



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE
KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARIN
SAĞKALIM SÜRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ OLAN
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ VE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Tuğba KARAÇAMLI

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE
KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARIN
SAĞKALIM SÜRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ OLAN
PARAMETRELERİN İNCELENMESİ VE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Tuğba KARAÇAMLI

Tez Danışmanı Prof.Dr.İnci SÜLEYMANLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya,2025

TEŐEKKÖR

Akdeniz Öniversitesi Tıp Faköltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca değerli fikirleri ve yol göstericiliği ile yardımını esirgemeyen, her zaman yanımda olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İnci SÖLEYMANLAR'a,

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecinde veri düzenleme konusunda tüm desteği ve yardımları ile yanımda olan Sayın Doç.Dr.Utku İLTAR'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem ve babama teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
-------------------------------------	----

ŞEKİL DİZİNİ.....	VIII
-------------------	------

TABLO DİZİNİ	VIII
--------------------	------

1.AMAÇ VE GİRİŞ	1
-----------------------	---

2.GENEL BİLGİLER	3
------------------------	---

2.1 Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi	3
--	---

2.2 Kronik Karaciğer Hastalığı (Siroz).....	4
---	---

2.2.1. Etiyoloji.....	4
-----------------------	---

2.2.1.1. Alkolik Karaciğer Hastalığı.....	5
---	---

2.2.1.2. Kronik Viral Hepatit.....	5
------------------------------------	---

2.2.1.2.2. Hepatit D (HDV).....	7
---------------------------------	---

2.2.1.2.3. Hepatit C (HCV)	7
----------------------------------	---

2.2.1.6. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MDYKH)	9
--	---

2.2.1.7. Genetik ve Diğer Nedenler.....	10
---	----

2.2.1.7.1. Hemakromatozis.....	10
--------------------------------	----

2.2.1.7.2. Wilson Hastalığı	11
-----------------------------------	----

2.2.1.7.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (α_1 AT E)	11
--	----

2.2.2 Kronik karaciğer hastalığı (Siroz) Klinik ve Semptomları	11
--	----

2.2.3. Kronik karaciğer hastalığı (Siroz) Fizik Muayene Bulguları.....	12
--	----

2.2.4. Kronik karaciğer hastalığı Laboratuvar Bulguları	13
---	----

2.2.5. Kronik Karaciğer Hastalığı Radyolojik Bulgular	15
---	----

2.2.6. Kronik Karaciğer Hastalığı Tanısı	15
--	----

2.2.7. Kronik Karaciğer Hastalığı Prognozu.....	16
---	----

2.2.8 Kronik Karaciğer Hastalığı Komplikasyonları	17
---	----

2.3. Karaciğer Transplantasyonu	23
---------------------------------------	----

2.3.1. Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları	23
--	----

2.3.1.1. Akut Karaciğer Yetmezliği	24
--	----

2.3.1.2. Kronik Karaciğer Hastalığı	25
---	----

2.3.1.3. Karaciğer Maligniteleri	26
--	----

2.3.1.4. Metabolik Karaciğer Hastalıkları	27
2.3.1.5. Vasküler Bozukluklar	27
2.3.2. Karaciğer Transplantasyonu Kontrendikasyonları.....	28
2.3.3. Karaciğer Transplantasyonu Öncesi Değerlendirme.....	29
2.3.4. Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Komplikasyonlar	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1.Hasta Popülasyonu	35
3.2.Araştırmada Kullanılan Parametreler	35
3.3.İstatistiksel Analiz	36
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇ.....	64
7.ÖZET.....	65
8.ABSTRACT	67
9.KAYNAKÇA.....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MELD	Modal for End Stage
MELD-Na	Modal for End Stage sodyum
MELD 3.0	Modal for End Stage 3.0
CPS	Child-Pugh skorlama
PT	Protrombin zamanı
ALBI	Albümin-bilirubin
PALBI	Platelet-albumin-bilirubin
FIB-4	Fibrosiz indeksi
HCC	Hepatoselüler kanser
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat transaminaz
GGT	Gamaglutamil tarasferaz
ALP	Alkalen fosfataz
VKİ	Vücut kitle indeksi
HCV	Hepatit C
HBV	Hepatit B
HDV	Hepatit D
HEV	Hepatit E virüsü
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HbcAg	Hepatit B core antijeni
HBeAg	Hepatit B e antijeni
MDYKH	Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
OİH	Otoimmün Hepatit
ANA	Antinükleer antikor
ASMA	Anti smooth muscle antikor
Anti LKM-1	Anti liver kidney microsomal antikor
pANCA	p Anti nötrofil sitoplazmik antikor
PBK	Primer Biliyer Kolanjit
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
USG	Ultrasonografi

α_1AT	Alfa 1 antitripsin eksikliği
INR	Uluslararası Normalize Oran
MR	Manyetik Rezonans
VEGF	Vasküler endotelial growth faktör
KDIGO	Kidney Diseases Improving Global Outcomes
AFP	Alfa feto protein
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
CRP	C-reaktif protein
Na	Sodyum



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Karaciğer Lobları ve Vasküler Yapısı	3
Şekil 2.2. Karaciğer Lobülü	4
Şekil 4.1. Etiyoloji Dağılımı Pasta Grafiği	40
Şekil 4.2. PALBI Gruplarında Zamana Göre Yaşam Fonksiyonu Grafiği	51

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı Etiyolojileri.....	5
Tablo 2.2. Child Pugh Skorlaması.....	17
Tablo 2.3. Portal Hipertansiyon Nedenli Gelişen Komplikasyonlar.....	18
Tablo 2.4. Akut Karaciğer Yetmezliği Nedenleri	24
Tablo 2.5. King's College Kriterleri.....	25
Tablo 2.6. Karaciğer Transplantasyonunda MELD'in Kapsamadığı Durumlar ...	26
Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Değerlerinin Dağılımı	38
Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Kronik Hastalıkları ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	39
Tablo 4.3. Etiyolojik Nedenlerin Dağılımı.....	39
Tablo 4.4. Etiyolojik Viral Nedenlerin Dağılımı.....	40
Tablo 4.5. Etiyolojik Olarak Kriptojenik, Viral, Alkol Dışı ve Fulminan Hariç Diğer Nedenlerin Dağılımı.....	41
Tablo 4.6. Hasta Grubunda Sosyodemografik Değişkenlere ve Klinik Özelliklere Göre Sağkalımın Karşılaştırılması	42
Tablo 4.7. Sağ Kalıma Göre Hastaların Demografik ve Klinik Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 4.8. Sağkalıma Göre Hastalara Ait Skor Değerlerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.9. Hastalara Ait Sosyodemografik Değişkenlere Göre Sağ Kalım Analizlerinin Sonuçları	45

Tablo 4.10. Hasta Grubunun Sosyodemografik Değişkenlerine ve Klinik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizlerinin Sonuçları.....	46
Tablo 4.11.a. Hasta Grubunun Laboratuvar Değerlerine Göre Sağkalım Analizlerinin Sonuçları	47
Tablo 4.11.b. Hasta Grubunun Laboratuvar Değerlerine Göre Sağkalım Analizlerinin Sonuçları	47
Tablo 4.12. Hasta Grubunda Etiyolojik Nedenlere Göre Sağkalım Analiz Sonuçları	49
Tablo 4.13. Hastalara Ait Skorlara Göre Sağkalım Analiz Sonuçları	50
Tablo 4.14. HCC hastalarında ALBI ve PALBI Skorlarına Göre Sağkalım Analizlerinin Sonuçları	51
Tablo 4.15. Etiyolojisi Kriptojenik, Viral, Alkol, Otoimmün ve Fulminan Hasta Gruplarında CPS, FIB-4, MELD Skorlarına Göre Sağkalım Analizleri.....	52

1.AMAÇ ve GİRİŞ

Karaciğer transplantasyonu; akut karaciğer yetmezliği, dekompanse kronik karaciğer hastalığı, primer karaciğer maligniteleri gibi nedenlerle karaciğer yetmezliği olan hastaların sağkalımı arttıran bir tedavi yöntemidir. Karaciğer nakli olacak olan hastaların seçimi, yaşı, primer hastalığı, komorbiditeleri, yaşam kalitesi, immünsüpresif ajan kullanımı, enfeksiyon ve cerrahi gibi birçok faktör sağkalımını etkilemektedir(1),(2). Karaciğer transplantasyonunda başarı ve endikasyon kriterlerinin gelişmesi; transplantasyon hazırlığında yapılan multidisipliner incelemeler, immünsüpresyon tedavi seçeneklerinin gelişmesi ve perioperatif bakım deneyimi ile artmaktadır (2).

Hastaların karaciğer nakil endikasyonu primer hastalıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilse de en sık dekompanse siroz nedenli transplantasyon yapılmaktadır. Portal hipertansiyon gelişimine bağlı olarak varis kanaması, hepatik ensefalopati, asit veya portal ven trombozu gibi bulgular ile karşılaşıldığında hasta transplantasyon açısından değerlendirilmektedir [2], [3]. Bu grup hastalar için Modal for End Stage (MELD) skorlaması kullanılmakta olup transplantasyon deneyiminin artması ile Modal for End Stage sodyum (MELD-NA) ve Modal for End Stage 3.0 (MELD 3.0) skorlaması geliştirilmiştir [4]. Child-Pugh skoruması (CPS) sistemi bilirubin, albümin, asit, ensefalopati ve protrombin zamanı (PT) kullanılarak hesaplanmaktadır. CPS, şant operasyonu geçirmeyen siroz hastalarında hesaplanan ve prognozlarını gösteren bir skoruması sistemidir [5] . Albümin-bilirubin (ALBI) ve platelet-albumin-bilirubin (PALBI) skoruması sistemleri hepatoselüler kanserde (HCC) prognoz için kullanılmaktadır (6). FIB-4 indeksi, karaciğer fibrozisini invaziv olmayan şekilde belirlemeye yardımcı bir hesaplama yöntemi olarak kullanılmaktadır (7).

