemlerle yönlendirilirken, yıkıcı davranış problemleri ile daha az sıklıkla yönlendirilirler. Erkekler ise kliniğe çoğunlukla yıkıcı davranış problemleri ve hiperaktivite nedeniyle kliniğe yönlendirilmektedir (38). Bu yüzden kız çocukların tanı almakta geciktiği ve ancak erişkin dönemde oranın eşitlenerek 1:1 olduğu düşünölmektedir (39).

Başka bir çalışmada da ölkemizdeki DEHB sıklığı erkeklerde %15,8 kızlarda ise %5,2 olarak belirtilmiştir (40)

Dikkat eksikliği baskın tip ve bileşik tip, bütün yaş gruplarında erkeklerde daha sık görölmektedir. Bileşik tipte ve dikkat eksikliği baskın tipte erkek/kız oranı 2:1 - 3:1 arasında bulunmuş, adölesanlarda bu oranın daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Hiperaktivite baskın tipte ise çocuk yaş grubunda oran 2:1 dir fakat yaş arttıkça bu oranın azaldığı gözlemlenmiştir. Genel olarak kızlarda dikkatsizliğinin ön planda olduğu tipin görülme olasılığı daha fazladır (41). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran 2/1 olarak bulunmuştur (36).

#### **2.1.5 Etiyoloji ve Patogenez**

##### **Genetik**

Bozukluğun ailesel ve genetik geçişli olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (42). DEHB'li çocukların ebeveynlerinde DEHB için 2-8 kat, kardeşlerinde 3-5 kat risk artışı tespit edilmiştir (43).

İkiz çalışmalarda DEHB için kalıtsallık %76 oranında bulunmuştur (44). Monozigot ve dizigot ikizlerde DEHB konkordansının araştırıldığı bir çalışmada konkordans oranları monozigotlarda %58 ve dizigotlarda %31 olarak bildirilmiştir (45). DEHB'li çocukları evlat edinen ebeveynlerde, DEHB'li çocukların biyolojik ebeveynlerine göre bozukluk daha az görölmektedir (43).

DEHB'nin patagonezinde suçlanan katekolaminerjik sistemle de ilişkili genlerin de sadece küçük varyasyonlardan sorumlu olduğu saptanmıştır (46). Bu genler:

- Dopamin D2, D4 ve D5 reseptör genleri (DRD2, DRD4, DRD5),
- Dopamin taşıyıcı geni (DAT1),
- Serotonin taşıyıcı geni (SLC6A3 ve SLC6A4),
- Serotonin 1B reseptör geni (HTR1B),
- Dopamin beta hidroksilaz geni (DBH),
- Sinaptosomal ilişkili protein 25kDa (SNAP25) olarak sıralanabilir (44).

### **Biyolojik Etkenler**

DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaçların nörotransmitterler üzerindeki etkileri, hastalığın etyolojisinde de ön planda nörotransmitter patolojisini düşündürür (47). Dopamin ve norepinefrin uyarıcı ilaçların etki ettiği alan olması sebebiyle suçlanmaktadır fakat durumdan sorumlu tek bir nörotransmitter belirlenememiştir (48). Tek Foton Bilgisayarlı Tomografi (SPECT), Manyetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında bazal ganglionlarda oluşan bir dopaminerjik sistem bozukluğu olduğu, prefrontal korteks kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir (48, 49). Ayrıca serebral, serebellar ve subkortikal alanlarda hacim kaybı gösterilmiştir (50). Prefrontal korteks (özellikle dorsolateral alan), inferior frontal korteks, anterior singulat korteks ile subkortikal yapılar arasındaki nöronal ağlarda işlevsel bozukluklar saptanmıştır (51). Bu alanlar dikkat, yürütücü işlevler ve inhibitör kontrolü sağlamakla ilişkilidir. Hayvan deneylerinde ise prefrontal kortekste dopaminerjik inhibitör aktivitede azalma ve noradrenerjik aktivitede artma gösterilmiştir (52).

### **Çevresel Etkenler**

DEHB'li monozigot ikizlerle yapılan çalışmalarda konkordans oranları çevresel etkenlerin de etyolojide rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu etkenler içerisinde prematürite, düşük doğum ağırlığı, maternal sigara, alkol, kafein ve madde kullanımı, maternal stres ve psikopatolojiler, doğum komplikasyonları gibi prenatal ve perinatal özellikler; toksinler (kurşun, pestisit); anne sütü alım süresinin az olması, diğer beslenme sorunları (gıda katkı maddeleri, besin alerjisi, aşırı şekerli yiyecek ve içecekler, demir, çinko ve esansiyel yağ asidi eksiklikleri), travmatik beyin hasarı, enfeksiyonlar (ensefalit, menenjit vd.), aile içi

çatışmalar, düşük sosyoekonomik seviye gibi psikososyal etkileşimler yer almaktadır (46, 53). Bunlar arasında en çok prematürite, düşük doğum ağırlığı ve annenin sigara kullanımı ile DEHB arasında tutarlı ilişki olduğu düşünülmektedir (54).

### **2.1.6 Ayırıcı Tanı**

DEHB klinik değerlendirmesinde işitme ve görme sorunları, epilepsi, tiroid işlev bozuklukları, frontal lob patolojileri, öğrenme bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları gibi problemler ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

### **2.1.7 Tanı Ölçütleri**

Mayıs 2013 tarihinde yayınlanan DSM 5'te DEHB tanı kriterlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu değişiklikler; DEHB ve otizm spektrum bozukluğu tanısının beraber konulabileceği, erişkinlerde tanı koymak için dikkat eksikliği veya hiperaktivite bozukluğu belirtilerinden en az beş tane bulunması yeterliliği ve ilk bulguların yedi değil 12 yaşından önce başlamış olması ile daha geniş bir hasta grubunu ele almasıdır (55). DSM 5 kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün kullandığı ICD-10'da ise bozukluk "Hiperkinetik Bozukluk" olarak adlandırılmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 1992)

### **DSM 5 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Kriterleri**

**A-** Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve /ya da hiperaktivite –dürtüsellik örüntüsü:

#### **1. Dikkatsizlik:**

Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı ya da daha çok belirti en az altı ay sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanlı tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışa vurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

- a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte ya da etkinlikler sırasında yanlışlar yapar.

- b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük eker.
- c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.
- d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da sorumlulukları tamamlayamaz.
- e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük eker.
- f. Çoğu kez, sürekli zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.
- g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.
- h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.
- i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutturulur.

## **2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik:**

Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, dşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

- a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrınır.
- b. Çoğu kez, oturması beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
- d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz.
- e. Çoğu kez, “ her an hareket halinde” dir, “motor takılmış ” gibi davranır.
- f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h. Çoğu kez sırasını bekleyemez.

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

**B-** On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik- dürtüsellik belirtisi olmuştur.

**C-** Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik – dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

**D-** Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

**E-** Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz

Olup olmadığını belirtiniz:

Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1(dikkatsizlik), hem de A2(aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz:

Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır. Ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

O sıradaki ağırlığını belirtiniz:

Ağır olmayan: Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikteki bozulma “ağır olmayan” la “ağır” arasında orta bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur.

### **2.1.8 Klinik Bulgular**

Çocukluk döneminde normalde görülen hareketlilikten farklı olarak, yaşlarına göre hareketlilikleri daha sık ve şiddetlidir. DEHB’li çocuklar oturmaları gereken durumlarda oturamazlar, sessizce oyun oynayamazlar, amaçsız şekilde eşyaların yerlerini değiştirirler, devamlı koşup tırmanırlar ve uygunsuz biçimde fazla konuştukları görülür (54). Oyun, okul gibi çevrelerde günlük hayatta, arkadaş, aile veya öğretmenler için sorun oluşturması işlevselliğin bozulduğunun kanıtıdır.

Okul çağına gelene dek fark edilmeyen dikkat problemleri okulda ders başarısızlığı yaratabilir ve ilk kez bu nedenle başvurabilirler. En belirgin özellikleri bir işe başlarken dikkatlerini toplayamamaları, işi sürdürürken dış uyaranlardan kolay etkilenmeleridir. Oyuncak ve eşyalarını sık kaybetmeleri, ödev ve sorumluluklarını unutmaları, konuşulduğunda dinlemiyormuş gibi görünmeleri dikkat eksikliğinin tipik özelliklerindedir. Ergenlerde ve erişkinlerde zaman algısının etkilendiği ve verilen işi planladıkları sürede bitiremedikleri görülmüştür (54).

Sıra beklemekte güçlük, diğer insanların sözünü kesme, acelecilik gibi davranışlar dürtüselliğin tipik belirtileridir (56). Kendilerine zarar verdiğini bilmelerine rağmen bu davranışları engelleyememeleri sosyal hayatta sorunlara ve kazalara neden olmaktadır.

Okul öncesi dönemde ayırıcı tanı normal çocukların hareketliliği ile DEHB olanların ayırt edilmesi gerektiğinden sorun oluşturur. DEHB de bu yakınmalar kronikleşmiştir. Ayrıca bu yakınmalar yer - zaman ayırımı olmaksızın devam eder.

Hastalar zamanla farklı alt tiplerin özelliklerini gösterebilirler (55). Okul çocuklarında motor belirtiler, saldırgan ve yıkıcı davranışlarla daha sıkken, ergenler ve erişkinlerde dikkat ve yürütücü işlevlerle ilgili yakınmalar sıklaşır. DEHB’de bireyin bir amaca ulaşmak için kullandığı planlama, sorun çözme, işleyen bellekten faydalanmayı içeren, kendini düzenleme becerileri olarak da tanımlanan yürütücü işlevlerde belirgin zayıflık tespit edilmiştir (56).

Tanısal bir laboratuvar ya da görüntüleme yöntemi yoktur. *Vanderbilt DEHB Değerlendirme Ölçeği*, *Conners Değerlendirme Ölçeği (Öğretmen ve Aile)*, *SNAP (Swanson-Nolan-Pelham DEHB indeksi)* gibi davranış değerlendirme ölçekleri belirtilerin ağırlığı ve yaygınlığını araştırmak için kullanılır (57). Ölçeklerden sık kullanılanlardan bazıları “*Conners Anne Baba ve Öğretmen Değerlendirme Ölçekleri*” (41) ve “*DSM-IV DEHB ve Karşıt Olma Karşı Gelme Ölçeği (SNAP-IV)*” (38)’dir. Ülkemizde geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış olan “*Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL)*” (58) yarı yapılandırılmış bir görüşmedir ve hem DEHB tanısı hem de birliktelik durumlarının aydınlatılması için kullanılmaktadır.

Tanı, öyküden yola çıkılarak aile ve çocuk ile yapılan görüşmeler, klinik gözlem, psikiyatrik ve nörolojik muayene, davranış değerlendirme ölçekleri ve bilişsel testler sonucunda konur. Tanı koymak için ölçekler sadece yardımcı olarak kullanılmakta olup psikiyatristin ruhsal muayenesi esastır.

