



**HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ**

**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ**

PROJE BAŞLIĞI

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların kısa dönem prognozları ve prognoza etkili faktörlerin değerlendirilmesi

Proje No: TBI-2016-11156

Proje Türü B.İşbirliği

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü

Asuman Nur Karhan

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Gastroenteroloji

Eylül 2017

ANKARA

TEŐEKKÜR

BaŐta çok değerli hocalarım olmak üzere, bu projeyi gerçekleŐtirmemizi ve bu önemli araŐtırmayı yapmamızı sağlayan ve bu konuda maddi manevi destek olan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine en içten dileklerle teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	8
3. METHOD VE SONUÇLAR	9
4. TARTIŞMA	10
5. KAYNAKLAR	12

Özet: Karaciğer transplantasyonu, günümüzde akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygulanmakta olan standart bir tedavi yöntemidir. Merkezlere göre değişkenlik gösterebilmekle birlikte, pediatrik hastalar tüm karaciğer transplantasyonlarının % 10-25'ini oluşturmaktadır. Hastalık şiddetiyle ilişkili prognostik göstergelere dayanılarak pediatrik yaş grubundaki hastalar karaciğer nakline yönlendirilmelidir. Transplantasyon ihtiyacı olabilecek sık görülen hastalıkların tanı ve tedavilerinin, transplantasyon endikasyonlarını doğru ve zamanında belirleyerek, transplantasyon yapan ekiple iletişime geçecek bir merkezde yapılması büyük önem taşımaktadır. Transplantasyon öncesi değerlendirmede olduğu gibi, transplantasyon sırası ve sonrası dönemde, özellikle cerrahi sonrası prognostik faktörlerin belirlenmesinde pediatrik gastroenteroloğun dikkatli bir değerlendirme yapması gerekmektedir. Pediatrik yaş grubunda transplantasyon hazırlık süreci erişkin yaş grubundan büyük farklılıklar göstermektedir. Projenin amacı, karaciğer transplantasyonu alanında oldukça deneyimli bir merkezde, kronik karaciğer hastalığı nedeniyle transplantasyon yapılan hastaların izlenerek, karaciğer transplantasyonu endikasyonlarının belirlenmesi, hazırlık süreci, transplantasyon sırası ve transplantasyon sonrası dönemde izlemedeki protokollerin gözden geçirilmesi ve bu merkezle iş birliği içerisinde izlem protokolünün geliştirilerek hastanemizde karaciğer transplantasyonu gereken hastaların morbidite ve mortalitelerinin azaltılarak, etkin bir şekilde yaklaşım yapılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer transplantasyonu, pediatrik

Abstract: Liver transplantation is a standart treatment method for patients both with acute and chronic liver failure. Although the incidence vary among different centers, pediatric liver transplants accounts for 15% of all liver transplants around the world. Pediatric patients must be referred to transplant centers on time according to the parameters related to their severity of liver failure. It is crucial to give the right decision about liver transplantation and to contact with transplantation team for especially common liver diseases. Evaluation of a pediatric gastroenterologist has an important role for all the procederes before and after liver transplantation. The aim of this study is to determine the indications for liver transplantation, evaluate the preparation process and to predict the factors before and after liver transplantation that are associated with prognosis in pediatric age group in cooperation with an experienced center about liver transplantation to decrease procedure related morbidity and mortality in our hospital and to perform liver transplantation with better survival rates.