Nakil sonrası hastanın takibi, enfeksiyon kontrol çalışmaları ve postoperatif hasta bakımı gibi parametreler rejeksiyonu azaltmakta ve sağkalımı arttırmaktadır; diğer yandan hastanın transplantasyon öncesi incelenen laboratuvar, muayene bulguları, komorbiditeleri de hastanın sağkalım süresini belirlemede oldukça önemli bir yere sahiptir (8). Bu çalışmada retrospektif olarak

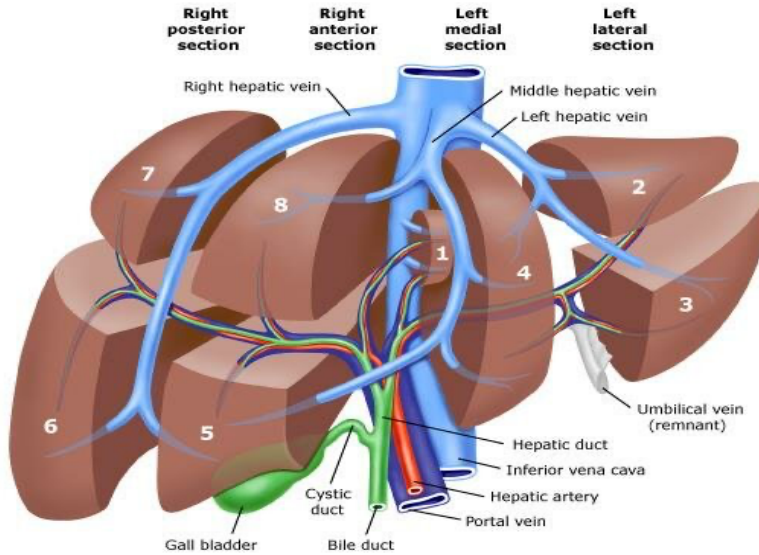
nakil nedeninden bağımsız olarak nakil öncesi CPS, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, ALBI, PALBI ve FIB-4 skorları hesaplanarak hastaların sağkalımı ve nakil başarısını tahmin etme açısından karşılaştırması yapılacaktır. Ek olarak hastaların etyolojileri, demografik verileri, diyabet-hipertansiyon varlığı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), hemoglobin, lökosit, platelet sayısı, kreatinin, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, varis kanaması, ensefalopati, VKİ (vücut kitle indeksi), donör yaşı, cinsiyeti, sağkalım süreleri karşılaştırılacaktır. Hastaların seçimi ve sağkalımını etkilen faktörler sayesinde nakil başarısının artırılmasına, hastane yatışlarının azaltılmasına, hangi aşamada nakil yapmanın hasta sağkalımını arttıracakları araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

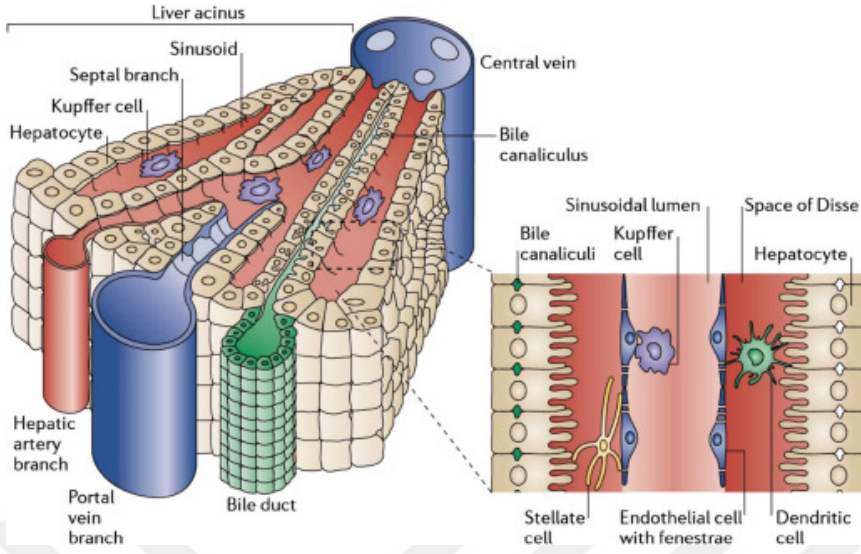
2.1 Karaciğer Anatomisi ve Fizyolojisi

Karaciğer abdomenin sağ üst kadranda bulunan, yaklaşık 1100-1500 gram ağırlığında vücudun en büyük organıdır. Tüm vücut ağırlığının %1,5-2.5' ine denk gelmektedir. Ligamentlerle; diaframa, peritona, büyük damarlara ve üst epigastrik alan organlarına bağlı olup sağ ve sol olmak üzere 2 lob ve 8 tane segmentten oluşmaktadır (Şekil 2.1.) Hem arteriyel hem venöz sistemden beslenmektedir; %20 oksijenden zengin kan hepatik arterden, %80 nutrisyon bakımından daha zengin kan portal venden beslenmektedir (9,10).

Hepatositler; albümin, taşıyıcı proteinleri, koagülasyon faktörlerini, birçok hormonu ve büyüme faktörlerini sentezler (Şekil2.2). Ayrıca safra asitlerini, safra taşıyıcı maddelerin (safra asitlerini, kolesterol, lesitin, fosfolipid) üretimini yapar ve lipofilik bileşenlerin (bilirubin, anyon, katyon, ilaç) konjugasyonu, safra ya da idrara salgılanmasını sağlar. Protrombin zamanı, albümin ve bilirubin karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede kullanılır (9).



Şekil 2.1. Karaciğer Lobları ve Vasküler Yapısı



Şekil 2.2. Karaciğer Lobülü

2.2 Kronik Karaciğer Hastalığı (Siroz)

Karaciğerin fibrozisiyle seyreden lobüler yapısının bozulması ve rejenerasyon nodüllerinin oluşmasıyla giden ilerleyici bir hastalıktır (10). Fibrozis, stellat hücrelerin aktivasyonu sonrası kollajen ve diğer ekstraselüler matriks bileşenlerinin artmasıyla meydana gelmektedir. Fibrozis geri dönüşsüz olarak görülse de alkolik sirozlarda kullanımın bırakılması, etkin tedavi edilen hepatit C (HCV) ve hemakromatozis tedavisi sonrası geri dönüşümlü olabilmektedir (9). Siroz başlangıçta kompanse haldedir. Portal hipertansiyonun gelişmesiyle; asit, ensefalopati, varis kanaması, sarılık gibi dekompanzasyon bulguları gelişmekte ve bu bulgular geliştikten sonra mortalite oranı artmaktadır (11,12). En yaygın nedenleri; kronik hepatit B, C, alkol ve metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığıdır (MDYKH)(11). Dekompanzasyon bulguları geliştikten sonra mortaliteyi azaltmak için karaciğer transplantasyonu açısından hastalar değerlendirilmektedir (9).

2.2.1. Etiyoloji

Tablo 2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı Etiyolojileri

Alkol
Viral Hepatitler
Otoimmün hepatit
Primer biliyer siroz (PBS)
Primer sklerozan kolanjit
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MDYKH)
Hepatik ven çıkış darlıkları • Budd-Chiari sendromu • Kalp yetmezliği
Metabolik • Hemakromatozis • Wilson hastalığı • Alfa 1 antitripsin eksikliği • Tip 4 glikojenezis • Galaktozemi • Trizonemi
İlaçlar ve toksinler

2.2.1.1. Alkolik Karaciğer Hastalığı

Alkol ülkeler arası farklılık gösterse de dünyada yaygın olarak görülen kronik karaciğer hastalığı nedenlerinden biridir (11). Alkol karaciğerde yağlı karaciğer hastalığı, alkolik hepatit ve alkolik siroza neden olabilmektedir. Alkol, karaciğerde oksidatif hasara neden olarak hepatosit hasarına ve stellat hücreleri aktive ederek fibroze neden olur. Alkol, alkolik yağlı karaciğer hastalığından yalnızca alkolik steatohepatit yapabildiği gibi bazı vakalarda fibrozisden siroza ve HCC'ye kadar ilerleyebilmektedir (9,13).

2.2.1.2. Kronik Viral Hepatit

Kronik viral hepatit mortalite ve morbiditesi yüksek olan yaygın görülen bir halk sağlığı problemidir. Hepatit B (HBV) ve C (HCV) enfeksiyonlarının önlenmesiyle kronik viral hepatit gelişiminin önüne geçilmesi hedeflenmektedir.

Kronik viral hepatit bulgu vermeden sessizce devam eder, diğ er bir grup hasta da ise siroz ve HCC geliştirebilmektedir (14). Dünya sağlık örgütüne göre 2022 yılında yaklaşık 1,3 milyon kişinin kronik HBV ve HCV’ den öldüğü tahmin edilmektedir. Dünya genelinde 254 milyon kişinin HBV ve 50 milyon kişinin de HCV ile enfekte olduğ  tahmin edilmektedir (15).