Ayırıcı tanıda çocuğun gelişimini etkileyebilecek kronik hastalıklar (kanser, diyabet, epilepsi, migren, metabolizma hastalıkları, mental retardasyon, astım, tiroid hastalıkları vb.), ilaç kullanımı (antihistaminik, antiepileptik vb.), madde kötüye kullanımı, işitme ve görme kayıpları, uyku problemleri, aile içi sorunlar (boşanma, ölüm, ihmal, istismar vb.), ailedeki psikiyatrik hastalıklar ve okul ortamı sorgulanmalıdır.

### **2.1.9 Tedavi**

DEHB’de tedavi modalitesi yaşa göre değişmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi’nin Ekim 2011’de güncellenen kılavuzunda, okul öncesi dönemde (4-5 yaş) öncelikle davranış terapisi ve ailelere psikososyal eğitim önerilmektedir. Sonuç alınamazsa ve yakınmalar orta veya ağır şiddette devam ediyorsa ilaç tedavisi (metilfenidat) eklenebilmektedir. İlkokul çağında (6-11 yaş) ve ergenlik döneminde (12-18 yaş) ilaç tedavisi başlanması ve

tedavinin davranış terapisi ile desteklenmesi önerilmektedir. Ergenlerin ve ailelerin tedavi ile ilgili tercihleri de dikkate alınmalıdır (59).

### **2.1.10 Prognoz**

DEHB, uzun sürelidir ve sıklıkla yaşam boyu sürebilir. Süreğenlik oranı ergenlikte (% 60-80) ve erişkin dönemde (% 40-60) olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda tedavi ile DEHB tanılı çocukların hayatındaki risklerin azaltılabildiği gözlemlenmiştir. Kaza ve yaralanmalar bu hastalarda yaşitlarına göre daha siktir ve ilaç tedavisi acil servislere bu nedenle yapılan başvuruları azaltmaktadır (60). Gençlerde trafik kazalarının oranı 2 ile 4 kat yüksek bulunmuş ve tedavinin sürüş performansını attırdığı görülmüştür (61). Ergenlerde ve erişkinlerde görülen madde bağımlılığı riskinin psikostimulan ilaç tedavisi ile riski 1,9 kat düştüğü saptanmıştır (62).

DEHB tanılı hastalarda intihar girişimi sıklığında, internet veya video oyunu bağımlılığı, yeme bozuklukları, şiddete eğilim ve cinsel istismar riskinde artış söz konusudur (63). Erişkin dönemde bipolar bozukluk ve antisosyal kişilik bozukluğu gelişme oranı yüksektir (64). Hastalığın kişinin yaşamında ve toplumsal hayatta yol açabileceği kalıcı sorunlar nedeniyle erken yaşlarda tedavi önem arz eder.

## **2.2 KARACİĞER NAKLİ**

Tedavisi mümkün olmayan hastalıklar nedeniyle işlev görmeyen organ ya da dokuların tedavi amacıyla kadavradan veya canlıdan alınan organ veya dokular ile yer değiştirilmesi işlemine organ transplantasyonu denir.

Rapor edilen ilk karaciğer nakli Starzl tarafından 1963 yılında gerçekleştirilmiştir (65). Ülkemizde ilk karaciğer nakli 8 Aralık 1988 tarihinde Ankara'da Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi'nde Mehmet Haberal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (66).

Karaciğer nakli günümüzde tüm yaş gruplarında fulminan veya kronik karaciğer yetmezliği, metastatik olmayan primer karaciğer maligniteleri, karaciğer kökenli metabolik hastalıklar dâhil olmak üzere geniş bir yelpazede karaciğer hastalıklarının ve bazı hematolojik sorunların (Hemofili A, B, Eritropoetik protoporfiria) en etkili ve radikal tedavi yöntemidir. Teknolojik ilerlemelerle birlikte yeni cerrahi tekniklerin gelişmesi, yeni nesil immunsüpresif ilaçların kullanımı, nakil sonrası komplikasyonlara müdahale ve nakil ekiplerinin deneyimlerinin artışı ile bir yıllık sağkalım oranları %90'lara ulaşmıştır (67).



Kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak hastaneye bağımlılık, sık girişimsel işlemler, kronik ensefalopati, hastalığın mekanik etkileri ve malabsorpsiyon sonucunda oluşan büyüme gelişme geriliği hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Günümüzde karaciğer nakli standart bir ameliyat olup; nakil sonrası amaç hastanın nakil sonrası konforunu ve yaşam kalitesini en yüksek düzeye çıkarmak haline gelmiştir. Kronik hastalıklarda yaşam kalitesi, diğer faktörlerin yanı sıra bilişsel ve sosyal fonksiyonları da içermektedir (68).

### **2.2.1 Karaciğer Nakil Endikasyonları**

Çocukluk çağında karaciğer nakil endikasyonları erişkinlerden farklıdır. Erişkin yaş grubunda birinci sırayı batı dünyasında HCV, ülkemizde ise HBV sirozu alırken; bunları alkolik hepatit, otoimmün kökenli karaciğer hastalıkları ve hepatoselüler kanser izler (69). Çocuklarda ise, ülkemizde ve tüm dünyada karaciğer nakillerinin % 90'dan fazlası kolestatik karaciğer hastalıkları ve metabolik hastalıklar nedeniyle yapılmaktadır. Çocukluk çağında en sık karşımıza çıkan endikasyon % 50 oran ile ekstrahepatik biliyer atrezidir (70).

Çocukluk çağında karaciğer naklinin ikinci en sık sebebi %20 oran ile kalıtsal metabolik hastalıklardır. Crigler-Najjar sendromu, Wilson hastalığı, kistik fibroz, primer hiperoksalüri ve familyal hiperkolesterolemi, alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi bu grupta yer alır. (71)

Çocuklarda akut karaciğer yetmezliğinde olguların %60'ında etiyolojik faktör belirlenebilmekte yaş gruplarına ve ülkelere göre farklılık göstermekte olup, ülkemizde en sık neden hepatit A'dır. Takiben toksinler (mantar), ilaçlar (asetaminofen, halotan, antitüberküloz ilaçlar ve idyosinkratik reaksiyona bağlı toksik hepatit) ve metabolik hastalıklar görülür (72). Tüm araştırmalara rağmen saptanamayan olgular (undetermine) batı ülkelerinde en sık nedendir.

Çocuklarda karaciğer nakli endikasyonları içinde hepatoblastom ve hepatoselüler karsinom gibi maligniteler çok küçük bir grubu oluşturur. Hepatoblastomlu hastalarda karaciğer nakli, efektif kemoterapi ve cerrahi ile tedavi edilemeyen olgularda uygulanır.

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 (73).

Criggler Najjar tip-1, primer hiperoksalüri ve familyal hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda temel patoloji karaciğerde olduğundan, siroz olmaksızın, karaciğer naklinin gerektiği ender durumlardır.

### **2.2.2 Karaciğer Nakil Kontraendikasyonları**

Çocuklarda karaciğer nakli planlanan hastalarda tedaviye yanıtızsız sepsis, HIV seropozitifliği, bağımlılık yapan madde kullanımı, geri dönüşümsüz beyin hasarı bulguları, diğer sistemleri ilgilendiren ağır ve düzeltilmesi olanaksız konjenital anomaliler, multisistemik tutulum gösteren metabolik hastalıklar ve ağır sistemik tutulumlu mitokondriyal hastalıklar mutlak kontrendikasyonlardır (74).

### **2.2.3 Karaciğer Nakil Alıcı Adayının Değerlendirilmesi**

Değerlendirme sürecinin temel amacı, karaciğer nakli için uygun adayları tespit etmek ve bir ön nakil planı oluşturmaktır. Doğru zamanlama karaciğer nakil sonrası yaşam kalitesini ve yaşam süresini etkileyen en önemli etmendir. Sirotik süreç nedeni ile zaten immunsüprese olan hastalarda, hastalığın dekompanze olması ve bunun doğal sonucu olarak gelişen malnütrisyon nedeni ile immunsüpresyon daha da ağırlaşmaktadır. Bu durum nakil sonrası uygulanması zorunlu immunsüpresif tedavilerle çocuğun infeksiyonlara ciddi yatkınlığına neden olmakta ve nakil sonrası erken dönem mortalitesini artırmaktadır. Karaciğer nakil listesinde bekleme sürecinde %10'a varan hasta kayıpları da buna eklenirse zamanlamanın ne denli önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Terminal karaciğer yetmezliğinde, hataları minimale indirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Son yıllara kadar tüm dünyada hepatoselüler fonksiyonların değerlendirilmesi ve doğru zamanlama için Child-Pugh skorlaması kullanılmıştır (75). Child-Pugh skoru karaciğer rezervini belirlemede güvenilir olmakla birlikte özofagus varis kanaması ve renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ayrıca ensefolapati, asit gibi subjektif kriterler içermesi sorun oluşturabilmektedir. Child-Pugh skorlaması ensefalopati, asit, albumin düzeyi, koagülopati, bilirubin düzeyi ve kolestaz gibi parametreleri baz alır (76).

Mayo Kliniğın organ dağıtımında listeye giriş sırasından çok hastanın yetmezlik düzeyinin öne alınması gerekliliğinden yola çıkarak geliştirdiği PELD skoru (Pediatric End-stage Liver Disease) kullanılmaya başlanmıştır (76). Bu sistemde hastanın yaşı, büyüme

performansı, INR, bilirubin ve albümin düzeyleri üzerinden logaritmik bir hesaplama yapılmakta ve 3 ay içindeki mortalite olasılığı değerlendirilmektedir. Çalışmalarda, bu skoru kullanmanın nakil bekleme listesindeki nakil adaylarının mortalitesini belirleyebileceği gösterilmesine karşın nakil sonrası sağ kalım oranlarının tahmininde etkisi gösterilememiştir (77, 78). United Network for Organ Sharing (UNOS) ABD’de merkezi kadavra organ dağıtımı için geliştirilmiştir. Kadavra listesine alınan, genelde erişkin olan adayın dalgalanan klinik performansının aylık izlenmesi ve yeniden sıralandırılması esasına dayanmaktadır (79).

Mortalitesi %60–80 arasında değişen akut karaciğer yetmezliğinde çocukların %50’si karaciğer nakline gitmektedir. Klinik tablonun %20–40 arasında geri dönme şansı olduğundan doğru zamanlama gereksiz karaciğer naklini önlerken, mortalite oranını da etkileyecektir (80). 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. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda tedaviye dirençli asit, tekrarlayan gastrointestinal kanamalar, tekrarlayan kolanjit atakları gibi komplikasyonların nakil adayını belirlemede değerlendirilmesi gerekir

#### **2.2.4 Karaciğer Nakil Alıcı Adayı Son Dönem Sorunları**

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

#### **2.2.5 Nakil Sonrası İmmünesüpresif Tedavi**

Alıcının immun sistemi nakledilen grifte karşı özellikle T lenfositler aracılığıyla immun yanıt geliştirir. Graft reddinin önlenmesi yani T hücre yanıtını baskılamak için immünesüpresif tedavi gereklidir. Tedavide kullanılan immünesüpresif ilaçlar; kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleridir (81).