Giriş/amaç ve kapsam: Karaciğer transplantasyonu, 1970'lerden önce, deneysel bir modelden günümüzde son dönem karaciğer hastalığı olan çocuklarda uzun süreli yaşam olanağı sunan modern bir tedavi yöntemi olarak başarı ile uygulanmaktadır. Her ne kadar kadaverik transplantasyon rakamları özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki merkezlerdeki örneklerinin çok gerisinde olsa da, ülkemizde de, özellikle canlı vericiden transplantasyonun deneyimli merkezlerde başarı oranları dünyadaki merkezlere hemen hemen eşdeğer düzeydedir. Transplantasyonun başarısı ise büyük oranda, ekipte yer alan tüm personelin, sürecin her basamağında, doğru kararları, doğru zamanda ve fikir birliği sağlayarak alabilmesine bağlıdır. Bu nedenle, transplantasyon ihtiyacı olan hastalarda, sürecin planlanan tarihlere uygun yönetilmesi için her merkezin, kendi şartlarını göz önünde bulundurarak, tetkik ve tedavi yöntemlerini standardize etmesi, transplantasyon ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasında en önemli adımlardan biridir. Hastanemizde, çocuk hastalarda, standart bir transplantasyon yönetim prosedürünün yerleştirilmesi adına, yıllık karaciğer transplantasyonu sayısı ortalama 50 pediatrik, 150 erişkin hasta ile Avrupa'nın bu konuda en deneyimli merkezlerinden biri olan King's College Hospital'da, 2015 yılında kronik karaciğer hastalığı nedeniyle transplantasyon yapılmış ve Eylül-Aralık 2016 tarihleri arasında kontrole gelen hastaların transplantasyon süreçleri retrospektif olarak ayrıntılı incelendi ve model olarak alınması planlandı.

Genel bilgiler: Karaciğer transplantasyonu günümüzde akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygulanmakta olan standart bir tedavi yöntemidir. Merkezlere göre değişkenlik gösterebilmekle beraber pediatrik hastalar tüm karaciğer transplantasyonlarının % 10-25'ini oluşturmaktadır Ülkemizde karaciğer nakli gerektiren başlıca hastalıklar ise, kolestatik karaciğer hastalıkları (Biliyer atrezi, intrahepatik safra yolu azlığı, familial kolestaz sendromları (PFIC, Byler send), sklerozan kolanjit), kronik aktif hepatit (Otoimmün hepatitler, neonatal hepatit, kronik hepatit B, C, idiyopatik) ve metabolik karaciğer hastalıkları (Wilson hastalığı, alfa-1-antitripsin eksikliği, tirozinemi, neonatal hemokromatoz, glikojen depo tip IV ve safra asidi metabolizması bozuklukları)'dır. Pediatrik hastalarda, hastalık şiddetiyle ilişkili prognostik göstergelerden, Child Pugh evrelemesi (ensefalopati, asit, hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, koagülopati, büyüme geriliği), MELD / PELD skoru (etiyoloji, böbrek fonksiyonu, hiperbilirubinemi, koagülopati), hastalık şiddetiyle ilişkili diğer bulgular (kontrol edilemeyen portal hipertansiyon komplikasyonları (kanama, hepatorenal sendrom, hepatik hidrotoraks, medikal tedaviye dirençli asit, rekürren spontan bakteriyel peritonit, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon) ve uzun süreli morbidite/mortalite ile

ilişkili bulgulara dayanılarak hastalar karaciğer transplantasyonuna yönlendirilmelidir. Transplantasyon ihtiyacı olabilecek sık görülen hastalıkların tanı ve tedavilerinin, transplantasyon endikasyonlarını doğru ve zamanında belirleyerek, transplantasyon yapan ekiple iletişime geçecek bir merkezde yapılması büyük önem taşımaktadır. Karaciğer transplantasyonuna yönlendirilen hastalarda, transplantasyon öncesinde, transplantasyona kontrendikasyon olabilecek sistemik bir hastalık olup olmadığı, vital organların fonksiyonlarının operasyon sonrası ve sonrası dönem için yeterli olup olmadığı, hastanın bağışıklığı ve aşılama durumu ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Transplantasyon sonrasında da, belli aralıklarla öncelikli olarak rejeksiyon ve enfeksiyon olmak üzere, sistemik problemler de yakından izlenmelidir.

Method ve yöntem: Çalışmada King's College Hospital'da, karaciğer nakli amacıyla izlemine devam edilen 0-18 yaş arası 28 hastanın transplantasyon endikasyonları, hazırlık sürecinde yapılan tetkikler, donör seçimi, immunosupresif ilaç tercihleri ve hastaların transplantasyon sonrası ve sonrası dönemde önemli laboratuvar ve klinik özellikleri belirlendi. Bu çalışmayla elde edilen sonuçlar doğrultusunda, King's College Hospital'da uygulanan yöntemlerin, transplantasyon adayı olan pediatrik yaş grubu hastalarda, morbidite ve mortalite oranlarını en aza indirebilmek amacıyla, transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde hastanemizde uygulanabilirliği belirlendi.