2.2.1.2.1. Hepatit B

Hepatit B virüsü Hepadnaviridea ailesine ait olan bir DNA virüsü olup aş  ile önlenebilir bir hastalıktır (16). Dünya sağlık örgütüne göre her yıl 1,2 milyon kişi bu virüsü ile enfekte olmaktadır (17). HBV, perkütan yolla, hasarlı mukozadan kan ve enfekte vücut sıvıları ile bulaşabilmektedir. Anne sütünde virüsü saptansa da herhangi bu yolla bir geçiş bildirilmemiştir. En sık cinsel yolla, perinatal ve vertikal olarak anneden bebeğ , horizontal olarak aile içinde ve intavenöz ila madde bağımlılarında aynı enjektör kullanımıyla geçiş olmaktadır.  nk basyon süresi 1-6 ay arasında değişmekte; akut enfeksiyon döneminde %70’i bulgu vermezken, %30’u spesifik olmayan bulantı, yorgunluk, iştahsızlık, sağ üst kadran ağrısı ve sarılık gibi bulgular verebilmektedir.  mmun yetmezliğ  olmasa bile enfekte kişilerin yaklaşık %0,1-1’i fulminan hepatit geliştirebilmektedir (16,18). Eğer HBs Ag 6 aydan daha uzun süre saptanmaya devam ederse artık kronik viral hepatit olarak tanı koyulur. Akut HBV genelde tedavisiz ya da destek tedavi ile iyileşebilmektedir. Kronik viral hepatitte tedavi endikasyonu hastanın klinik durumu, yaşı, risk faktörleri (aile  yk s , HIV, HDV, HCV), alanin aminotransferaz düzeyi, serolojik markerları (HBV DNA) düzeyine ve siroz varlığına göre belirlenmektedir. Tedavi verilmeyen hastalar HBV reaktivasyonu, HBV DNA replikasyon artışı ve siroz açısından yakın takip edilmekte gereğ  halinde tedavi açısından tekrar değerlendirilmektedir. Tedavi takibinde ALT, viroloji (HBV DNA) ve seroloji (HBeAg’ nin anti-HBe, HBsAg’ nin anti-HBs’ ye serokonversiyonu) izlenmektedir. Güncel tedavi olarak peg ile interferon ve n kleos(t)id analogları (tenofovir, entekavir) kullanılmaktadır. Dekompanse karaciğer yetmezliğ  durumu geliştiğ  durumda hastalar karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir (16,19).

2.2.1.2.2. Hepatit D (HDV)

HDV defektif bir RNA virüsüdür. HBV ile enfekte olan hastalarda replike olabilmektedir. HBV ile enfekte kişilerde sonradan bulaşp süperenfeksiyon ya da birlikte enfekte ederek koenfeksiyon yapmaktadır. HDV-HBV birlikte daha ciddi karaciğer yetmezliği tablosu yapmaktadır (20,21).

2.2.1.2.3. Hepatit C (HCV)

HCV kronik viral hepatit, siroz ve HCC'nin en sık nedenlerinden biridir. HCV, flaviviridea ailesine ait tek zincirli bir RNA virüsüdür (22,23). Dünya sağlık örgütüne göre 2022 yılında 242.000 kişinin HCV nedenli hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Güncel yaklaşımda etkin bir aşısı bulunmamaktadır. Enfekte kan transfüzyonu, iyi sterilize edilmemiş medikal ekipman, madde-ilaç bağımlılarının ortak enjektör kullanımı, cinsel yolla ve anneden bebeğe bulaşabilmektedir. Ortak yiyecek-içecek, anne sütü, sarılma ve öpme ile bulaş saptanmamıştır (24).

Tedavi öncelikle siroz ve HCC'ye ilerlemesini önlemek için kronik HCV olan hastalara verilmesi önerilmektedir. Genotipe göre tedavi rejimleri farklılık gösterebilmektedir ancak 8-12 haftalık sofosbuvir-velpatasvir, glecapravir-pibrentasvir gibi kombine tedaviler önerilmektedir. Dekompanzasyon bulgusu olan kronik HCV hastalarında transplantasyon açısından değerlendirme önerilir (9,25).

2.2.1.3 Otoimmün Hepatit (OİH)

Karaciğer parankimini tutan, akut veya kronik olarak seyredabilen otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, cinsiyet fark etmeksizin her yaşta tanı konulabilir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak duyarlı bireylerin çevresel faktörlerin tetiklemesi ile karaciğere

özgü regülatör T hücre-otoantijenik bölgelerdeki efektör hücreler arası dengenin bozulmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tip 1 ve 2 olarak ayrılmaktadır. Tip 1’ de antinükleer antikor (ANA) ve anti-smooth-muscle antikoru (ASMA) görülürken; tip 2 de anti-liver-kidney-microsomal antikor-1 (anti-LKM-1) sık görülmektedir. Laboratuvar bulgusu olarak aminotransferaz, bilirubin, ALP yüksekliği ve otoimmün hastalık karakterizasyonu olarak gama globulin ve immünogloblin G yükseklikleri görülür. Tedavide merkaptopürin, azatiopürin, siklosporin, mikofenelat mofetil ve hastalığın aktif dönemini kontrol etmek için kortikosteroidler kullanılmaktadır. Son dönem karaciğer yetmezliği gelişen immünsüpresif tedaviye yanıtız hastalarda karaciğer transplantasyonu gerekir (26).

2.2.1.4 Primer Biliyer Kolanjit (PBK)

Primer biliyer kolanjit, kadınlarda daha çok görülen en yaygın kronik otoimmün karaciğer hastalığıdır (27). Her yıl ortalama 100.000 kişi tanı almakta ve 40 yaş üstü her bin kadından birinde görülmektedir (28). Histopatolojik olarak küçük ve orta büyüklükteki safra kanallarının epitelyal hücrelerine kronik, yıkıcı bir lenfositik saldırı vardır ve sonucunda kolestazis progresif hepatik fibrozisle giden bir tablo olmaktadır (27). Hastaların %95’inden daha fazlasında pirüvat dehidrojenaz kompleksinin E2 subünitine karşı olan serum antimitokondrial antikor (AMA) pozitifliği ve ek olarak çoğu hastada ANA pozitifliği görülmektedir (29). Semptom olarak spesifik olmayan yorgunluk ve kaşıntı gibi şikayetler olmaktadır. Fizik muayenede cilt, sklera ve mukozalarda ikter, ksantalezma, palmar eritem, tırnak anomalileri ve hepatosplenomegali görülebilir. Laboratuvarında alkalen fosfataz (ALP), gamaglutamil transferaz (GGT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin ve IgM yüksekliği görülmektedir (30). Tedavi olarak ursodeoksikolik asit ve fenofibrat gibi maddeler kullanılmaktadır. Hastalar, siroz, HCC ve dekompanse kronik karaciğer hastalığı geliştiğinde klinik durumuna göre tedavi ve karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmektedir (31).

2.2.1.5. Primer Sklerozan Kolanjit

Primer sklerozan kolanjit, intra ve ekstra hepatik safra yollarında inflamasyon, yıkım ve fibrozisle karakterine nedeni tam olarak bilinmeyen bir kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır (32). Önemli bölgesel farklılıklar olsa da prevalansı 100.000 de 0-31,7 arasında değişmektedir. 15 ve 35 yaşlarında erkeklerde daha sık görülmektedir (33). Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte kronik portal bakteriyemi, toksik safra asit metabolitleri, enterik bakteri toksinleri, kronik viral enfeksiyonlar, safra kanalı iskemik hasarı ve genetik immünoregülasyonların etkili olabileceği bulunmuştur (34). Hastalar ALP ve GGT yüksekliği ile prezante olabilmekte, ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile sık görülmektedir. Yorgunluk, kaşıntı, sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık gibi semptomlar verebilmektedir. Tanı olarak endoskopik retrograd kolanjiyopankrateografi veya transhepatik kolanjiyografide intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının görüntülenmesi kullanılmaktadır (34). Kolanjiyografide tipik olarak safra yollarında darlık-genişlemeler görülmektedir (35). Tedavide tek başına etkili bir yöntem tam olarak bulunamamıştır, komplikasyon yönetimi hastanın sağkalımı açısından önemlidir. Son dönem karaciğer yetmezliği, dirençli kaşıntı ve tekrarlayan bakteriyel kolanjiti olan hastalar karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir (36).