İmmünesüpresif tedavi rejimlerin temel ilacı olan kortikosteroidler, graft reddinin önlenmesi ve tedavisinde etkilidir. Etkilerini başlıca intrasellüler reseptörlerle etkileşerek gösterirler.

Kortikosteroidlerin immünesüpresif etki mekanizmaları

1. T (yardımcı, baskılayıcı ve sitotoksik) hücre proliferasyonu
2. B hücreleri proliferasyonu inhibisyonu ve antikör üretiminin önlenmesi
3. T lenfositlerden sitokin (başlıca interlökin-2 ve interferon  $\gamma$ ) salınımının inhibisyonu
4. Nötrofil ve makrofajların migrasyonunun azaltılması şeklindedir.

Nakil sonrası kısa dönemde steroid tedavisi azaltılarak tedaviye tekli kalsinörin inhibitörleri ile devam edilmektedir. Akut rejeksiyon durumlarında kısa süreli yüksek doz steroid tedavisi kullanılmaktadır. (81).

Kalsinörin inhibitörleri; nakil hastalarında immunsupresif tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri kritik doz ilaç özelliğine sahip olduğundan, kan düzeylerinin izlenmesi ve uygun doz aralığında tutulması önemlidir. Çünkü düzeylerinin düşük olması yetersiz immunsupresyona ve rejeksiyon riskinin artmasına, yüksek düzeyler ise nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilere neden olmaktadır. Tacrolimus ve siklosporin bu gruptaki ilaçlar olup immünofilin denen hücre içi proteinlere bağlanarak ilaç kompleksi oluşturup kalsinörin fosfataz aktivitesini baskılar. Böylece sitokin transkripsiyonu özellikle de IL-2 ve dolayısıyla T-hücre yanıtı bloke edilmiş olur (81).

Birçok immünsüpresif tedavi protokollerinin ana ilacı tacrolimus ve siklosporindir. Son yıllarda yan etki profilinin daha az olması, rejeksiyon ataklarının daha az gözlenmesi ve daha kolay monitörize edilebilmesi nedeni ile tacrolimus siklosporine göre daha çok tercih edilmektedir. Steroidler ve kalsinörin inhibitörleri dışında daha çok bu ilaçlar kombine ya da yan etki geliştiği durumlarda tekli kullanılabilen sirolimus, mikofenolat mofetil ve interlökin-2 reseptör antikörleri gibi immünsüpresif ajanlarda karaciğer naklinden sonra kullanılabilir (74, 81).

Mikofenolat mofetilin aktif komponenti olan mikofenolik asid, inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin selektif ve reversible inhibitörü olup T ve B lenfositler üzerinde antiproliferatif etki gösterir. Mikofenolat mofetil kronik rejeksiyon ve refrakter rejeksiyon ve şiddetli kalsinörin inhibitör toksitesi olan hastalarda başarılı sonuçlar vermektedir (82). Sirolimus; kronik rejeksiyon ve kalsinörin inhibitörü toksitesi gibi durumlarında kullanılmaktadır. T hücrelerinden salınan IL-2 akut rejeksiyonda büyük ölçüde sorumlu tutulduğundan; IL-2 reseptör antikörleri (Basiliximab) spesifik immunsupresyonda umut vaat etmektedir.

### **2.2.6 Karaciğer Naklinin Erken ve Geç Dönem Takibi**

Erken dönem graft disfonksiyonu; son derece ciddi bir komplikasyondur. Yüksek laktat düzeyleri, artmış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı ve sedasyon kesilmesine rağmen hastanın uyandırılmaması graft disfonksiyonu bulguları olup birkaç saat içinde fonksiyonel iyileşme olmaması durumunda retransplantasyon gerekir. Graft disfonksiyonu primer olarak hiperakut rejeksiyona bağlı olabileceği gibi hipotansiyon, hipoksiye bağlı iskemi ve direkt doku hasarı sonucu sekonder gelişmiş de oluşabilir. Hiperakut rejeksiyon; daha önceden yabancı MHC molekülleri ve endotel antijenlerine karşı oluşan antikorların neden olduğu hızlı ilerleyen intraparenkimal vasküler tromboz sonucu oluşur (83).

Cerrahi komplikasyonlar; son yıllarda artmış cerrahi deneyim ve yeni cerrahi teknikler sonucu önemli ölçüde azalmıştır. Vasküler kaynaklı en sık karşılaşılan komplikasyonlar hepatic arter trombozu ve portal ven trombozudur. Hepatic arter trombozu çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Diğer bir cerrahi komplikasyon olan biliyer sorunlar; çocuk karaciğer nakli alıcılarının yaklaşık olarak %10-30'unda görülmektedir (84).

Günümüzde enfeksiyöz komplikasyonlar; nakil sonrası morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenleri arasındadır. Graft reddini önlemek için kullanılan immünsüpresif ilaçlar T lenfositler, medüller hücre proliferasyonunu ve makrofaj aktivasyonunu inhibe ederek enfeksiyon gelişimi için en uygun ortamı oluştururlar. Özellikle enterokok ve stafilokoklardan kaynaklanan bakteriyel enfeksiyonlar; Candida ve Pneumocystis jirovecii gibi mantar enfeksiyonları, EBV- CMV gibi viral enfeksiyonlar hem sağ kalımı hem de hayat kalitesini nakil sonrası dönemde önemli ölçüde etkiler.

Karaciğer nakli sonrası ilk haftalar içinde hastaların yaklaşık % 20-50'sinde akut rejeksiyon görülebilmektedir. Kronik rejeksiyon ise nakil yapılan hastalarda % 5-10 arasında görülebilmektedir. De novo otoimmün hepatit, idiopatik posttransplant hepatit ve primer sklerozan kolanjit graft disfonksiyonu yapan diğer nadir nedenlerdir (85). Özellikle tacrolimus kullanımının yaygınlaşmasından sonra nakil sonrası akut ve kronik rejeksiyon oranı belirgin şekilde azalmıştır.

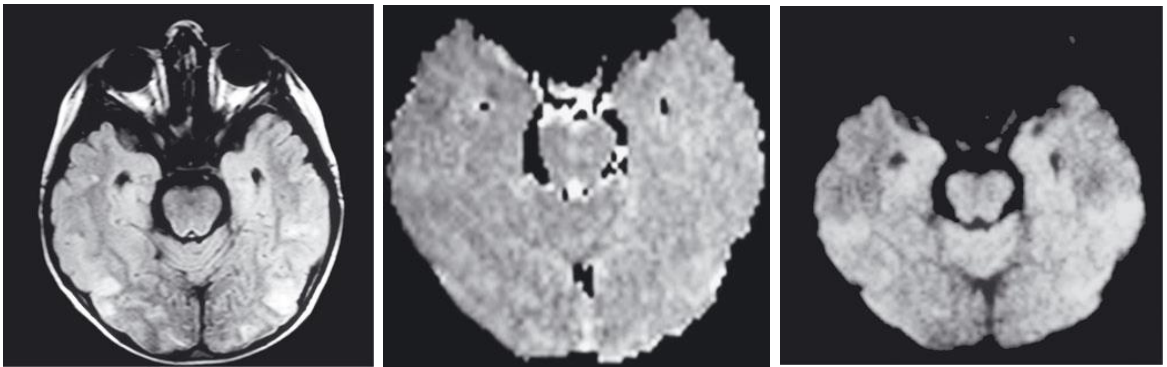
### **2.2.7 Nörolojik Sorunlar**

Solid organ nakli sonrasında nörolojik komplikasyon görülme oranı yüksektir (86). Bu oran karaciğer naklinde, nakil öncesinde karaciğer hastalığı sebebiyle görülen metabolik

düzensizlikler, elektrolit dengesizliği, malnutrisyon gibi nedenlerle daha da çok artar (4). Çeşitli çalışmalarda pediatrik karaciğer nakil alıcılarında nörolojik komplikasyonlar %8 – 46 oranında bildirilmiştir. Nörolojik komplikasyonların % 75-87 si ilk 30 gün içinde gerçekleşmektedir (86, 87).

Pediatrik nakil alıcılarında nörolojik komplikasyonlar daha çok immünsüpresif ilaçlar sonrası bildirilmiştir ve bu nörolojik komplikasyonların immünsüpresiflerin yüksek serum düzeyi ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (88, 89, 90). Klinik prezentasyon; tremor, baş ağrısı, mental durum değişikliği, görsel bozukluklar, nöbetler şeklinde olabilir. Hipomagnezemi ve hipokolesterolemi ise bu duruma yatkınlık yaratan faktörlerdendir. Immünsüpresiflerin çoğunun lipofilik olması, kolesterol düşüklüğünde serbest ilaç fraksiyonunun artmasına sebep olur. Böylece kan beyin bariyerinden difüzyona uğrayan ilaç miktarı da fazlalaşır (90).

MR görüntülemesinde posterior serebrumda bilateral beyaz ve gri cevherin reverzible vazojenik ödemi ile karakterize Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu tespit edilen hastalar mevcuttur. PRES te en çok gözlenen klinik prezentasyonlar; bilinç değişikliği, nöbet, baş ağrısı, kortikal körlük, görsel bozukluklar ve 6. sinir felcidir. Nakil alıcılarında immünsüpresif ilaca bağlı PRES oranı %1 – 6 arasında değişmektedir (90). Özellikle sistolik ve diyastolik hipertansiyona yol açtığı bilinen takrolimus, hipertansiyon yaparak veya yapmadan PRES'e sebep olabilir (86, 91). Bu hastalarda temel yaklaşım doz azaltımı yapılması veya diğer bir immünsüpresif ilaca geçilmesidir. (Şekil 3)



Şekil 3 Tacrolimus alan bir hastadaki PRES (86)

(a) Aksiyal FLAIR MRI da özellikle posterior dolaşım tarafından kanlanan bölümlerde anormal sinyal yoğunluğu görülmektedir, korteks de etkilenme görülmekle birlikte özellikle beyaz cevherin etkilendiği söylenebilir. (b) İzotropik DWI, FLAIR da anormal olan bölgelerin normal olduğunu göstermektedir. (c) ADC haritası FLAIR de anormal olan bölümlerde artmış difüzyon tespit etmiştir.

Kemper ve arkadaşları takrolimus kullanımında terapötik aralıkta bile psikolojik ve davranışsal yan etkilerin sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Özellikle depresyon ve agresif davranış sık gözlenirken, hastaların bu dönemde laboratuvar ve MR tetkikinde patolojik bulguya rastlanmadığı, fakat takrolimus doz azaltımı sonrası semptomların düzeldiği gözlenmiştir (92).

### **UNOS ve ELTR Verileri**

UNOS kayıtlarına göre 1988 yılından günümüze kadar 140.000 in üzerinde hastaya karaciğer nakli yapılmıştır, pediatrik karaciğer nakli bunların 15.000 kadarını oluşturur. ELTR (European Liver Transplantation Registry) verilerine göre Mayıs 1968- Aralık 2013 yılları arasında toplam 106.849 hastaya 118.441 karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Bu nakillerin 4.214'ü ülkemizde bu tarihler arasında yapılmıştır. Avrupa'da bu 45 yılda yapılan pediatrik karaciğer nakli sayısı ise 9.420 olarak açıklanmıştır.