Araştırmaya, Eylül-Aralık 2016 tarihleri arasında poliklinik kontrolüne gelen, King's College Hospital'da kronik karaciğer hastalığı sebebiyle 2015 yılında karaciğer transplantasyonu yapılmış toplam 28 hasta dahil edildi. Hasta grubuna, uygulanan yöntemlerin dışında, morbidite ve mortaliteyi etkileyen çok fazla hasta ilişkili değişken olması nedeniyle, fulminan hepatik yetmezlik vakaları dahil edilmedi. Hastaların ortalama transplantasyon yaşı 2.73 ± 0.67 (8 ay-16.9 yaş), kız/erkek oranı 1,1'di. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların tanıları ise sırasıyla 10 hastada biliyer atrezi, 3 hastada hepatoblastom, 3 hastada alfa-1 antitripsin eksikliği, 3 hastada metabolik hastalık (sitrülinemi, propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemi), ve birer hastada Alagille sendromu, konjental hepatik fibrosis, Crigler Najjar, neonatal hemakromatozis, kolestatik karaciğer hastalığı, fokal nodüler hiperplazi, hepatik adenom ve nedeni bilinmeyen siroz idi. Karaciğer nakli öncesindeki biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ise sırasıyla; ALT: 104 ± 34.3 , AST: 129 ± 16.3 , INR: 1.89 ± 0.45 , BUN: 3.98 ± 1.25 , kreatinin: 20.85 ± 2.94 , gfr: 141.7 ± 66 , sistatin C: 0.98 ± 0.29 , transplantasyon sonrası ortalama 1. yıl değerleri ise ALT: 46 ± 21 , AST: 38 ± 14 , INR: 1.22 ± 0.34 ,

BUN: 4,01±1,25, kreatinin 21,1±2,77, gfr 138±31, sistatin C 1,01±0,21 idi. 12 yaş ve üzeri çocuklarda MELD, 12 yaş altı çocuk hastalarda PELD skoru halen kullanılmakla birlikte, transplantasyon kararını bazı hastalarda geciktirebilmesi sebebiyle, transplantasyon kararı ve naklin zamanının her hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak alındığı belirlendi. PELD skoru hesaplanmasında, parametrik olarak yer almayan hepatopulmoner sendrom, metabolik hastalıklar ya da karaciğer tümörlerinin varlığının da ek puan olarak, hastanın PELD puanına eklendiği gözlemlendi.

Hastaların transplantasyon öncesi karaciğer biyopsi sonuçlarının ise;

1. Biliyer atrezili 10 hastada, değişen oranlarda, portal alanda bağ dokusu artışı, safra kanalı proliferasyonu, kanallarda düzensizlik ve dejenerasyon. Porto-portal, porto-santral köprüleşmeler, dev hücre oluşumu, safra pigmenti birikimi, safra tıkaçları ve kolestaz. Geç tanı alan vakalarda ise değişen derecelerde siroz.
2. 3 hastada hepatoblastom,
3. Metabolik hastalık ve alfa 1 antitripsin eksikliği tanısı alan 4 hastada değişen derecelerde yağlanma. Alfa 1 antitripsin eksikliği olan hastada köprüleşme, rejeneratif nodüler hiperplazi, minimal aktif hepatit ve siroz ile uyumlu bulgular.
4. Neonatal hemakromatozis tanısı alan 1 hastada, karaciğerde periportal alanda belirgin dejenerasyon, inflamatuvar hücreler, Prusya mavisini boyamasında demir. Safra kanallarında harabiyet olmadığı,
5. Etiyolojisi belirlenemeyen bir hastada ise, köprüleşme, rejenerasyon nodülleri, yer yer kronik aktif hepatit ve kolestaz ile uyumlu olduğu görüldü.

Bu hastaların eksplante karaciğer histopatoloji sonuçlarının ise, transplantasyon öncesi tanı ile örtüştüğü belirlendi.