2.2.1.6. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı

Karaciğer Hastalığı (MDYKH)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı 2023 yılında nonalkolik teriminin etyolojiyi tam olarak tanımlamadığı için yenilenerek artık metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olarak adlandırılmıştır (37). MDYKH, alkol kullanımı olmayan (erkek 30gram/gün, kadın 20 gram/gün altında) ve kardiyometabolik kriterlerden birini sağlayan ($1.VKİ \geq 23 \text{ kg/m}^2$ veya bel çevresi erkek >94 , kadın >80 , 2.açlık glukoz $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dl) veya glukoz yükleme testi 2.saati $\geq 7.8 \text{ mmol}$ (140 mg/dl) veya HbA1c $\geq 5.7\%$ (39 mmol/L) veya diyabet veya diyabet için tedavi alan hastalar, 3.kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya antihipertansif tedavi alan hastalar, 4.plasma trigliserit değeri $\geq (150 \text{ mg/dl})$

veya lipid düşürücü tedavi alan hastalar, 5. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ≤ 40 mg/dl (erkek), 50 mg/dl(kadın) veya lipit düşürücü tedavi alan) %5 den fazla yağlı karaciğer olan hastaları kapsamaktadır (38,39). Sedarer yaşam ve sağlıklı yüksek kalorili diyet insidansının artmasıyla MDYKH oranları artmaktadır. Tanıda ilk olarak ultrasonografi (USG) kullanılır ama VKİ ≥ 40 kg/ m² ve steatozu %20 altında olan hastalarda transient elastografi (Fibra scan) kullanılabilir. Orta veya ciddi steatozu olan hastalarda bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Histolojik olarak tanı koyabilmek için karaciğer biyopsisi önerilmektedir (40,41). Hepatosteatozda, inflamasyon ve hepatosit hasarına bağlı hepatosteatit, siroz ve HCC gelişebilmektedir. MDYKH'nın kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamakta olup; diyet, egzersiz, altta yatan metabolik hastalıkların kontrolü ve steatoza bağlı gelişen karaciğer yetmezliğine bağlı komplikasyonların tedavisi, dekompanzasyon bulguları olan hastalarda karaciğer transplantasyon değerlendirilmesi önerilmektedir (9).

2.2.1.7. Genetik ve Diğer Nedenler

Sirozun, genetik (hemakromatozis, Wilson, alfa 1 antitripsin (α_1 AT) eksikliği, kistik fibrozis) olduğu gibi kardiyak ve çölyak gibi nedenleri de vardır (9).

2.2.1.7.1. Hemakromatozis

HFE genindeki mutasyondan kaynaklanan; karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir birikimiyle seyreden bir hastalıktır. Genelde orta yaşlı kişilerde açıklanamayan siroz, diyabet, eklem problemler, bronz renk ve açıklanamayan kalp hastalıkları gibi klinik tablolarla ortaya çıkarlar. Tanıda serum demir, ferritin ve transferin saturasyonu kullanılır, şüphelenilen hasarlarda HFE gen mutasyonuna bakılmaktadır. Tedavide terapötik flebotomi ve demir şelatörü kullanılmaktadır. Hemakromatozis, progresif olarak ilerlerse fibrozis, siroz ve

HCC'ye neden olmaktadır, bu süreçten sonra hastaların komplikasyon yönetimi ve transplantasyon açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir (9,42).

2.2.1.7.2. Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı bakır taşıyan seruloplazmin üretiminde görevli olan ATP7B genindeki homozigot ya da heterozigot mutasyondan kaynaklanan karaciğerde bakır birikimiyle ilerleyen kronik bir karaciğer hastalığıdır. Yaklaşık olarak toplumda 30.000 de 1 kişide görülmektedir. Karaciğer, göz, böbrek, kemik ve beyin tutulumu yaparak gözde Kayser-Fleischer halkası, kalp yetmezliği, nörolojik-psikiyatrik semptomlara neden olmaktadır. Tanıda şüpheleniyorsa serum seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır bakılmaktadır ama organ tutulumuna göre yaklaşım farklılıkları olmaktadır. Tedavide tutulan organa göre ve bakırdan idrar atılımını sağlayan D-penisilamin kullanılmaktadır (9,43).

2.2.1.7.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (α_1 AT E)

α_1 AT, karaciğerde sentezlenen ve sekrete edilen öncelikle akciğer dokusunu nötrofil elastaza karşı korumakla görevli yapıdır. Sekresyonun bozulmasıyla karaciğerde birikmektedir ve karakteristik olarak karaciğer biyopsisi yapılırken periyodik asit shift (PAS) pozitif boyanmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı geliştikten sonra tek küratif tedavi karaciğer transplantasyonudur (9,44).

2.2.2 Kronik karaciğer hastalığı (Siroz) Klinik ve Semptomları

Siroz, kompanse ve dekompanse olmasına göre çeşitli semptomlar verebilmektedir. Kompanse hastalar hiç semptom vermeden yaşayabilmekteyken; dekompanzasyon bulgusu gelişince tanı alabilmektedirler. Hastalar yorgunluk, halsizlik, karın ağrısı, karında şişlik, bacaklarda şişlik, kaşıntı, sarılık,

gastrointestinal kanama bulguları (hematemez, melena, hematokezya), vücutta kolay morarma, konuşmada ve bilinçte bozulma gibi çeşitli semptomlar gösterebilmektedirler (45).

2.2.3. Kronik karaciğer hastalığı (Siroz) Fizik

Muayene Bulguları

Fizik muayenede; asit, pretibial ödem, vücutta-sklerada sarılık, palmar eritem, hepatosplenomegali, spider anjiyom, kas kaybı jinekomasti gibi birçok bulgu saptanabilmektedir (46).

Hepatik disfonksiyon nedenli bilirubin artışı olan hastalarda bilirubin düzeyi 3 mg/dL veya üstünde konjonktiva ve ciltte sarılık görülmektedir. Spider anjiyom, telenjiektazi, spider nevi gibi damar yumakları yüz, omuz, sırt ve göğüs gibi bölgelerde görülebilmektedir. Portal hipertansiyon bulgusu olarak karın cildiinde kollateral kan akışı nedeniyle dilate abdominal venler görünür hale gelmekte ve kaput medusa olarak adlandırılmaktadır (46). Östrojen ve testosteron hormonlarının dengesizliğine bağlı olarak saç kaybı görülebilmektedir (47). Fötor hepaticus, dimetil sülfide bağlı karakteristik bir ağız kokusu olur (48). Parotis bezinde büyüme görülebilir, ön planda alkole bağlı olduğu düşünülmektedir (49).

Anormal hormon düzeylerinden dolayı glandular meme dokusu büyümesi ile jinekomasti ve testosteron azlığına bağlı olarak testiküler atrofi görülmektedir (50).

Hastada portal hipertansiyon gelişmişse asit görülebilir. Muayenede hepatosplenomegali saptanabilir. Sirozda karaciğer küçük, normal veya büyümüş de olabilir. Karında variköz genişlemelere bağlı kaput medusa görülebilir (49).

Tırnaklarda clubbing, ellerde fibrozise bağlı dupuytren kontraktürü görülebilmektedir (50). Ellerde östrojen anormalliğine bağlı olarak palmar eritem

görülür (51). Alt ekstremitelerde periferik ödem, peteşi ve kas atrofisi görülebilmektedir (45). Karaciğer tarafından uzaklaştırılamayan nörotoksinler nedenli ensefalopati gelişebilir ve buna bağılı asteriks gelişebilir. Ellerde olan flepping tremor buna bağılı olarak görülür (9).

2.2.4. Kronik karaciğer hastalığı Laboratuvar

Bulguları

Kronik karaciğer hastalığı ile araştırılan hastada öncelikle anemnezde hepatotoksik medikasyonları, alkol tüketimini ve aile hikayesi sorgulanmalıdır. İlk aşamada tam kan sayımı, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, INR ve albümin bakılmalıdır. Etyoloji açısından ileri değerlendirme için viral hepatit serolojisi, ferritin, transferrin saturasyonu, lipid paneli, hba1c ve eğer otoimmün hepatitten şüpheleniyorsa ANA, ASMA bakılmalıdır (46).

Karaciğer fonksiyon testleri, karaciğerin sentez ve metabolik fonksiyonlarını yapabilmesini değerlendirmekte kullanılır. Bunlar bilirubin, protrombin zamanı ve albümindir. Sentez fonksiyonun azalmasına bağılı olarak protrombin zamanı uzamış ve albümin azalmış saptanabilir. Bilirubin karaciğerin fonksiyonunu tam olarak yerine getirememesi nedenli artmaktadır (52).

Aminotransferazlar (ALT, AST), karaciğer hepatosit hasarını ön planda gösteren markerlarıdır. AST hem sitozol hem de mitokondride; ALT ise sadece sitozolde bulunmaktadır. ALT ve AST'nin 20 kattan fazla yükselmesi ciddi viral enfeksiyon, toksin veya ilaç ve sirkülatuvar şok nedenli olabilmektedir. 3 ile 20 kat arasındaki yükselme orta dereceli bir artıştır; akut hepatit, kronik hepatit, otoimmün hepatit, ilaç ilişkili hepatit ya da akut biliyer obstrüksiyon nedenli olabilmektedir. 1-3 kat ılımlı bir artış olup; sepsis, MDYKH, siroz, ilaç toksisitesi, miyozitlerde görülebilmektedir. AST/ALT oranının 2'den yüksek olması Wilson, kronik karaciğer hastalığı ve alkolik karaciğer hastalığında görülmektedir (9,52).

ALP, GGT ve 5'nükleotidaz kolestatik enzimleri olarak adlandırılır ve daha çok kolestatik durumunda yükselir. ALP; karaciğer, plasenta, kemik ve böbrekte üretilir. ALP, en yüksek kolestatik yüksekliklerde görülür. Hem intrahepatik hem ekstrahepatik olaylarda yükselir, ayırımı yapılamaz (52). ALP ve 5'nükleotidaz, hepatositlerin safra kanaliküler membranının yanında ya da içinde bulunurken; GGT safra duktus epitelinin endoplazmik retikulumunda bulunur. Bundan dolayı GGT, ALP ve 5'nükleotidaza göre kolestatik olaylarda spesifitesi azdır. GGT, alkol kullanımında yükselmektedir (9).