1997-2004 yılları arasındaki kayıtların baz alındığı istatistiklerde, çocuk hastanın yaş gruplarına göre değişmekle birlikte 1. yıl sağkalım oranı %89-92,5 yıllık sağkalım ise %76-81'dir (93). ELTR verilerine göre de 1968 ile 1980 yılları arasında karaciğer nakli yapılmış çocuklarda 1 yıllık sağkalım oranı 2 yaşından küçüklerde %84,2 yaşından büyüklerde %86'dır. 10 yıllık sağkalım ise 2 yaşından küçüklerde %78,2 yaşından büyüklerde %77'dir (94). Tüm komplikasyonlar hastaların yakın ve ayrıntılı takibi, immünsüpresif tedavinin doğru ve yakın izlemi ile azalmıştır (74). Sağkalım oranlarının bunların sonucunda artışı karaciğer nakli ile ilgili çalışmaların hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelmesini sağlamıştır.

### **3. GEREÇ, HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1 Katılımcıların Seçimi**

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde 2003-2015 yılları arasında çocukluk çağında karaciğer nakli yapılmış hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı, KA 16/35 protokol no ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 15/03/2016 tarihinde onaylanmıştır (Proje No: KA 16/35).

Çalışmaya davet edilen çocuklar ve aileleri araştırmacı tarafından çalışma ile ilgili bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alınmıştır. Çalışma, Kasım 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında, Çocuk Gastroenteroloji bölümünde karaciğer nakli sonrası izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ergenler ile yürütülmüştür. Katılma kriterlerine uygun 6-18 yaş arası toplam 62 çocuk ve ergen hasta çalışma grubunu oluşturmuştur.

#### **Örneklem grubu için çalışmaya alınma ölçütleri:**

- 1.Altı-18 yaşlar arası olmak
- 2.Karaciğer naklinin üzerinden en az 1 yıl geçmiş olması
- 3.Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 4.Değerlendirmeye engel olacak düzeyde zekâ geriliği olmaması
- 5.Okuma- yazma bilmek

#### **Örneklem grubu için çalışmadan çıkarılma ölçütleri:**

- 1.Değerlendirmeye engel olacak düzeyde zekâ geriliği olması
- 2.Okuma- yazma bilmemek

#### **3.2 Yöntem**

Çalışmaya alınan hasta gruplarının sosyodemografik özellikleri, araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik bilgi formu kullanılarak değerlendirildi. Çalışma grubundaki hastalara, önce çocuk ve ergen ruh sağlığı uzmanı olan klinik görüşmeci tarafından ruhsal muayene yapılarak DEHB'nun DSM-IV'e dayalı tanı kriterleri tek tek değerlendirildi. Daha sonra aynı klinik görüşmeci, çocuklara *K-SADS Türkçe versiyonunu* uyguladı. Ebeveynlerine ise çocuklarıyla ilgili olarak *K-SADS Türkçe versiyonu* yanı sıra *CPRS (Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği)* uygulandı. Anne-babaya; çocuğun sınıf



öğretmenlerine verilmek üzere CTRS ölçekleri (Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği verildi ve öğretmenlerin ölçekleri doldurduktan sonra kliniğimize ulaştırmaları istendi.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı, en sonunda, aynı klinik görüşmeci tarafından yukarıda bahsedilen tüm testler, ruhsal muayeneler, görüşmeler ve veriler bir araya getirilerek konuldu. Bu tanıyı alan hastalara uygun tedavi düzenlemeleri yapıldı.

### **3.2.1 Kullanılan ölçekler, nöropsikolojik testler**

#### **1. Sosyodemografik veri formu**

Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri araştırmacı tarafından sosyodemografik bilgi formu kullanılarak elde edilmiştir. Formda çocuğa ait yaş, cinsiyet, tanı, nakilden önceki hastalık süresi, karaciğer naklinin gerçekleştiği yaş, naklin kadavradan mı yoksa canlıdan mı yapıldığı, hastanın konvülziyon geçirme, prematürite ve düşük doğum ağırlığı öyküsü, annenin gebelik süresince sigara kullanma öyküsü gibi bilgiler sorgulanmıştır.

#### **2. Nöropsikolojik Testler**

##### **K-SADS (Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu ) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children–Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version)**

6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptama amacıyla DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir. Anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılan yarı-yapılandırılmış bir görüşme olan K-SADS, Öğrenme Güçlüğü, Gelişimsel Bozukluklar ve Negatif Semptomlu Şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluğu taramaktadır (58).

Bu test çalışma grubunda 62 hastaya ve ebeveynlerine yapıldı.

### **CPRS (Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği) (Conners' Parent Rating Scale)**

CPRS, toplamda 48 maddeden oluşmaktadır. Dikkat eksikliği, hiperaktivite, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu belirtilerini sorgulayan alt testleri mevcuttur. Cronbach'ın alfa katsayısı için 0,90 olarak hesaplanmıştır. CPRS'nin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (95). Sorular, ana babalar tarafından yanıtlanmaktadır ve 4'lü Likert skalasından oluşmaktadır. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır.

Çalışmamızda 62 hastanın 61'inin anne-babasına CPRS ölçeği uygulanabilmiştir.

### **CTRS (Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği) (Conners Teacher Rating Scale)**

Öğrencilerin sınıf içi davranışlarının öğretmenleri tarafından derecelendirilmesi amacı ile Connors tarafından CTRS geliştirilmiştir. Ölçeğin ilk formu 39 madde içerirken daha sonraki çalışmalar sonrası 28 madde içeren kısa formu geliştirilmiştir. Kısa formu kullanılarak CTRS'nin Türkçe uyarlama çalışmaları 1995, 1997 ve 2006 yıllarında yapılmıştır. CTRS, "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozukluklarını" taramak amacıyla kullanılabildiği çalışmalarda belirtilmiştir (95). Öğretmenler tarafından verilen ve ölçekten alınan yüksek puanlar yıkıcı bozukluklara özgü belirtilerin yoğunluğunu gösterir. Sorular öğretmenlerden tarafından 4'lü Likert skalası üzerinde doldurulur. "Hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanır.

Sekiz hastanın öğretmenlerine ulaşılamamış, 62 hastanın 54 'ünün öğretmenine CTRS ölçeği uygulanabilmiştir.

### **3.3 İstatistiksel Analiz:**

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Niteliksel özellikler için ise sayı ve yüzdeler verilmiştir.

DEHB olan ve karaciğer nakli yapılmış olgularda elde edilen ölçümlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile test edilmiş, sonucunda verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır. Sayısal değerlerin iki grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki grupta niteliksel özelliklerin karşılaştırmalarında ise çapraz tablo analizlerinden Ki-kare analizi, Fisher Kesin testi ve

Fisher-Freeman-Halton testi uygulanmıştır. Sayısal özellikler arasındaki ilişkiler için ise Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

İstatistiksel önemlilik için  $p < 0,05$  ise anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel analizlerin tümünde IBM- SPSS 21. 0 for Windows paket programı kullanılmıştır.

#### **4. BULGULAR**

Araştırmaya, 6-18 yaş aralığında 37 erkek (%59,7) ve 25 kız (%40,3) olmak üzere toplam 62 hasta katıldı. En sık biliyer atrezi (19 hasta, %30) ikinci sıklıkta progresif familial intrahepatik kolestaz (10 hasta, %16) tanılarıyla transplantasyon yapılmıştır. Klinik görüşmecinin ulaştığı son sonuçlara göre, hastalarımızdan 6'sı (%9,67) DEHB tanısı almıştır. Bu hastalardan ikisi Alagille sendromu, ikisi ailevi hiperkolesterolemi, biri biliyer atrezi, bir hasta tirozinemi tanılıdır.

Örneklemdeki kızların (1/25) % 4'ü; erkeklerin (5/37) % 13,5'u DEHB tanısı aldı. DEHB tanısı ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. (p:0,387)

Çalışma yapıldığı sıradaki yaş ortalaması  $11,6 \pm 3,1$  (7-18) yıldır. DEHB tanısı alan hasta grubunda yaş ortalaması  $10,9 \pm 3,1$  (8,2-17) yıl, DEHB tanısı alamayan grupta  $11,6 \pm 3,2$  (7-18) yıl olup arada anlamlı ilişki saptanmadı.(p:0,537)

Hastaların nakil yaşı ortalaması ise  $4,8 \pm 3,2$  (0,6 – 16,6) yıldır. DEHB tanısı alan hasta grubunda nakil yaşı ortalaması  $4 \pm 4,8$  (0,6-13,1) yıl, DEHB tanısı alamayan grupta  $4,9 \pm 4,4$  (0,6-16,6) yıl olup arada anlamlı ilişki saptanmadı.(p:0,435)

Nakil ile çalışma arasında geçen süre ortalaması  $6,8 \pm 3,7$  (1-12,9) yıldır. DEHB tanısı alan hasta grubunda bu süre  $6,9 \pm 3,2$  (2,2-10,7) yıl, DEHB tanısı alamayan grupta  $6,8 \pm 3,6$  (1-12,9) yıl olup arada anlamlı ilişki saptanmadı. (p:0,991)

Hastaların nakil öncesi hastalık süresi ortalaması  $3,5 \pm 3,8$  (0,1-16) yıldır. DEHB tanısı alan hasta grubunda bu süre  $3,6 \pm 3,4$  (0,5-11) yıl, DEHB tanısı alamayan grupta  $3,5 \pm 3,8$  (0,1-16) yıl olup arada anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,999).

62 hastanın K-SADS testi sonucunda 15 (%24,5) hastada DEHB tanısı yönünden pozitiflik saptandı. CPRS ölçeği 61 hastanın anne – babasına uygulandı. Ebeveynlere göre bu hastaların 26 (%42,6) 'sında hiperaktivite, 28 (%45,9)' inde dikkat eksikliği mevcuttu.

Öğretmenlerin doldurduğu CPRS ölçeği 54 hastaya uygulanabilmişti. Öğretmenlere göre bu hastaların 13 (%24)' ünde hiperaktivite, 22 (%40,7)' sinde dikkat eksikliği mevcuttu. Ruhsal muayeneler ve son klinik değerlendirmeler sonucunda sadece 6 hastaya DEHB tanısı konuldu (Tablo 1).