Transplantasyon endikasyonları ise 20 hastada (%74) karaciğer fonksiyon testlerinde kötüleşme, 3 hastada (%11) metabolik kriz sıklığında artış, 3 hastada (%11) geniş tümör rezeksiyonu ve 1 hastada (%3) rekürren kolanjit idi. Transplantasyon öncesi dönemde, canlı donörlere, karaciğer volumünün ve transplantasyon uygunluğunun belirlenmesi amacıyla dinamik BT çekildiği, EBV, CMV ve diğer viral belirteçlerin kontrolünün yapıldığı belirlendi. Transplantasyon adayları olan hastaların listeye alındıkları tarihten itibaren aynı zamanda, kardiyoloji, nefroloji, göğüs hastalıkları bölümlerine konsülte edildiği öğrenildi. Transplantasyon öncesi laboratuvar tetkiklerinde ise,

- Tam kan sayımı,
- Biyokimya, I
- Lipid profili,
- EBV, CMV, Hepatit A, B, C,
- Koagülasyon parametreleri,
- Amonyak ve laktat düzeyleri,
- Yağda eriyen vitaminler, eser elementler, esansiyel yağ asitleri,
- T hücre subsetleri (CD2, CD25, CD45),
- Aşılama açısından reaktif antikor titreleri,
- Kan ve katater kültürleri, idrar tetkiki ve kültürü, boğaz ve burun sürüntü kültürlerinin (MRSA) yapıldığı gözlemlendi.

Hastaların 23'üne (%85.1) kadavradan, 4'üne (%14.9) ise canlı donörden transplantasyon yapıldığı belirlendi. Kadavradan transplantasyonların ise, 18'inin beyin ölümü sonrası, 5'inin ise canlandırmaya yanıt vermeyen kardiyak ölüm sonrası gerçekleştirildiği öğrenildi. Kadavradan transplantasyonda en çok kullanılan yöntem ise, hastaların %73'ünde sol lateral segment tranplantasyonu, %27'sinde ise tüm karaciğer transplantasyonu idi. Transplantasyon sonrası erken dönemde cerrahi ilişkili komplikasyon hastaların %12'sinde, vasküler komplikasyon (tromboz vb.) %7'sinde, akut rejeksiyonun ise hastaların %14'ünde olduğu, 1 hastada ise vasküler komplikasyonlar sebebiyle greft perfüzyonunun sağlanamaması sonucunda re-transplantasyon yapıldığı belirlendi.

Transplantasyon sonrası dönemde ortalama yoğun bakım yatış süresinin 3.33 ± 1.49 gün olduğu öğrenildi. Transplantasyon sonrası dönemde hastaların yoğun bakım izleminde

- Tam kan sayımı,
- Böbrek fonksiyon testleri, glukoz,
- INR,
- Doku düzeyinde perfüzyonun takibi açısından arteriyel kan gazı ve laktat izlemlerinin özellikle ilk 24 saat, 4 saatlik aralarla, kötüleşme olması durumunda ise daha sık aralıklarla bakıldığı.

Kritik 24 saatten sonraki 48 saatte ise, belirtilen parametrelerin, 8 saatlik aralıklarla izlemi ve birlikte klinik durum ve greft fonksiyonunun ayrıntılı değerlendirilmesi, karaciğer enzimleri ve bilirubinin günlük değerlendirilmesi, ilk gün beklenen değerlerin cerrahiye bağlı olarak çok

yüksek olması (ancak AST<2000 IU/L olmalı ve diğer günlerde yarılanarak düşmeli) sebebiyle, enzim bakılmaması.

İmmünespresif tedavi olarak steroid ve takrolimusun, transplantasyon sonrası vakit kaybetmeden başlanması ve takrolimus düzeyinin (erken dönem hedef düzey 12 mikrogram/L) günlük izlemi ile birlikte takrolimusa bağlı gelişmesi beklenen hipomagnezemi açısından, günlük Mg düzeyinin izlendiği görüldü. Steroid tedavisinin, başlandıktan yaklaşık iki hafta sonra azaltılmaya başlanması ve 3 ay içerisinde de kesilmesi tercih edilen plan olmakla birlikte rejeksiyon düşünülen durumlarda bir önceki doza dönülmesi veya kısa bolus steroid tedavisi verilmesi önerilmektedir.