Bilirubin, kanda 2 fraksiyone halde bulunur; konjuge ve unkonjuge bilirubindir. Bilirubin, hem proteinin yıkım ürünüdür. Kronik karaciğer hastalığının kompanse döneminde bilirubin normal görülebilirken dekompanzasyon geliştikten sonra bilirubin yüksekliği olabilir (9).

Albümin, hepatositlerde sentezlenir, yarı ömrü 18-20 gündür. Albümin, 3 g/dL altında kronik karaciğer hastalığında sentez fonksiyonunun bozulduğunu göstermektedir. Akut ve orta dereceli karaciğer hasarlarında da albümin düzeyinde değişiklikler meydana gelebilir ama hastalığın ciddiyetiyle ilgili bir korelatif bilgi vermemektedir. Hipoalbuminemi karaciğer hastalıkları için spesifik değildir; nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati ve malnütrisyon da düşük olabilir.

Serum globulinleri, B lenfositler tarafından üretilen γ globulinler (immunoglobulinler) ve hepatositler tarafından üretilen α , β globulinlerinden oluşan bir grup proteindir. γ Globulinler, kronik karaciğer hastalıklarında yükselir (9).

Protrombin zamanı; koagülasyon yolunu kontrol etme ve ekstrinsik yolak göstergesi olan bir parametredir. Koagülasyon parametrelerinin birçoğu karaciğerde üretilir bundan dolayı sentez fonksiyonu bozulduğunda protrombin zamanı uzamış olarak bulunur. Protrombin zamanı ölçümünü standardize etmek için INR kullanılır (9,52).

Biyokimyasal testlerde, hiponatremi sık görülür. Hiponatremi masif sıvı birikimi ve su ekstraksiyonun bozulmasından kaynaklanır. Sıklıkla, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülür (53,54). Hepatorenal sendrom gelişen hastalarda belirgin kreatinin artışı görülür (55).

Hematolojik parametrelerde; çeşitli derecelerde sitopeni görülebilir. Trombositopeni en sık görülen hematolojik anormalliktir, ilerleyen dönemde anemi ve lökopeni görülmektedir (56). Trombositopeni, portal hipertansiyon nedenli olan splenomegaliden ve trombopoietin seviyenin azalmasına neden olur (57). Anemi ve lökopeni de sık görülmektedir. Anemi nedeni sirozda multifaktörüyeldir; varis kanaması, lipoprotein metabolizması nedeli eritroit membranına kolesterol bağlanması nedenli, kronik hastalık anemisi, alkol kullanımına bağlı nütrisyon eksikliği, hipersplenizm veya hemoliz nedenli olabilmektedir (58,59). Hipersplenizme bağlı olarak da lökopeni görülebilmektedir (58).

2.2.5. Kronik Karaciğer Hastalığı Radyolojik

Bulgular

Görüntülemelerde USG, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Görüntülemelerde karaciğer küçülmüş, düzensiz ve nodüler şekilde görünmektedir. HCC, siroz komplikasyonları olan asit, hepatik veya portal ven trombozu, hepatosplenomegali saptanabilir (60,61).

2.2.6. Kronik Karaciğer Hastalığı Tanısı

Kronik karaciğer hastalığı tanısı, hastalığın etyolojisi ve gösterdiği semptomla göre değişmektedir. Eğer hastanın kompanse sirozu varsa fizik muayenede genelde bulgusu yoktur. Dekompanzasyon bulguları varsa fizik muayenede sarılık, ensefalopati, melana, hematokezya, asit, kaput medusa, rektal hemoroid, palmar eritem ve spider anjiyom gibi bulgular saptanabilir (62).

Laboratuvar olarak ALT, AST, GGT, bilirubin, INR, tam kan sayımı ve albümine bakılabilir (46). Etiyoloji araştırmak için temel olarak hasta anamnezinden, viral markerlarından, serum demir, ferritin düzeyi, serulopasmin düzeyi, ANA, ASMA, anti LKM-1, α_1 AT, USG ve karaciğer biyopsisinden faydalanılabilir (62).

Radyolojik incelemede USG, doppler USG, BT, fibro scan, manyetik rezonans (MR) ve endoskopi gibi yöntemler kullanılmaktadır. USG’de karaciğer boyut, fibrozis, kronik karaciğer bulguları, kitle, asit ve tromboz saptanabilir. BT ile elde edilen kronik karaciğer hastalığı bulguları, boyut, tromboz ve HCC için diagnostiktir (62).

Karaciğer fibrozisi veya ayırıcı tanısını yapmak için en iyi yöntem karaciğer biyopsisidir (63). İnvaziv olmayan yöntem olarak transient elastografi (fibroscan) kullanılmaktadır. Fibroscan ile düşük frekans ve amplitüdlü titreşim dalgaları gönderilerek karaciğer dokusunun sertliği ölçülür. Fibroscan ayrıca karaciğer yağ miktarını ölçmek içinde kullanılmaktadır (64).

2.2.7. Kronik Karaciğer Hastalığı Prognozu

Kronik karaciğer hastalığı klasik olarak klinik tabloya bağlı olarak ikiye ayrılmaktadır; asemptomatik faz kompanse siroz ve dekompanse sirozdur. Kompanse siroz median sağkalım süresi 12 yıla kadar olmaktadır. Dekompanse siroz yani asit, gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati, sarılık veya bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların median yaşam süreleri 2-4 yıl arasına kadar düşmektedir (65,66). Dekompanse sirozu olup MELD ≥ 21 ve CPS skoru ≥ 12 üstünde olan hastaların median yaşam süreleri 6 ayın altındadır (67).

Siroz olan hastalarda yaşam süresi hesaplaması oldukça önemli olup hastaların transplantasyon olma zamanlarını belirleme, sağkalım sürelerinde kritik hale gelmektedir. MELD, dekompanse siroz hastalarında 90 günlük sağkalım süresini tahmin etmede ve transplantasyon bekleme listesi sıralamasında kreatinin,

bilirubin, INR kullanılarak hesaplanan önemli bir belirteç olmaktadır. Zaman içerisinde hiponatreminin siroz hastaları için öneminden dolayı MELD-Na ve cinsiyet, sodyum, albümin eklenerek MELD 3.0 geliştirilmiştir. Amerika’da bekleme listesi güncellemeleri için artık MELD 3.0 kullanılmaktadır (68).

Child-Pugh skorlaması, Child-Pugh-Turcotte skoru olarak da bilinen siroz hastalarında mortalite hesabında kullanılmaktadır. Aslında 1964 yılında Child ve Turcotte portal hipertansiyon hastalarının cerrahiden fayda açısından kategorize etmek için kullanmıştır. Serum bilirubin, albümin, asit, nörolojik durum ve INR kullanılarak hesaplanır. CPS A:5-6 puan, B:7-9 puan, C:10-15 puandır (69,70).

Tablo 2.2. Child Pugh Skorlaması

	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	yok	hafif	şiddetli
Bilirubin	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Albümin	>3.5 g/dL	2.8 – 3.5 g/dL	<2.8 g/dL
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
5-6 puan	Child A		
7-9 puan	Child B		
10-15	Child C		

2.2.8 Kronik Karaciğer Hastalığı Komplikasyonları

Siroz, portal alandaki basıncı arttırarak portal hipertansiyon oluşturur. Portal hipertansiyon; kollateral oluşumlara, endojen vazokonstrüktör (nörepinefrin, plasma rein aktivitesi, aldosteron vb.) mediatör üretimi, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), nitrik oksit gibi splanknik vazodilatör mediatör üretimine neden olmaktadır. Portal hipertansiyon, renin aldosteron yolunu aktive ederek de kardiyak output ve sistemik hemodinamik değişikliklere neden olur (71).

Portal hipertansiyon ve karaciğer fonksiyon kaybı nedeniyle de birçok siroz komplikasyonu ortaya çıkmaktadır. Sık gördüğümüz siroz komplikasyonları; asit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit (SBP), hepatorenal sendrom, portal hipertansif gastropati, hepatik hidrotoraks, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, sirtotik kardiyomyopati, portal ven trombozu ve HCC'dir (71,72).

Tablo 2.3. Portal Hipertansiyon Nedenli Gelişen Komplikasyonlar

1.Asit
2.Varis Kanaması
3.Spontan Bakteriyel Peritonit
4.Portal Hipertansif Gastropati
5.Hepatorenal Sendrom
6.Hepatik Hidrotoraks
7.Hepatopulmoner Sendrom
8.Sirtotik Kardiyomyopati
9.Hepatik Ensefalopati
10.Portal Ven Trombozu
11.Hepatoselüler Kanser

Asit: Peritoneal kavitede patolojik sıvı birikimi olmasıdır. Asitin %85'nin nedeni sirozdur. Örneklemeden lökosit, total protein, albümin, serum asit albümin gradienti, laktat dehidrojenaz, sitoloji, kültür, tüberküloz, bilirubin, hemoglobin ve amilaz bakılabilir. Patogenezi; siroz nedenli artan portal hipertansiyon ve splanknik alandaki vazodilatasyon nedenli oluşmakta aynı zamanda bu hemodinamik değişiklikler nedenli renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive edip aldosteron ile sodyum-sıvı tutulumu ile ekstrasvasküler sıvı tutulumu, asit oluşmaktadır. Karaciğer sentez fonksiyonunun bozulması sonucu hipoalbuminemi gelişmesiyle plasma onkotik basıncının düşmesiyle peritoneal boşlukta sıvı birikimi artmaktadır (9,72,73). En az 1-2 litre sıvı biriktikten sonra hastalar klinik semptom vermeye başlar, masif sıvı birikimi olursa solunum sıkıntısı gelişebilir ve hepatik hidrotoraks gelişebilmektedir. Sirozdan dolayı gelişen asitte protein oranı düşüktür, genellikle 1 g/dL altındadır. Örnekleme ile serum asit albümin gradienti hesaplanır ve siroza bağlı asitte 1.1 g/dL üzerinde beklenir. Eğer 1.1 g/dL altındaysa malignite ya da enfeksiyona bağlı olabilir, spontan bakteriyel peritonit dışlanmalıdır. Tedavide tuz kısıtlama ve diüretik (furosemid ve

spirinalakton) tedaviden faydalanılır. Parasentez ihtiyacı açısından hastalar değerlendirilmeli, gerekirse parasentez yapılmalı ve her litre başına 8-10 gram albümin replasmanı önerilmektedir. Refrakter asit gelişen hastalarda nakil ve şant açısından tedavi planlamaları yapılmalıdır (72).