**Tablo 1 Hasta tanıları –DEHB Tanısı ve Ölçekler**

<b>Tanımlar</b>	<b>n (%)</b>	<b>DEHB</b>	<b>K-SADS</b>	<b>CPRS</b>	<b>CPRS</b>	<b>CTRS</b>	<b>CTRS</b>
			<b>DEHB</b>	<b>HA(+)</b>	<b>DE (+)</b>	<b>HA (+)</b>	<b>DE (+)</b>
		<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
Biliyer Atrezi	19 (%30)	1	6	10	8	6	7
PFIK	10 (%16)			4	3	1	4
Wilson Hastalığı	6 (%9,6)		3	4	4	2	2
Tirozinemi	4 (%6,4)	1	1		1		1
Alagille Send.	3	2	2	3	2	2	3
Caroli Hastalığı	3				2		2
Famlyal Hiperkolesterolemi	2	2	2	2	2		1
Fulminan Hepatit A	2					1	
Kriptojenik Siroz	2			1	1	1	1
Oksalozis	2						
Sklerozan Kolanjit	2			1	1		
Alfa 1 Antitripsin Eksikliği	1						
Crigler Najjar Send	1				1		
Hepatoblastom	1						
Neonatal Kolestaz	2				1		1
OTC eksikliği	1			1	1		
Akut Karaciğer Yetmezliği (idiyopatik)	1		1		1		
<b>Toplam</b>	<b>62</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>26</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>22</b>

*K-SADS: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu CPRS: Conners Ana-Baba Değerlendirme Ölçeği, CTRS: Conners Öğretmen Değerlendirme Ölçeği, DE: dikkat eksikliği HA: hiperaktivite*

DEHB tanısı alan altı hastanın; biri dikkat eksikliği baskın tip DEHB (DEHB-DE), biri aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu tip DEHB (DEHB-HA), dördü ise bileşik tip DEHB tanısı aldı. Biliyer atrezi tanısıyla izlenip DEHB tanısı alan hasta bileşik tip, Tirozinemi tanısıyla izlenip DEHB tanısı alan hasta bileşik tip DEHB olarak tespit edildi. Alagille Sendromu ile izlenip DEHB tanısı alan iki hastadan biri hiperaktivite baskın tip, diğeri bileşik tip DEHB tanısı aldı. Familial hiperkolesterolemi tanısıyla izlenen iki hastadan biri dikkat eksikliği baskın tip, diğeri bileşik tip DEHB tanısı aldı.

On beş (%24,1) hastada nörolojik etki oluşturma potansiyeli olan hastalıklar (üre siklus enzim defektleri, Wilson hastalığı, tirozinemi, Alagille sendromu, Crigler Najjar Sendromu) nedeniyle karaciğer nakli yapılmıştı. Bu gruptaki 3 hastada (3/15, %20) DEHB saptandı. Primer tanının beyni etkileyen hastalık olmadığı kabul edilen diğer hastalardaki DEHB sıklığı %6,3 olarak saptandı. Nörolojik etkilenme potansiyeli yüksek olan grupta DEHB sıklığı daha fazlaysa da iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.(p:0,333 )

Canlı vericiden nakil olan 58/62 hastaya (%93,5), 4/62 hastaya (%6,4) kadavradan nakil yapılmıştır. DEHB tanısı alan altı hastanın hepsine canlı vericiden nakil yapılmış olduğundan DEHB tanısı ile ilişkilendirilemedi.

Özgeçmişinde konvülsiyon öyküsü olan 10/59 hastadan biri (1/10, %10) DEHB tanısı aldı, epilepsi öyküsü olmayan grupta ise 4/49 (%8,1) hastaya DEHB tanısı konuldu. İki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. (p:0,999)

Ailede epilepsi öyküsü olan 7/54 hastadan ikisi (2/7, %28,5) DEHB tanısı aldı. DEHB olmayan grupta ise bu oran (3/47) %6,3 'dür. İki grup arasında istatistiksel fark yoktur. (p:0,120)

Prematürite öyküsü olan 7/54 hastadan biri (1/7, %14,2) DEHB tanısı aldı. Prematürite öyküsü olmayan grupta ise 4/47(%8,5) hastaya DEHB tanısı konuldu. İki grup arasında istatistiksel fark yoktur. (p:0,515)

Düşük doğum ağırlığı öyküsü olan 7/54 hastadan ikisi (2/7, %28,5) DEHB tanısı aldı. Düşük doğum ağırlıklı olmayan hastalarda ise DEHB sıklığı %6,3 (3/47) olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p:0,120)

54 hastanın dördünde, annenin hamilelik döneminde sigara kullanım öyküsünün olduğu öğrenilmiştir. Bu hastaların biri (1/4, %25) DEHB tanısı alırken, sigara kullanımı olmayan 50/54 hastadan dördü DEHB tanısı almış (4/50, %8); gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p:0,330)

Beş hastada (5/62, %8) ensefalopati öyküsü, 3/62 hastada (%4,8) posterior reversible lökoensefalopati sendromu (PRES) öyküsü vardır. Bu hastaların hiçbiri DEHB tanısı almamıştır.

Hastalık ciddiyetine bakıldığında; 62 hastanın PELD/MELD skor ortalaması  $18 \pm 12,4$  (1-48) dür. 62 hastanın PELD/MELD skor ortalaması  $18 \pm 12,4$  (1-48) dür. DEHB tanısı alan grupta  $16,7 \pm 6,5$  (9-25), DEHB tanısı almayan grupta  $18,2 \pm 12,8$  (1-48) olarak bulunmuştur. PELD/MELD skorlaması ile DEHB arasında ilişki saptanmamıştır. (p:0,999 )

Child Pugh skorlaması 8 hastada siroz olmaması nedeniyle değerlendirilmemiş, 54/62 hastaya uygulanmış, bunların 11/54'ünün A grubu (%20,3), 27/54 ünün B grubu (%50), 16/54 ünün C grubu (%29,6) olduğu görülmüştür. A grubunda 1/11 (%9), B grubunda 2/27 (%7,4), C grubunda ise 1/16 (%6,2) hasta DEHB tanısı almış, kalan 2 DEHB hastası siroz olmadığı için Child- Pugh skorlaması yapılmayan grupta yer almıştır. Child Pugh skorlaması ile DEHB arasında ilişki saptanmamıştır. (p:0,534)

Nakil öncesi amonyak düzeyi bakılan 58 hastanın ortalama amonyak düzeyi  $84,4 \pm 49,8$  (17-257)  $\mu\text{g/dl}$  olarak bulunmuştur. DEHB tanısı alan grupta amonyak düzeyi  $57,3 \pm 24,4$  (39-105)  $\mu\text{g/dl}$  iken, tanı almayan grupta amonyak düzeyi  $87,7 \pm 51,2$  (17-257)  $\mu\text{g/dl}$ 'dir. Amonyak düzeylerinin DEHB tanısı almayan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. (p:0,042)

Hastaların nakil öncesi total bilirubin pik düzeyi  $21,5 \pm 20,2$  (0,53-87,2)  $\mu\text{g/dl}$ , direk bilirubin pik düzeyi  $13,8 \pm 13$  (0,2-50,9)  $\mu\text{g/dl}$  olarak bulunmuştur. Total bilirubin pik düzeyi ortalaması DEHB tanısı alan grupta  $23 \pm 33$  (0,9 - 87,2)  $\mu\text{g/dl}$ , almayan grupta  $21,4 \pm 18,8$  (0,5 - 82,4)  $\mu\text{g/dl}$  dir. Direk bilirubin pik düzeyi ortalaması DEHB tanısı alan grupta  $14,9 \pm 19,5$  (0,5 - 50,9)  $\mu\text{g/dl}$ , almayan grupta  $13,7 \pm 12,4$  (0,2 - 50,8)  $\mu\text{g/dl}$  dir.

DEHB ile total bilirubin (p:0,667) ve direk bilirubin(p:0,880) değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. (Sırasıyla p:0,667 ve p:0,880)

Nakil öncesi serviste kalış süresi ortalaması  $27,8 \pm 28,8$  (0-168) gündür. DEHB tanısı alan hasta grubunda bu süre  $26,6 \pm 24,6$  (5-74) gün, DEHB tanısı alamayan grupta  $28 \pm 29,4$  (0-168) gün olup arada anlamlı ilişki saptanmadı.(p:0,898)

Nakil öncesi yoğun bakımda kalış süresi ortalaması  $0,8 \pm 2,4$  (0-11) gün, DEHB tanısı alan grupta bu süre  $0 \pm 0$  (0-0) gün, DEHB tanısı alamayan grupta  $4,4 \pm 3,9$  (1-21) gün olup arada anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,368).

Nakil sonrası yoğun bakımda kalış süresi ortalaması  $4,3 \pm 3,8$  (1-21) gündür. DEHB tanısı alan grupta bu süre  $3,7 \pm 1,5$  (2-6) gün, DEHB tanısı alamayan grupta  $1 \pm 2,5$  (0-11) gün olup arada anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,841).

Nakil sonrasında serviste kalış süresi ve sonraki yıllarda toplam hastaneye yatış süresi ortalaması  $68,9 \pm 55,2$  (7-287) gündür. DEHB tanısı alan grupta bu süre  $57,8 \pm 36,1$  (16-110) gün, DEHB tanısı alamayan grupta  $70 \pm 57$  (7-287) gün olup arada anlamlı ilişki saptanmadı.(p:0,898) Fakat bu süre arttıkça, *öğretmen Connors testi*'nde hiperaktivite puanlarının arttığı tespit edilmiştir (r:0,273 p:0,046 ).

Anne-baba Connors testinde değerlendirilen dört alandan herhangi birinde bozukluk tespit edilmesi, diğer üç alanda da bozukluk riskini artırmaktadır (hiperaktivite – dikkat eksikliği için= r: 0,627 p: <0,01 hiperaktivite – davranış bozukluğu için= r:0,546 p: <0,01 hiperaktivite – karşı gelme bozukluğu için=r: 0,657 p: <0,01 dikkat eksikliği – davranış bozukluğu için= r:0,692 p: <0,01 dikkat eksikliği- karşı gelme bozukluğu için= r:0,777 p: <0,01 davranış bozukluğu- karşı gelme bozukluğu için= r:0,794 p: <0,01 ).

Çalışmamızda DEHB tanısı alan 6/62 hasta ile DEHB olmadığı kanısına varılan 56/62 hasta arasında nakil yaşı, nakil öncesi hastalık süresi, nakil öncesi pik total ve direk bilirubin seviyeleri, Child Pugh ve PELD skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; DEHB sıklığı karaciğer nakilli çocuklarda %9,7 olarak saptandı. DEHB tanısı alan 6 hastadan 5 i erkektir. Alt tiplere bakıldığında tanı alan tek kız hasta DEHB – DE tanısı almış; 5 erkekten 4 ü bileşik tip, 1 tanesi DEHB-HA tanısı aldı. DEHB tanılı hastalarda olmayan hastalara göre amonyak düzeyleri daha düşük saptandı. Nakil

sonrasından günümüze kadar hastanede yatış süresi arttıkça öğretmenlerin yaptığı *Conners testi* 'nde hiperaktivite puanlarının arttığı tespit edildi.

## 5. TARTIŞMA

Karaciğer nakli birçok kronik çocukluk karaciğer hastalığı için uzun süreli sağkalım sağlayan bir tedavi seçeneğidir. 5 yıllık sağ kalım 1980'lere göre belirgin olarak artarak % 80-95 arasında, 10 yıllık sağkalım %66-80 arasında seyretmektedir (97, 98).