Yoğun bakım izlemlerinde 1. gün sonunda hastaların büyük bir kısmı, postoperatif izlemlerinde ekstube edilemekte, oksijen ihtiyacı ekstübasyon sonrası devam eden hastalarda olası cerrahi ilişkili komplikasyonlar ve enfeksiyon açısından klinik duruma göre, akciğer grafisi ile değerlendirilmekte idi.

Doppler ultrasonografi, postoperatif 1. gün, greft fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla yapılmakta, diğer günlerde de klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda, fonksiyonla ilgili bir sorun düşünülmesi halinde tekrarlandığı öğrenildi.

Cerrahi sonrası erken dönemde anabolik faza geçişi hızlandırabilmek amacıyla, hastanın klinik durumu da göz önünde bulundurularak, mümkün olan en erken sürede yaklaşık 36-48 saat içinde enteral beslenmeye geçildiği, enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda ise total parenteral nutrisyon desteği erken dönemde ve yeterli kaloride başlandığı görüldü.

Mikrobiyolojik tetkiklerden ise,

- Haftada iki kez dren kültürünün alındığı
- İdrar, yara yeri ve varsa akıntılı kültürünün enfeksiyon telkin eden bir durum varlığında ve ateşin 38⁰ olması durumunda ise, septik taramasının (LP hariç) yapıldığı,
- Haftalık CMV ve EBV DNA örneklerinin alındığı öğrenildi.

Hastalar transplantasyon sonrası, yaklaşık 2. haftada taburcu edilmektedirler. Hastaların taburculuk sonrası ilk ay haftalık, 2. ay iki haftada bir, ardından 3-4 ay süreyle aylık kontrollerinin planlandığı, sonuçlara göre kontrol tarihlerinin düzenlendiği öğrenildi. Karaciğer enzimlerinde yükselme olması durumunda yakın takip, rejeksiyon düşünülmesi durumunda ise

gerektiğinde hastanın acil olarak servis izlemine alınıp, tanının doğrulanması amacıyla bazı hastalarda ise seri karaciğer biyopsileriyle takip edildiği belirlendi.

Tartışma:

Karaciğer transplantasyonu için deneyimli bir merkez olan King's College Hospital'da, 2015 yılında, kronik karaciğer hastalığı nedeniyle transplantasyon yapılan 27 hastanın izlenmesi, bu merkezin deneyimlerinin paylaşılması ve model olarak merkezimizde uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi açısından yararlı olmuştur.

Transplantasyon yapılan hastalıkların etiyolojisine bakıldığında, en sık transplantasyon endikasyonu olan hastalığın, ülkemizde ve yurtdışındaki diğer merkezlerle uyumlu olarak Biliyer atrezi olduğu belirlendi (1,2).

Hastaların çoğunda (%85), kadavradan transplantasyon yapıldığı belirlendi. Bu yüksek oran, İngiltere'de, organ bağıışı konusunda yeterli farkındalığın sağlandığını ve problemin büyük oranda çözüldüğünü göstermektedir. Organ bağıışını oranını arttırmak amacıyla, ülkemizde de daha fazla çaba gösterilmesi gerekmektedir (3,4).

Transplantasyon sonrası erken ve uzun dönemde, soğuk iskemi zamanı, geçirilen enfeksiyonlar, kullanılan antibiyotikler ve özellikle de kullanılan immunosupresif ilaçlara bağılı olarak gelişen akut veya kronik böbrek yetmezliği, pek çok merkezde sık gözlenen ve morbidite/mortalitenin önemli belirleyicisi olan bir komplikasyon olmakla birlikte transplantasyon yapılan 27 hastanın tamamında böbrek fonksiyonlarının korunduğı ve hiçbir hastada diyaliz ihtiyacı gelişmediğı belirlendi. Hastaların böbrek fonksiyonlarının izlenmesin, kan üre azotu, kreatinin ve glomerular filtrasyon hızından'dan daha hassas ve özgül olan ve kas kitlesinden etkilenmeyen Sistatin C'nin kullanıldığı ve sonuçlarına göre hızlı bir şekilde immunosupresif ilaç dozu azaltıldığı veya ilaç değıışikliğine gidildiğı belirlendi. Sistatin C'nin hastanemizde de, özellikle transplantasyon hastalarının böbrek fonksiyonlarının takibinde kullanılması gereken bir test olduğu ve laboratuvarımızda da çalışılması için girişimlerde bulunulması gerekliliğı görüldü (5).