Varis kanaması: Portal hipertansiyonun majör komplikasyonlarından biridir. Yaklaşık siroz hastalarının %25-30'unda görülmektedir. Varis kanaması ciddi derecede mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Varis kanamalarının %30'u ölümcül ve %70'i tekrar kanama riski vardır. En sık özefagus distal uç 2-5 cm arasında bulunur. Hepatik venöz basınç gradienti 12 mmHg üzeriyse varis oluşmasına neden olmaktadır. Kollateral venöz akımı vazokonstrükte etmek ve intraheaptik vasküler direnci azaltmak için beta blokör, nitrat, α_2 adrenerjik blokör, spirinalacton, pentoksifilin ve molsidomin kullanılmaktadır. Beta blokörler primer proflakside kanamayı önlemekte faydalıdır. Endoskopik yöntemlerde kanama olmadan bant veya sikloterapi ile varislere müdahale edilebilmektedir (73,74)

Spontan bakteriyel peritonit: Spontan bakteriyel peritonit, asit sıvısının intraabdominal bir kaynak olmadan enfekte olmasıdır. Parasentez örneklemesinde polimorfonükleer lökosit sayısı 250 hücre/mm³ olması ile tanı konulur ve kültür alınıp hemen antibiyotik başlanmalıdır. Hücre sayısı 250 altında olsa bile hastanın semptomu varsa hastaya proflaksi amacıyla tedavi başlanabilmektedir. SBP, yaklaşık %30 hastada görülmektedir ve hospitalize edilen hastaların %25'i mortal seyretmektedir (9,75).

Portal hipertansif gastropati: Portal hipertansiyona bağlı gelişen mide mukozasının endoskopik olarak kırmızı noktalar halinde veya mozaik paterndeki görünümüdür. Klinik olarak ciddi portal hipertansif gastropatilerde kanama görülmektedir ve beta blokörlerin kanama proflaksisinde faydalı olduğu söylenmektedir (76).

Hepatorenal sendrom: Hepatorenal sendrom, renal patoloji olmadan akut karaciğer yetmezliği veya siroz durumunda olan fonksiyonel bir böbrek yetmezliğidir. Siroz ile hastaneye başvuruların %20-50'si arasında görülmektedir (77).

Patofizyolojisi; sistemik vasküler direnç azalırken renal arteriyel vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. Sirozdan dolayı olan portal hipertansiyon nedeniyle olan splanknik arter vazodilastasyonun tetiklediği sistemik vasküler disfonksiyonu sonucunda kardiyak output ve efektif sistemik kan dolaşımı düşer. Renin aldosteron anjiyotensin sistemi aktive olur ve akut böbrek hasarı meydana gelir. Sodyum birikimi, su atılımında azalma ve glomerüler filtrasyonda düşme olmaktadır (78,79).

Genelde masif asiti olan hastalarda ilerleyici kreatinin artışı görülmesiyle tanı koyulmaktadır (9). Genelde dışlama kriterleri ile tanı koyulmaktadır ve belirli bir markırı yoktur. 1996'da ilk Uluslararası Asit Kulübü tarafından belirlenmiş olup 2007'de güncellenmiştir. İlk olarak dekompanse siroz varlığı olması, kreatinin 1,5 mg/dL üstünde olması ve altta yatan hipovolemi gibi bir neden olmamasıydı ama bu kriterlerde eski kreatinin değerlerini kapsamadığından yetersizliğinden dolayı güncellendi ve şu an Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerine uygulanmaktadır (80,81).

Hasta tanı alır almaz tedavi altta yatan neden varsa buna yönelik de olacak şekilde tedavi başlanmalıdır. Kontamine bakteriyel enfeksiyon dışlanmalı, hastadan kan, idrar ve asit kültürü örnekleri gönderilmeli eğer enfeksiyondan şüpheleniyorsa geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Bu aşamada, diüretik kullanımından kaçınılmalı, eğer ihtiyaç varsa düşük volümlü terapötik parasentez yapılabilir (82). Varis kanama profilaksisi olarak beta bloker alan hasta eğer peritoniti varsa renal kan dolaşımını negatif etkilememesi açısından kesilmesi önerilmektedir (83). Tedavide terlipressin, noradrenalin ve midodrin-okreotid kombinasyonu gibi vazokonstriktör ajanlar ve albümin birçok randomize

kontrollü çalışmada önerilmektedir (84,85). Nihai olarak ise yanıtızsız hepatorenal sendromun tedavisi karaciğer transplantasyonudur (86).

Hepatik hidrotoraks: Hepatik hidrotoraks, kardiopulmoner hastalık olmadan asiti olan siroz hastasında plevral effüzyon olmasıdır. Tedavisinde su kısıtlama ve diüretik önerilmektedir (87).

Hepatopulmoner sendrom: Hepatopulmoner sendrom, sirozu olan hastalarda intrapulmoner vasküler dilatasyon nedenli olan antomik şant ve difüzyon-ventilasyon bozukluğundan kaynaklanan hipoksidir (88). Karaciğer hastalığı olan hastalarda %4-29 arasında görülmektedir (89). Hastalar dispne ve artan siyanoz ile başvurmakta ve çoğu zaman karaciğer transplantasyonu haricinde tedaviler etkili olmamaktadır (90).

Sirotik kardiyomiyopati: Sirotik hastalarda, hiperdinamik dolaşıma bağlı gelişen kardiyak disfonksiyon tablosudur. Sirotik hastalardaki periferik vazodilatasyona bağlı kompanstuar mekanizma olarak hiperdinamik dolaşım meydana gelmektedir (91,92). Hiperdinamik dolaşım zamanla miyokard disfonksiyonu, elektrofizyolojik değişiklikler ve qt intervalinde uzama gibi değişiklikler görülebilmektedir (93,94),(95).

Hepatik ensefalopati: Akut veya kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda olan geri dönüşümlü bilinç dalgalanmaları olarak bilinmektedir (96). Hepatik ensefalopati ilk bir yıldaki mortalite oranı %50'den fazla olmaktadır (97). Deliryum, konvülsiyon, davranış bozuklukları ve huzursuzluk gibi semptomları olabilmektedir. Hafif klinikle deliryumdan komaya kadar evresi olabilmektedir. Asteriks ilk bulgusu olabilir (98). Dört evresi vardır; 1 ve 2. evrede klinik olarak daha stabil konuşma bozuklukları, yer zaman oryantasyonu kaybı gibi hafif bulgular olurken 3 ve 4. evrede konfüzyon, uyaranlara yanıtızsızlık, koma ve solunum sıkıntısı gibi ağır bulgular olabilmektedir (99).

Kolonik bakteri ve mukozal enzimler protein sindirimi yaptığında bağırsakta amonyak oluşturur, amonyak buradan portal dolaşıma katılır ve karaciğerde amonyaktan üreye metabolize olur. Karaciğer yetmezliği olan hastada yetersiz amonyak-üre metabolizmasından dolayı amonyak sistemik dolaşımda artar, hiperamonyemi nedeniyle nörolojik bozukluklar sonucunda hepatik ensefalopati olur. Özellikle önceden karaciğer bozukluğu olmayan hastalarda amonyağın hızlı yükselmesi sonucunda beyin ödemi tablosu gelişmektedir. Yüksek doz amonyak kan beyin bariyerini geçip burada glutamine dönüşünce osmolit halini alıp serebral volümü arttırmaktadır. Amonyak birçok eksitator nörotransmitterin etkilerini azaltır (100,101). Diğer yandan tekrarlayan enfeksiyonlar veya sepsiste nöroinflamatuvar ajanlar amonyağın inflamasyon etkisini arttırmaktadır. Amonyak düzeyiyle hepatik ensefalopati derecesi arasında tam olarak bir korelasyon yoktur (102). Uzun süreli olan karaciğer yetmezliğinde hiperamonyemi her zaman hepatik ensefalopatiye genelde neden olmaz; akut böbrek yetmezliği ve diüretik kullanımı kolaylaştırıcı faktör olabilmektedir (103).