Nakil sonrası sağkalım artsa da son çalışmalar karaciğer nakli alıcılarının fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevlerde sağlıklı popülasyona göre düşük performans gösterdiğini ortaya koymaktadır (3). Bu nedenle veriler değerlendirilirken sağ kalımla birlikte yaşam kalitesi de araştırılmalıdır (99). Karaciğer hastalıklarında görülen malnutrisyon, metabolik düzensizlikler ve elektrolit düzensizlikleri ve nakil sonrası kullanılan ilaçlar çocukları beyin için toksik birçok duruma maruz bırakabilir (4). Biz çalışmamızda karaciğer nakilli çocuklarda aile-okul yaşantısını etkileyebilecek olan DEHB sıklığını ve olası etkenlerini araştırmak istedik.

Erşan ve arkadaşları (36) Sivas bölgesinde 6-15 yaş arası 1425 sağlıklı çocukta DEHB oranını %8,1 olarak rapor etmişlerdir. Ülkemizde yapılan toplum temelli çalışmalarda DEHB sıklığı %5,6-8,6 olarak raporlanmıştır (36, 37). Hasta örneklerinde ise DEHB oranı daha yüksek olmakla birlikte, farklılık gösterebilmektedir. SPLIT (Study of Pediatric Liver Transplant) grubunun karaciğer nakilli 93 çocukta yaptığı çalışmada, hastaların %14'ü DEHB tanısı almıştır. Ee ve arkadaşları (100) ise izledikleri 13 karaciğer nakilli hastadan 4'üne (%31) DEHB tanısı koymuşlardır. Çalışmamızda bulduğumuz % 9,7 DEHB oranı; toplum temelli çalışmalardaki DEHB oranına göre hafif yüksek, karaciğer nakilli çocuklarda yapılmış çalışmalara göre daha düşüktür (6, 100, 101). Bu durum karaciğer naklinin bilişsel fonksiyonlar ve dikkat üzerine etkilerine işaret eder.

Qvist ve arkadaşları (102); karaciğer nakilli çocuk hastalarla yaptıkları çalışmada özellikle erkek hastalarda özel dikkat problemleri, somatik yakınmalar ve sosyal problemler olduğunu tespit etmişlerdir. Castro ve arkadaşları (103); 13-17 yaş grubunda organ nakilli ergenlerle yaptıkları çalışmada erkek cinsiyetin dikkat problemlerine yatkınlık yarattığını belirtmişlerdir. Erkek hastalarda sosyal problemler ve dikkat problemlerinin, kızlarda ise içselleştirme problemlerinin (anksiyete / depresyon gibi) akran hemcinslerine göre daha sık



görüldüğünü raporlamışlardır. Çalışmamızda DEHB tanısı alan 6 hastadan 5 i erkektir. Toplumda da DEHB erkeklerde daha sık görülmekte olup, erkek/kız oranı 3:1 dir (40, 41). Alt tiplere bakıldığında tanı alan tek kız hastamız, toplumda kızlarda en sık görülen alt tip olan DEHB –DE tanısı almış; 5 erkekten 4 ü bileşik tip, 1 tanesi DEHB-HA tanısı almıştır. Toplumda çocuk yaş grubunda DEHB'nin bütün tipleri erkeklerde daha sıktır. Bu açıdan bulunan sonuçlarımız önceki çalışmalarla uyumludur (41).

Castro ve arkadaşları (103); daha küçük yaşta nakil olan, bekleme listesinde uzun süre organ bekleyen çocukların dikkat problemleri için daha duyarlı olduklarını tespit etmişlerdir. Gilmour ve arkadaşları (9) bu çocuklarda bilişsel gecikme oranının daha yüksek olduğunu bulmuşlar, bu durumu nörolojik gelişimin genç yaşta daha savunmasız olmasına bağlamışlardır. Kaller ve arkadaşları (14) ise, daha genç ve hastalık süresi daha kısa olan çocukların, bölünmüş dikkat testinde, uyarana verilen tepki süresine baktıklarında tepki sürelerinin daha kısa olduğunu raporlamışlardır. Çalışmamızda, DEHB tanısı ile nakil yaşı, hastalık süresi ile ilgili herhangi bir ilişki saptamadık.

Bilişsel kayıp ve karaciğer hastalığı ilişkisi çoğu zaman ensefalopati tablosuyla karşımıza çıksa da, bu klinik oluşmadan önce de kayıplar yarattığı tespit edilmiştir (2). Nakil öncesi dönemde, başlangıçta hastada herhangi bir semptom oluşturmadan dikkat testlerinde bozulma ve hafif düzeyde bilişsel kayıplar ile karakterize olan bu tabloya minimal hepatik ensefalopati adı verilir (1). İlgi çekici olan, bu hastalarda ilk kaybedilen yeteneğin 'dikkat' olmasıdır (104).

Karaciğer nakli sonrasındaki gelişen bilişsel kayıpların, minimal hepatik ensefalopatiyi takip eden bir süreç mi, yoksa başka bir fenomen mi olduğu Tryc ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (105). Elli erişkin hasta ile yapılan bu çalışmada, hastalar nakil öncesi, nakil sonrası 6. ve 12. ayda çeşitli testlerle değerlendirilmişlerdir. Nakil sonrası 12. ayda karakteristik hepatik ensefalopati disfonksiyonunun çözüldüğü fakat ikincil bir bilişsel düşüklük geliştiği, özelliklerinin farklı olduğu, ilkinde göre görsel-mekânsal yapılandırma, dil ve dikkat testlerinde belirgin kayıp gözlendiği raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda, pre-operatif hepatik ensefalopati ve post operatif PRES tanısıyla izlenmiş hiçbir hasta DEHB tanısı almamıştır. Bu konuya açıklık getirmek için daha fazla sayıda hasta ile çalışılması gereklidir. Hepatik ensefalopati patogenezinin amonyak yüksekliğine bağlı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda amonyak yüksekliği ile DEHB arasında ters bir ilişki bulunmuş, DEHB tanısı alan grupta amonyak düzeyleri düşük saptanmıştır. (p:0,042) Bu

durum hepatik ensefalopati ile DEHB deki bilişsel kayıpların birbirinden farklı fizyopatolojilerle oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kaller ve arkadaşları (14), beyni etkileyebilen (metabolik hastalıklar, sitrülünemi tirozinemi, Wilson hastalığı, Crigler Najjar sendromu, Alagille sendromu) ve etkilemeyen hastalıklar nedeni karaciğer nakli olan çocukları karşılaştığında; nörolojik etkilenme potansiyeli olan gruptaki hastaların dikkat alt testlerinde belirgin olarak kötü sonuçlar aldığını; diğer grubun test sonuçları daha iyi olsa da sağlıklı akranlarına göre düşük skorlar aldıklarını tespit etmiştir. Yazarlar, primer karaciğer hastalığının kendisinin, gelişen beyin dokusuna, malnutrasyon ve metabolik düzensizlikler yoluyla olumsuz etkisi-ya da sekeli ile bilişsel işlevlerin bozulduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu durumu hastalık süresinin de etkileyebileceği, çünkü çalışmalarında beyni etkileyebilen hastalığa sahip hastaların nakil yaşının yüksek ve hastalık sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Biz çalışmamızda bu iki ayrı tanı grubunda DEHB açısından anlamlı fark saptamadık.

Kaller ve arkadaşları (14), sürdürülebilir dikkati, bağış tipi (canlı - kadavra) ve nakil sayısının etkilediğini, canlı verici ve daha az nakil sayısında, testte daha az ihmalle karşılaşıldığını saptamışlardır. Çalışmamızda verici tipi ile DEHB sıklığı arasında ilişki saptamadık. Bu durum 62 hastadan sadece dördünün kadavra vericiden nakil olmasından dolayı farklı örneklerde değişiklik gösterebilir.

Çalışmamıza göre bilirubin düzeyleri, Child Pugh, PELD skorları ile DEHB tanısı arasında anlamlı ilişki yoktur. Bazı erişkin çalışmalarında nakil öncesi minimal hepatik ensefalopatiyi saptamada Child Pugh skorlarını yol gösterici olabileceği belirtilmiş olsa da Child Pugh ve PELD skorlarını dikkat ile ilişkilendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, annenin hamilelik sırasında sigara kullanımının DEHB tanısıyla ilişkilendirildiği bilinmektedir, fakat biz çalışmamızda karaciğer nakilli çocuklarda böyle bir ilişki saptamadık. Yine de daha büyük örneklemeli çalışmalarda bu sonuçlar farklılık gösterebilir.

Çalışmamıza göre nakil sonrasında günümüze kadar serviste yatış süresi arttıkça öğretmenlerin yaptığı *Conners testi*'nde hiperaktivite puanları artış göstermektedir. Yurt çocuklarında ve kronik rahatsızlık nedeniyle uzun süre hospitalize edilen çocuklarda uyaran eksikliğine bağlı olarak hiperaktivite sık görülmektedir (106). Bizim çalışma grubumuzda da uzun süreli hastanede yatışın aynı şekilde uyaran eksikliği yaratarak hiperaktivite riskini artırması olasıdır.

Anne- baba Conners değerlendirmesinde bakılan 4 alandan (dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış bozukluğu ve karşı gelme bozukluğu) herhangi birinde bozukluk saptanması, diğer üç alanda da bozukluk tespit edilmesi için risk oluşturmaktadır. Bu durum DEHB de komorbid rahatsızlıkların sık görölmesine bağlanmıştır. Ayrıca *anne- baba Conners testi* soruları incelendiğinde, bazı soruların birden çok bozuklukta görölebildiği ve ailelerin durumu tam olarak birbirinden ayıramadığı izlenimini vermiştir (107, 108).

Kaller ve arkadaşları (14), 137 karaciğer nakilli çocuğun dikkat testlerinde düşük - normal aralıktaki yer aldığını, özellikle bölünmüş dikkat, işleyen bellek ve uyarılabilirlik, dağılabilirlik ve sürdürülebilir dikkat testlerinde akranlarına göre belirgin olarak düşük puan aldıklarını gözlemlemişlerdir.

SPLIT (Study of pediatric liver transplant) grubu 2014 yılında, karaciğer nakilli çocuklarda IQ ile akademik kayıpları ele alan, iki basamaklı, ilk basamakta 144 hasta ile başlayıp ikinci basamakta 93 hasta ile tamamladığı çalışmayı yayınlamıştır. İlk değerlendirmenin 5-6 yaşlarda, ikinci değerlendirmenin 7-9 yaşlarda yapıldığı çalışmada araştırmacılar, birinci basamakta, katılımcıları normal popölasyonla karşılaştırdıklarında entelektüel yeteneği belirgin derecede düşük bulmuşlardır. Ayrıca beklenenden iki kat fazla hastada, beklenen IQ düzeyinden 1 ve daha fazla standart sapma düşüş tespit edilmiştir (6, 101).