Hastaların pre-operatif karaciğer biyopsileri ile eksplante karaciğerlerin histopatolojik tanıları örtüşmekteydi.

Transplantasyon sonrası erken dönemde cerrahi ilişkili komplikasyon hastaların %12'sinde, vasküler komplikasyon (tromboz vb.) %7'sinde, akut rejeksiyonun ise hastaların %14'ünde

geliştiği ve bu oranların Avrupa'daki diğer merkezlerin oranlarına benzer olmakla birlikte daha düşük olduğu belirlendi (6).

Transplantasyon öncesi ek bir hastalığın olup olup olmadığı, uygun donör seçiminin ve donörle ilişkili tetkiklerin ayrıntılı yapılmasının, postoperative dönemdeki yoğun bakım ve kısa ve uzun dönemde yakın izleminin, morbidite ve mortaliteyi azaltmada çok önemli olduğu gözlemlendi.

İmmunosupresif tedavi olarak bu merkez ve diğer pek çok merkezde steroid ve tacrolimus tedavisinin erken dönemde ve uygun dozda başlanmasının ve kan düzeylerinin yakın takibinin, hem enfeksiyon hem de ilaç ilişkili komplikasyonların erken dönemde farkedilmesindeki önemi bir kez daha gözlemlenmiş oldu. Aynı şekilde, transplantasyon cerrahisi sonrası, anabolik faza geçişi hızlandırmak amacıyla, postoperatif erken dönemde beslenmenin doğru içerik ve kaloriyle başlanmasına da önem verildiği gözlemlendi (6).

Sonuç olarak, karaciğer transplantasyonu açısından deneyimli bir merkez olan King's College Hospital'da bulunduğum süre içerisinde yapmış olduğum çalışmalarım, merkezimizdeki hastaların karaciğer transplantasyonu endikasyonlarının belirlenmesi, cerrahi öncesi değerlendirilmesi ve cerrahi sonrası izlemlerinin planlanabilmesi açısından yararlı olmuştur. Merkezimizde transplantasyonla ilgili uygulamalara çok yardımcı olacağı düşünölen kazanımlar ise;

1. Özellikle ölkemizde organ bağışı ile ilgili çalışmaların arttırılması ve bu konuya devlet politikası olarak daha çok önem verilmesi için çabaların arttırılması,
2. Hastaların yakın izleminin morbidite ve mortaliteyi azaltmada çok önemli olduğu bu nedenle merkezimizdeki hastaların izlemlerinde, bu merkezde yapılan değerlendirmelerin örnek olarak alınabileceği,
3. Problemlili hastaların merkezimizdeki takibinde, King's College Hospital ile iletişim kurarak, bu merkezin deneyimlerinden yararlanabilme olanağıdır.

Kaynaklar:

1. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, Dhawan A. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child*. 2017;25; 104-118
2. Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Jun;64(3):677-684
3. Leung DH, Narang A, Minard CG, Hiremath G, Goss JA, Shepherd R. A 10-Year united network for organ sharing review of mortality and risk factors in young children awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016;22(11):1584-1592
4. Jimenez-Rivera C, Nightingale S, Benchimol E, Mazariegos G. Outcomes in infants listed for liver transplantation: A retrospective cohort study using the United Network for Organ Sharing database. *Pediatr Transplant*. 2016 Nov;20(7):904-911
5. Samyn M1, Cheeseman P, Bevis L, Taylor R, Samaroo B, Buxton-Thomas M, Heaton N, Rela M, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005 Mar;11(3):344-9.
6. Faro A, Weymann A. Transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2016 Aug;63(4):709-34.