Tedavide bağırsaktan amonyak emilimi azaltmak temel hedeftir; bunun için laktüloz gibi absorbe edilmeyen disakkarit laksatifler kullanılır. Diyetle protein kısıtlama yapılır (104,105). Laktüloza yanıt olmayan hastalarda intravenöz L-ornitin-L-aspartat verilir, üre metabolizması için farklı bir substrat sağlanmış olunur. Tekrarlayan hepatik ensefalopatide bağırsak florasını değiştirmek için günde iki defa 550 mg rifaksimmin önerilir (106). Dehidratasyon, hiponatremi, enfeksiyon ve gastrointestinal kanamalar etkili olacağından hastalar bu açıdan da tedavileri yapılmalıdır. Tüm bu tedavilere yanıtız hastalarda portosistemik şant ve karaciğer transplantasyonu planlanmalıdır (107).

Portal ven trombozu: Portal ven ve intrahepatik portal dallarda tromboz ile karakterizedir. Özellikle ileri ve dekompanse sirozda portal ven trombozu olur. Sirozda portal ven trombozunun etyolojisi tam olarak açıklanamamış olup; portal kan akımında azalma ve doğal antikoagülanların (protein C, protein S ve antirombin III) üretimi azalması kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (108).

Hepatoselüler karsinom: Primer olarak hepatositlerden ortaya çıkan bir karaciğer kanseridir (9). Hepatoselüler karsinom riski sirozlu hastalarda görülme sıklığı %3-5'tir ve yılda 500.000 siroz hastası HCC tanısı almaktadır. En önemli risk faktörleri HBV, HCV, aflatoksin kontamine yiyecekler, alkol ve MDYKH'dır (109). Mortalite ve morbiditesi yüksek olduğundan 6-12 ayda bir ultrasonografi ile siroz hastalarının takibi önerilir. Ultrasonla birlikte alfa fetoprotein bakılması da önerilmektedir. Alfa fetoprotein (AFP) sensitivitesi tek başına %60 olduğundan önerilmemektedir. Lezyon saptandığından 1 cm'den küçükse 3-6 ayda bir ultrasonografi ile takip edilmeli, 1 cm'den büyükse BT ya da MR ile araştırılmalıdır. Görüntülemeye spesifik olan porto-venöz fazda wash-out görülüyor ve AFP 200 ng/mL üstünde ise HCC gibi tedavi edilmelidir. Tedavi seçenekleri hastanın evresine göre; rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu, ablasyon ve kemoterapi olarak değişmektedir (110,111).

2.3. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu Welch tarafından 1955'te ilk defa tedavi olarak tanımlanmıştır. Francis Moore köpeklerde ilk defa ortotopik karaciğer naklini tanımlamıştır. Starzl ve arkadaşları 1963'te ilk karaciğer naklini yapmıştır. İmmünsüpresif ajan olmaması, rejeksiyon ve iskemi gibi nedenlerden yaşayan karaciğer nakli sağkalımı olmamış ve 1967'de anti timosit globulin kullanımıyla bir yıl yaşam süresi olan ilk karaciğer transplantasyonu yapılmıştır ve hasta HCC nüksü nedeni yaşamını kaybetmiştir (112,113). Organ nakli cerrahi prosedürleri, immünsüpresif ajan ve hasta takiplerinin gelişmesiyle karaciğer yetmezliği olan hastaların sağkalımları karaciğer transplantasyonu ile önemli ölçüde artmıştır (9).

2.3.1. Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları

Karaciğer transplantasyonu; seçilmiş akut karaciğer yetmezliği, dekompanse siroz, hepatik maligniteler, doğuştan olan metabolik hastalıklarda küratif ve yaşam süresini uzatan tedavi modalitesidir. Sirotik hastalar donör

bekleme listesinde MELD-Na değerlerine göre yani üç aylık mortalite değerlerine göre liste önceliği belirlenmektedir. Endikasyon için hasta geri dönüşümsüz, transplant yapılmazsa fatal seyredecek bir tablo içerisinde olmalıdır (114).

2.3.1.1. Akut Karaciğer Yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı olmayan bir hastada 26 haftadan daha kısa bir sürede gelişen; koagülopati ($\text{INR} \geq 1.5$), hepatik ensefalopati olmasıdır. En yaygın nedeni (%39) asetaminofen intoksikasyonu olup, %17'sinde etyoloji belli olmayıp, %13 idiosenkrotik ilaç reaksiyonu, %12'si HBV veya HCV ve %6'sı da şoka bağlı gelişmektedir (115). Hasarın ciddiyetine bağlı olarak %43'ü kendiliğinden iyileşme, %29'u karaciğer transplantasyonu ve %25'i hızlı ilerleyen çoklu organ yetmezliğinden kaybedilmektedir. Akut karaciğer yetmezliğinde transplant için değerlendirme King's Collage Kriterlerine göre eğer asetaminofene bağlı yetmezlik varsa da genişletilmiş King's Collage Kriterleri kullanılmaktadır (116).

Tablo 2.4. Akut Karaciğer Yetmezliği Nedenleri

1. Asetaminofen
2. Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C, Hepatit E
3. Otoimmün Hepatit
4. Kriptojenik
5. Otoimmün Hepatit
6. Budd-Chiari Sendromu
7. Adenovirüs, CMV, EBV, HSV
8. Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri
9. Genetik (Wilson Hastalığı)
10. İskemik Hepatit (sepsis, miyokard infarktüsü)
11. HELLP
12. Tümör İnfiltrasyonu

Tablo 2.5. King's College Kriterleri

Acetaminofen ilişkili
Arteriyel kan gazında $pH < 7.3$ (ensefalopati derecesinde bağımsız olarak)
veya
Grade 3 veya 4 ensefalopati ve
Protrombin zamanı > 100 saniye ve
Kreatinin > 3.4 mg/dL
Tüm diğer akut karaciğer yetmezliği kriterleri
Protrombin zamanı > 100 saniye
veya
Ensefalopatiden bağımsız olarak herhangi 3 tanesi
1. 10 yaş altı veya 40 yaş üstü
2. Etiyoloji: hepatit A, B, Halotan ve idiosinkratik ilaç reaksiyonları
3. Ensefalopati başlamadan 7 günden uzun süren sarılık
4. Protrombin zamanı > 50 saniye
5. Bilirubin > 18 mg/dL

2.3.1.2. Kronik Karaciğer Hastalığı

Siroz tek başına nakil endikasyonu olmayıp hasta dekompanzasyon bulguları (asit, sarılık, varis kanaması ve hepatik ensefalopati) gelişirse veya MELD ≥ 15 olduğunda karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmektedir. Hastaların transplant öncesi MELD ≥ 10 'u veya CPS skoru 7'yi geçtikten sonra transplant merkezlerine yönlendirmeleri ve değerlendirilmeleri önerilmektedir, hastalar bu sayede MELD ≥ 15 olduğunda daha erken müdahale edilebilmektedir (117),(118). Hastaların MELD ve CPS skorları endikasyon oluşturmaya bile dekompanzasyon bulguları yani refrakter asit, spontane bakteriyel peritonit, varis kanaması, ensefalopati, sarılığı olan hastalar transplantasyon değerlendirmesi yapılmalıdır (119).

Tablo 2.6. Karaciğer Transplantasyonunda MELD'in Kapsamadığı Durumlar

1.Primer Hiperoksalüri
2.Seçilmiş Rezektable Olmayan Kolorektal Kanseri Hastalar
3.Hepatoseüler Kanseri
4.Hepatopulmoner Sendrom
5.Portopulmoner Hipertansiyon
6.Familoid Amiloid Polinöropati
7.Kistik Fibrozis
8.Kolanjiyoselüler Kanseri
9.Karaciğer Nakli Olan hastalarda 14 gün içinde gelişen hepatik arter trombozu

2.3.1.3. Karaciğer Maligniteleri

Karaciğer maligniteleri; HCC ve kolanjiokarsinom evrelerine, hastanın klinik durumuna göre karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilebilmektedir. HCC agresif bir tümör olup, multifokal olarak yayılma eğilimindedir. MELD skoru dışı olan HCC grubunda Milan kriterlerine göre transplantasyon değerlendirilmesi yapılmaktadır. Milan kriterleri; makrovasküler invazyon (portal ven trombozu) veya metastazı olmayan hastalarda tek tümör ≤ 5 cm veya 3 lezyon 3 cm'yi geçmeyen hastalardır. Eğer bu hasta grubu progresyonsuz karaciğer transplantasyonu olursa 5 yıllık sağkalımı %71-75 olmaktadır (120). Birçok merkez tümör boyutlarını yükseltmeyi önermektedir (121). Radyofrekans, kemoembolizasyon gibi tedavilerle kriterleri karşılayan hastalar değerlendirme dışında kalmaktadırlar (114).

Kolanjiyokarsinom, safra yollarından kaynaklanan nadir ama oldukça agresif bir tümördür. Tedavi edilmeyen kolanjiyokarsinomda 3 yıllık sağkalım %9'dur (122). Genellikle rezeksiyon tedavi seçeneği olsada iyi seçilmiş hiler kolanjiyokarsinom tümör vakalarında karaciğer transplantasyonu yapılabilir. İlk tedavisi karaciğer nakli olan kolanjiyokarsinomlarda 5 yıllık sağkalım %30 altında ve kötü sonuçlar elde edildiğinden nakil öncesinde neoadjuvan

kemoradyoterapi önerilmektedir; bunun sonucunda 5 yıllık sağkalım %80'i geçmiştir (123,124).

Çok yaygın olmayan epiteloid hemajioendotelyoma ve hepatoblastom gibi lezyonlarda karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır (119).