Bu entelektüel kayıpların akademik performansı engellemesi ve uzun dönemde bağımsızlık işlevini etkilemesi sürpriz değildir. Okuma ve matematik skorları test normlarının çok altında bulunmuş, bu erken dönemde bile, yapılan IQ ve akademik başarı karşılaştırmasında %25 hastanın okuma ve matematik alanında öğrenme güçlüğü tespit edilmiştir. Akademik gecikme ve yönetim fonksiyonu kayıplarının katılımcıların yeni okula başladığı bu dönemde bile bu denli yüksek oranda görölmesi daha çarpıcı bir sonuç olarak sunulmuştur.

Öğretmen raporlarında özellikle araştırmanın ikinci basamağında “bazı davranışları engelleme yeteneği, modu düzenleme, göreve başlama, işleyen belleği kullanma, zaman-görev - materyal planlama ve organizasyonu, öz-izleme alanlarında sıkıntılar” gibi daha spesifik problemlerden bahsedilmiş, özellikle işleyen bellek kaybının testlerde beklenenden fazla oranda olduğu görölmüştür. Yine ikinci basamakta aile raporları sonucunda %14 hasta DEHB tanısı almıştır.

Ee ve arkadaşları (100); nakil sonrası uzun dönem psikiyatrik etkileri değerlendirmek için 10 yıl süreyle sağ kalan 13 karaciğer nakli yapılmış çocuğu bilişsel fonksiyonlar, zekâ,

akademik fonksiyonlar, davranış ve duygusal sağlık yönünden çeşitli testler yaparak akranlarıyla karşılaştırmışlardır. Biliş, zekâ, akademik yetenek, bellek ve öğrenmede fark saptanmamış, ancak matematik yeteneğinde belirgin düşüş tespit edilmiştir. Çalışmada nakil yapılmış hastaların, daha endişeli, depresyon nedeniyle daha içine kapanık, somatik şikâyetleri olan, sosyal, düşünsel ve dikkat problemlerine sahip, artmış kural bozma davranışı ve daha agresif davranışlar gösterdikleri görülmüştür. Nakil hastalarının; yönetici işlevler, amaç saptama, problem çözme, öz düzenlemede sorunlar yaşadıkları, dürtüsel oldukları ve dikkatlerinin bölüdüğü; bu nedenle çoklu görevlerde ve talimatları izlemede zorluk çekebilecekleri için iş dünyasında belirgin sıkıntılar yaşayabilecekleri belirtilmiştir.

De Bolt ve arkadaşları (109); erişkin hasta grubunda sosyal yeterlilik kayıpları olduğunu bulmuşlardır. Serrano Icos ve Lask'ın yaptığı çalışmada (110) ise; pediatrik nakilli hastaların %20'sinin, ebeveynlerinin ise %60'ının psikiyatrik problemlere sahip olduğu görülmüştür. Akademik hayat, iş hayatı ve sosyal hayat üzerinde görülen tüm bu etkilerin, primer DEHB tanılı hastalarda da görülmesi dikkat çekmektedir. Bu nedenle organ nakilli hastaların sosyal kayıplarının nedeni olarak DEHB araştırılmalıdır.

Bu hastalarda psikiyatrik bozuklukların sık görülmesi nedeniyle çocuk psikiyatrisi kliniğine nakil öncesi ve sonrası takiplerde yönlendirilmesi önemlidir. DEHB tedavisinin ilaç tedavileri ve davranışçı yöntemlerle mümkün olması nedeniyle, okul başarısızlığı ve uyum sorunları yaşayan hastalarda bu rahatsızlığın hatırlanması ve gerekli testlerin yapılması bu çocukların topluma kazandırılmasında önemlidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. DEHB sıklığı karaciğer nakilli çocuklarda %9,7 olarak saptandı.
2. Türkiye'deki aynı yaş grubunda yapılan toplum çalışmalarına göre, çalışma grubumuzda DEHB sağlıklı akranlarından hafif yüksek oranda saptanmıştır.
3. DEHB tanısı alan 6 hastadan 5' i erkektir. Alt tiplere bakıldığında tanı alan tek kız hasta DEHB –DE tanısı almış; 5 erkekten 4' ü bileşik tip, 1 tanesi DEHB-HA tanısı almıştır.
4. Pre-operatif hepatik ensefalopati ve post operatif PRES tanısıyla izlenmiş hiçbir hasta DEHB tanısı almamıştır.
5. DEHB tanılı hastalarda, olmayan hastalara göre amonyak düzeyleri daha düşük saptanmıştır.
6. Hastalığın başlangıç yaşı, nakil yaşı, hastalık süresi ile DEHB arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.
7. Nörolojik etkilenme potansiyeli olan ve olmayan iki hastalık grubu arasında DEHB açısından anlamı fark saptanmadı. İki grup arasında hastalık süresi ve nakil yaşı açısından fark bulunmadı.
8. Verici tipi ile DEHB sıklığı arasında ilişki saptanmadı.
9. Özgeçmiş taramasında bakılan prematürite, düşük doğum ağırlığı, epilepsi öyküsü ve maternal sigara içimi ile DEHB arasında ilişki bulunmadı.
10. Child - Pugh ve PELD skorları ile DEHB tanısı ilişkisi anlamlı bulunmadı.
11. Nakil sonrasında günümüze kadar hastanede yatış süresi arttıkça öğretmenlerin yaptığı *Conners testi*'nde hiperaktivite puanlarının arttığı tespit edildi.
12. Anne-baba *Conners* testinde değerlendirilen dört alandan herhangi birinde bozukluk tespit edilmesi, diğer üç alanda da bozukluk riskini artırmaktadır.
13. Organ nakilli hastalarda bedensel sağlık ile ruhsal sağlığın eş zamanlı önemsenmesi, problemlere zamanında müdahale edilmesi gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Amodio P, Schiff S, Del Piccolo F, Mapelli D, Gatta A, Umilta` C. Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metab Brain Dis* 20: 115-127, 2005.
2. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 19: 253-267, 2004.
3. Taylor R, Franck LS, Gibson F, Dhawan A. A critical review of the health-related quality of life of children and adolescents after liver transplantation. *Liver Transpl* 11: 51–60, 2005.
4. Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, Amodio P. Neurocognitive-neurological complications of liver transplantation: a review. *Metab Brain Dis* 25: 115-124, 2010.
5. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Show me the child at seven II: Childhood intelligence and later outcomes in adolescence and young adulthood. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 46: 850–858, 2005.
6. Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM. Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results. *Am J Transplant* 11: 303-311, 2011.
7. Ryland HK, Lundervold AJ, Elgen I, Hysing M. Is there a protective effect of normal to high intellectual function on mental health in children with chronic illness? *Child adolesc Psychiatry Mental Health* 4: 2–8, 2010.
8. Krull K, Fuchs C, Yurk H, Boone P, Alonso E. Neurocognitive outcome in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 7: 111-8, 2003.
9. Gilmour S, Adkins R, Liddell GA, Jhangri G, Robertson CM. Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. *Am J Transplant* 9: 294-300, 2009.
10. Kennard BD, Stewart SM, Phelan-McAuliffe D, Waller DA, Bannister M, Fioravani V. Academic outcome in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *J Dev Behav Pediatr* 20: 17-23, 1999.
11. Kaller T, Schulz K-H, Sander K, Boeck A, Rogiers X, Burdelski M. Cognitive abilities in children after liver transplantation. *Transplantation* 79: 1252–1256, 2005.

12. Stewart SM, Kennard BD, Waller DA, Fixler D. Cognitive function in children who receive organ transplantation. *Health Psychol* 13: 3–13, 1994.
13. Kaller T, Langguth N, Ganschow R, Nashan B, Schulz KH. Attention and executive functioning deficits in liver-transplanted children. *Transplantation* 90: 1567–1573, 2010.
14. Kaller T, Boeck A, Sander K, Richterich A, Burdelski M, Ganschow R, Schulz KH. Cognitive abilities, behaviour and quality of life in children after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 14: 496–503, 2010.
15. Kaller T, Langguth N, Petermann F, Ganschow R, Nashan B, Schulz KH. Cognitive performance in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 13: 2956–2965, 2013.
16. O'Carroll RE, Couston M, Cossar J, Masterton G, Hayes PC. Psychological outcome and quality of life following liver transplantation. *LiverTranspl* 9: 712-720, 2003.
17. O'Carroll RE, Turner F, Flatley K, McGregor LM, Hayes PC. Functional outcome following livertransplantation—A pilot study. *Psychol Health Med* 13: 239-248, 2008.
18. Meyer T, Eshelman A, Abouljoud M. Neuropsychological changes in a large sample of liver transplant candidates. *Transplant Proc* 38: 3559-3560, 2006.
19. Senzolo M, Pizzolato G, Ferronato C, Chierichetti F, Boccagni P, Dam M, Burra P. Long-term evaluation of cognitive function and cerebral metabolism in liver transplanted recipients. *Transplant Proc* 41: 1295-1296, 2009.
20. Törnqvist J, Van Broeck N, Finkenauer C, Rosati R, Schwering KL, Hayez JY, Janssen M, Otte JB. Long-term psychosocial adjustment following pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 3: 115-125, 1999.
21. Gritti A, Sicca F, Di Sarno AM, Di Cosmo N, Vajro S, Vajro P. Emotional and behavioral problems after pediatric liver transplantation: a quantitative assessment. *Pediatr Transplant* 10: 205-209, 2006.
22. Schwering KL, Febo-Mandl F, Finkenauer C, Rimé B, Hayez JY, Otte JB. Psychological and social adjustment after pediatric liver transplantation as a function of age at surgery and of time elapsed since transplantation. *Pediatr Transplant* 1: 138-145, 1997.

23. Schulz KH, Wein C, Boeck A, Rogiers X, Burdelski M. Cognitive performance of children who have undergone liver transplantation. *Transplantation* 75: 1236–1240, 2003.
24. Filley CM. The neuroanatomy of attention. *Semin Speech Lang* 23: 89-98, 2002.
25. Plum F, Jerome BP. The diagnosis of stupor and coma. Vol. 19. Philadelphia, Oxford University Press, 1982.
26. Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci* 35: 73-89, 2012.
27. Mesulam, MM. Attentional networks, confusional states, and neglect syndromes. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* (Mesulam MM, ed). Second edition. Oxford, Oxford University Press. 174- 256, 2000.
28. Tang YY, Tang R. Mindfulness Meditation — A New preventive intervention for ADHD. *ADHD - New Directions in Diagnosis and Treatment* (Norvilitis JM ed). 293-301, 2015.
29. Weissenborn K, Giewekemeyer K, Heidenreich S, Bokemeyer M, Georg BG, Ahl B. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 20: 359-367, 2005.
30. Lockwood AH, Weissenborn K, Bokemeyer M, Tietge U, Burchert W. Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in non-alcoholic cirrhotics. *Metabolic Brain Disease* 17: 29-40, 2002.
31. Sturm W, Willmes K, Orgass B, Hartje W. Do specific attention deficits need specific training? *Neurol Rehabil* 12: 81-103, 1997.
32. Polanczyk G, de Lima M, Horta B, Biederman J, Rohde L. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry* 164: 942-948, 2007.
33. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2: 104-113, 2003.
34. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161: 857-864, 2007.
35. Visser SN, Bitsko RH, Danielson ML, Perou R, Blumberg SJ. Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children - United States, 2003 and 2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 59: 1439-1443, 2010.



36. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13: 354-361, 2004.
37. Uyan Z. Ergenlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun sıklığının araştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, 2008.
38. Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *Journal of attention disorders* 5: 143-154, 2002.
39. Doğan S, Öncü B, Varolsaraçoğlu G, Küçükgöncü S. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği (ASRS-v1. 1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*: 10, 77–87, 2009.
40. Aktepe E, Demirci K, Çalışkan AM, Sönmez Y. Symptoms and diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry polyclinic. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 23: 100-108, 2010.
41. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 217–228, 2010.
42. Zhang L, Chang S, Li Z, Zhang K, Du Y, Ott J, Wang J. ADHD gene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder. *Nucleic acids research* 40: D1003-D1009, 2012.
43. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* 44: 951-958, 1998.
44. Faraone SV, Perlis RH. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57: 1313-1323, 2005.
45. Sherman DK, McGue MK, Iacono WG. Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of teachers' and mothers' reports. *American Journal of Psychiatry* 154: 532-535, 1997.
46. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 54: 3-16, 2013.
47. Quist J, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 8: 93-102, 2003.

48. Konrad K, Gauggel S, Schurek K. Catecholamine functioning in children with traumatic brain injuries and children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res Cogn* 16: 425-433, 2003.
49. Oner O, Oner P, Aysev A, Küçük O. Regional cerebral blood flow in children with ADHD: changes with age. *Brain Dev* 27: 279-285, 2005.
50. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 362: 1699-1707, 2003.
51. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 47: 1051-1062, 2006.
52. Russell V, Allie S, Wiggins T. Increased noradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res* 117: 69-74, 2000.
53. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, Harold G, Hay D. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *American Journal of Psychiatry* 160: 1985-1989, 2003.
54. Moriyama TS, Cho AJM, Verin RE, Fuentes J, Polanczyk GW. Attention deficit hyperactivity disorder. *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health* (Rey JM ed). Geneva, International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, D.1, 2012.
55. Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Lee SS, Willcutt E. Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Arch Gen Psychiatry* 62: 896-902, 2005.
56. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 37: 51-87, 1996.
57. Kaplana A, Adesman A. Clinical diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Curr Opin Pediatr* 23: 684-692, 2011.
58. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi - Şimdi ve yaşam boyu şekli türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği (K-SADS-PL-T). *Turk J Child Adolesc Ment Health* 11: 109-116, 2004.

59. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, Ganiats TG, Kaplanek B, Meyer B, Perrin J, Pierce K, Reiff M, Stein MT, Visser S. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescent. *Pediatrics* 128: 1007-1022, 2011.
60. Leibson CL, Barbaresi WJ, Ransom J, Colligan RC, Kemner J, Weaver AL, Katusic SK. Emergency department use and costs for youth with attentiondeficit/hyperactivity disorder: associations with stimulant treatment. *Ambul Pediatr* 6: 45-53, 2006.
61. Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatche B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 118: e704-710, 2006.
62. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention- deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A metaanalytic review of the literature. *Pediatrics* 111: 179-185, 2003.
63. Reinhardt MC, Reinhardt CA. Attention deficit-hyperactivity disorder, comorbidities and risk situations. *J Pediatr (Rio J)* 89: 124-130, 2013.
64. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, Castellanos FX. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 69: 1295-303, 2012.
65. Starzl TE. Liver transplantation. *Gastroenterology* 112: 288-291, 1997.
66. Haberal M, Sevmis S, Karakayali H, Ozcay F, Moray G, Yilmaz U, Arslan, G. Pediatric liver transplant: results of a single center. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 6: 7-13, 2008.
67. Spada M. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol* 15: 648-74, 2009.
68. Duffy JP1, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, Venick RS, Feist S, Goldstein L, Saab S, Hiatt JR, Busuttill RW. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg* 252: 652-661, 2010.

69. Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Song KW, Chung DH. Toward 300 liver transplants a year. *Surg Today* 39: 367-373, 2009.
70. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee JC, Maraschio MA, Arenas JD, Campbell Jr DA, Merion RM. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transplant* 3:334-339, 2003.
71. Sze YK, Dhawan A, Taylor RM, Bansal S, Mieli-Vergani G, Rela M, Heaton N. Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease: experience at King's College Hospital. *Transplantation* 87: 87-93, 2009.
72. Gotthardt D, Riediger C, Weiss KH, Encke J, Schemmer P, Schmidt J, Sauer P. Fulminant hepatic failure: Etiology and indications for liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 22: 5-8, 2007.
73. Shirai Y, Yoshiji H, Ko S, Yamazaki M, Ikenaka Y, Noguchi R, Morioka C, Kaji K, Aihara Y, Nakanishi K, Yamao J. Salvage living donor liver transplantation after percutaneous transluminal angioplasty for recurrent Budd-Chiari syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 29: 124-128, 2011.
74. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol* 121: 862-870, 2011.
75. Toyoki Y, Hakamada K, Narumi S, Nara M, Sugai M, Munakata H, Sasaki M. Timing for orthotopic liver transplantation in children with biliary atresia: a single center experience. *Transplant Proc* 40: 2494-2496, 2008.
76. Dehghani SM, Gholami S, Bahador A, Haghghat M, Imanieh MH, Nikeghbalian S, Salahi H, Davari HR, Mehrabani D, Malek-Hosseini SA. Comparison of Child-Turcotte-Pugh and pediatric end-stage liver disease scoring systems to predict morbidity and mortality of children awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 39: 3175-3177, 2007.
77. Shneider BL, Neimark E, Frankenberg T, Arnott L, Suchy FJ, Emre S. Critical analysis of the pediatric endstage liver disease scoring system: a single center experience. *Liver Transpl* 11: 788-795, 2005.
78. 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 Transpl* 12: 475-480, 2006.

79. United network for organ sharing. Erişim: (<http://www.unos.org/>). Erişim Tarihi: 24/11/2016.
80. Shouval DS, Mor E, Avitzur Y, Shamir R, Bar-Nathan N, Steinberg R, Schoenfeld T, Ben-Ari Z, Shapiro R. Living-related donor liver transplantation for children with fulminant hepatic failure in Israel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 48: 451-455, 2009.
81. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl* 11: 1307-1314, 2005.
82. Aw MM, Brown NW, Itsuka T, Gonde CE, Adams JE, Heaton ND, Tredger JM, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Mycophenolic acid pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 9: 383-388, 2003.
83. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl* 16: 172-180, 2010.
84. Ostroff JW. Management of biliary complications in the liver transplant patient. *Gastroenterol Hepatol* 6: 264-272, 2010.
85. Pappo O, Ramos H, Starzl TE, Fung JJ, Demetris AJ. Structural integrity and identification of causes of liver allograft dysfunction occurring more than 5 years after transplantation. *Am J Surg Pathol* 19: 192-206, 1995.
86. Erol I, Alehan F, Ozcay F, Canan O, Haberal M. Neurological complications of liver transplantation in pediatric patients: a single center experience. *Pediatr Transplantation* 11: 152-159, 2007.
87. Felipo V, Ordon JF, Urios A, Mlili NE, Gimenez-Garzo C, Aguado C, Gonzalez-Lopez O, Giner-Duran R, Serra MA, Wassel A, Rodrigo JM, Salazar J, Montoliu C. Patients with minimal hepatic encephalopathy show impaired mismatch negativity correlating with reduced performance in attention tests. *Hepatology* 55: 530-539, 2012.
88. Menegaux F, Keeffe EB, Andrews BT, Egawa H, Monge H, Concepcion W, So SK, Esquivel CO. Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. *Transplantation* 58: 447-450, 1994.
89. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients-incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant* 14: 1-7, 2000.

90. Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation* 69: 467-472, 2000.
91. Bonham CA, Dominguez EA, Fukui MB, Paterson DL, Pankey GA, Wagener MM, Fung JJ, Singh N. Central nervous system lesions in liver transplant recipients: prospective assessment of indications for biopsy and implications for management. *Transplantation* 66: 1596-1604, 1998.
92. Kemper MJ, Sparta G, Laube GF, Miozzari M, Neuhaus TJ. Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplant* 17: 130-134, 2003.
93. U.S. Department of Health & Human Services. Organ procurement and transplantation network – national data. Erişim: (<https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>). Erişim Tarihi: 24/11/2016.
94. European Liver Transplant Registry. Pediatric transplantation. Erişim: (<http://www.eltr.org/Pediatric-transplantation.html>). Erişim Tarihi: 24/11/2016.
95. Dereboy Ç, şenol S, şener ř, Dereboy F. Connors kısa form öğretmen ve anababa derecelendirme ölçeklerinin geğerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 18: 48-58, 2007.
96. Epir S, Yalaz K. Urban turkish children's performance on the Denver developmental screening test. *Dev Med Child Neurol* 26: 632-643, 1984.
97. Tiao GM, Alonso MH, Ryckman FC. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg* 15: 169-197, 2006.
98. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology* 57: 675-88, 2012.
99. Bucuvalas JC, Alonso E. Outcome after liver transplantation: More than just survival rates. *Liver Transpl* 11: 7–9, 2005.
100. Ee LC, Lloyd O, Beale K, Fawcett J, Cleghorn GJ. Academic potential and cognitive functioning of long-term survivors after childhood liver transplantation. *Pediatr Transplant* 18: 272-279, 2014.
101. Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM. Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) research group and the Functional Outcomes Group (FOG). Longitudinal study of cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 165: 65-72, 2014.

102. Qvist E, Närhi V, Apajasalo M, Rönholm K, Jalanko H, Almqvist F, Holmberg C. Psychosocial adjustment and quality of life after renal transplantation in early childhood. *Pediatric Transplantation* 8: 120–125, 2004.
103. Castro EK, Jiménez BM. The influence of clinical variables on the psychological adaptation of adolescents after solid organ transplantation. *J Clin Psychol Med Settings* 15: 154–162, 2008.
104. Mattarozzi K, Cretella L, Guarino M, Andrea Stracciari A. Minimal hepatic encephalopathy: follow-up 10 years after successful liver transplantation. *Transplantation* 93: 639–643, 2012.
105. Tryc A, Pflugrad H, Annemarie Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. New-onset cognitive dysfunction impairs the quality of life in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 20: 807-814, 2014.
106. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 36: 385-398, 2008.
107. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD. *Pediatrics* 127: 462-470, 2007.
108. Gul N, Tiryaki A, Cengel Kultur SE, Topbas M, Ak İ. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disruptive behavior disorders among school age children in Trabzon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 20: 50-56, 2010.
109. De Bolt AJ, Stewart SM, Kennard BD, Petrik K, Andrews WS. A survey of psychosocial adaptation in long-term survivors of pediatric liver transplants. *Children's Health Care* 24: 79–86, 1995.
110. Serrano-Ikos E, Lask B. The psychosocial correlates of transplant survival. *Journal of Cystic Fibrosis* 2: 49–54, 2003.