2.3.1.4. Metabolik Karaciğer Hastalıkları

Metabolik hastalıklar, geri dönüşümsüz hasar ve dekompanzasyon bulguları yapınca karaciğer transplantasyonu yapılabilmektedir. Transplant yapılabilen metabolik hastalıklar; Wilson, hemakromatozis, α_1 AT eksikliğinde, tip-1 hiperoksalüri, ailesel homozigot hiperkolesteremi, Criggler-Najjar sendromu, tirozinemi, üre siklus defektleri, otozomal dominant herediter amiloidozis ve kistik fibrozistir (119)(125).

2.3.1.5. Vasküler Bozukluklar

Budd-chiari geniş bir tutulum alanı olan venoklüziv bir bozukluktur. Küçük damar tıkanıklarından büyük hepatik venler, inferior vena cava yıkanıklığı kadar giden tablolarla klinik olarak yansımaktadır. Altta yatan paraoksisimal noktürnal hemoglobinüri, polisitemi, diğer myeloproliferatif hastalıklar, tümör, amebik abse, konjenital vena caval ağlar, oral kontraseptifler ve gebelik gibi nedenler olabilmektedir. Birçoğu kriptojenik olarak değerlendirilmekte altta yatan antitrombin III eksikliği, lupus, gizli myeloproliferatif hastalıklar olabileceği varsayılmaktadır (126). Tedavi olarak antikoagülan ajanlar, trombolitik, postosistemik şant ve karaciğer transplantasyonu gibi yaklaşımlar vardır. Karaciğer transplantasyonu altta yatan hastalığa kür olamamakta ve tekrarlayan vakalar tanımlanmıştır (127).

2.3.2. Karaciğer Transplantasyonu

Kontrendikasyonları

Kontrendikasyonlar mutlak ve göreceli olarak ikiye ayrılmaktadır. Mutlak kontrendikasyonlar; ekstrahepatik aktif maligniteler, makrovasküler veya diffüz infiltrasyonu olan hepatik maligniteler, karaciğer veya hepatobiliyer sistem dışı kontrolsüz enfeksiyon, madde veya alkol kullanımı, ciddi kardiyopulmoner hastalık, psikososyal faktörler (nakil sonrası iyileşmeyi etkileyecek olan), teknik ve anatomik engeller ve beyin ölümüdür. Rölatif kontrendikasyonlar yaş, kolanjiyokarsinoma, portal ven trombozu, kronik veya tekrarlayan enfeksiyonlar, edinsel immün yetmezlik, önceki maligniteler, aktif psikiyatrik hastalık ve zayıf sosyal destektir.

Hepatopulmoner sendromdan kaynaklanan ciddi pulmoner hipertansiyon veya hipoksi post transplant hastada ciddi risk oluşturur. Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ≥ 50 üstü olan hastalarda mortalite %100 olduğundan kontrendikedir. 35-50 arasındaysa mortalite oranı %50, karaciğer transplantasyonu PAB'ı 35 altında olan uygun vakalarda uygundur. Oksijen bağımlı kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akciğer fibrozisinde kontrendikedir (128). Koroner arter hastalığı olan hastalarda revaskülarizasyon sağlanmadan transplantasyon kontrendikedir. Sol ventrikül yetmezliği mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte çoğu merkez ejeksiyon fraksiyonu %40 altında olan vakalara nakil yapmamaktadır (129). Kapak darlıklarında sol ventrikül hipertrofisi ve basınç yüksekliğine neden olup sol ventrikül kompliyansını azaltıp iskemi, hemodinamik instabilite, aritmilere neden olmaktadır. Ciddi aort darlıklarında transplantasyon tedavi edilmeden yapılmamalı veya kombine nakil düşünülmelidir (130).

Alkol kullanan karaciğer yetmezliği olan hastaların son 6 ay bırakmış olması ve psikiyatrik olarak bu açıdan muayene olmuş olmaları gerekmektedir. Aynı zamanda aile desteği zayıf olan, diyetle uymayacak ve madde bağımlılığı olan hastalara transplantasyon planlanmamalıdır (131).

Yaş olarak net bir doğru olmamakla birlikte çoğunlukla 70 yaşına kadar transplantasyon yapılmaktadır (132). Yaşlı hastalarda malignite ve komorbiditeleri göz önünde bulundurulduğunda ileri inceleme olarak kolonoskopi, nutrisyonel değerlendirme ve sarkopeni bakılıp kırılgenlıklarına göre karar verilmesi önerilmektedir (133).

Vücut kitle indeksi 40 üzerindeki hastalarda transplantasyon kontrendikedir. Obezite; enfeksiyon, kardiovasküler ve solunum sistemi komplikasyonlarına neden olabilmekte hastane yatışlarını uzatmaktadır (134,135).

Siroz hastalarında enfeksiyonun mortal seyredebilir ve transplant sonrasında immünsüpresif tedavi ile bu risk daha da artmaktadır. Edinsel immün yetmezlikli hastalarda hastalık aktifse transplant kontrendikedir; eğer hastalık kontrol altında ve CD4 100 -150 mm³ üzerindeyse transplantasyon yapılabilir (136).

2.3.3. Karaciğer Transplantasyonu Öncesi

Değerlendirme

Karaciğer transplantasyonu fiziksel ve hemodinamik olarak majör cerrahidir ve hasta uzun transplanta sonrası bakım, kronik immünsüpresyon riski, yüksek psikososyal stres açısından değerlendirilmelidir. Hasta hepalojist ve transplant cerrahı ile karaciğer yetmezliği hikayesi, ciddiyeti, prognozu hakkında beraber değerlendirmelidir. Hastanın medikal tedavi şansı ve komorbiditeleri karaciğer transplantasyonuna etkisine bakılmalıdır. Hepatolojist, genel siroz bakımına; varis kontrolü, HCC için tarama ve HAV-HBV aşılara bakmalıdır. Transplant cerrahı; anatomik, teknik engellere, donör ve greftin uygunluğunu açısından değerlendirmelidir (114).

Laboratuvar testleri: İlk olarak kan grubu, karaciğer testleri, böbrek fonksiyon testleri ve eşlik eden enfeksiyon açısından incelenmelidir.

- ABO ve Rh grupları
- Temel metabolik parametreler
- Tam kan sayımı
- Karaciğer enzimleri (ALT, AST, GGT, ALP, Total bilirubin,

Direkt bilirubin)

- Koagülasyon parametreleri
- Kalsiyum, D vitamini
- Tam idrar tetkiki
- İdrar ilaç tayini
- HAV, HBV, HCV, HIV, VZV, CMV, EBV
- Latent tüberküloz (tüberkülin deri testi veya interferon- γ)

Kardiyak değerlendirme: Kardiyak değerlendirmede amaç; koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati veya kapak patolojisi açısından incelenmesidir. Elektrokardiyogram, ekokardiyografi ve invaziv olmayan stres testleri ile değerlendirme yapılmaz (137,138).

Pulmoner değerlendirme: Kronik karaciğer hastalığında majör komplikasyonlardan hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyondan dolayı mortalite oranları yüksek olduğundan hastalar bu açıdan ayrıntılı değerlendirilmelidir (2). Pulse oksimetre, arter kan gazı örneklemeyle paO_2 ve ekokardiyografi ile şant açısından bakılmalı, ek olarak hipoksi yapabilecek durumlar açısından BT ve fonksiyonel testler ile değerlendirme yapılmalıdır (139,140).

Malignite görüntüleme: Ekstrahepatik malignitede karaciğer transplantasyonu kontrendike olduğundan hasta demografik verileri ve risk faktörlerine göre tarama yapılmalıdır. Yaşa ve cinsiyete göre; kolonoskopi, mamografi, smear, düşük doz BT, abdominal USG ve MR ile tarama yapılabilir (114).

Enfeksiyon taraması: En öncelikli yaklaşım aşılama programı olmalıdır. Hastanın aşılamaları en erken dönemde yapılmalıdır; canlı aşılar transplant sonrası kontrendikedir ve arasında en az 4 hafta olmalıdır. Hepatit A/B/C serolojileri, CMV, Epstein Barr virüs (EBV), varisella zoster virüs (VZV) ve sfiliz testleri yapılmalıdır. Tüberküloz quantiferon veya tüberkülin deri testi yapılmalıdır (114).

Hepatik görüntüleme: Transplant öncesi mutlaka anatomik ve tromboz açısından değerlendirme için üç fazlı BT veya gadolinyumlu MR ile görüntülenmelidir. Eğer BT veya MR yapılamıyorsa hepatik doppler ile bakılabilir (114).

2.3.4. Karaciğer Transplantasyonu Sonrası

Komplikasyonlar

Komplikasyonları hepatik-hepatik olmayan ve erken-geç dönem komplikasyonlar olarak gruplandırılabilir. Erken dönem komplikasyonlar genelde greft ve anatomik yapılarla yani teknik nedenler ilişkili geç dönem komplikasyonlarda immünsupresif ajan ilişkili olmaktadır (9,141).

2.3.4.1. Teknik komplikasyonlar: Yüksek standartlarda bir cerrahi gerçekleştirilse bile %5-10 oranında komplikasyon görülmektedir. Preoperatif hasta durumuna, koagülopatiye, önceki operasyonlara bağlıdır (142,143).

Hemoraji: Hemorajiye bağlı %15-20 hastada transplant sonrası reoperasyon gerekmektedir. En önemli risk faktörü kronik karaciğer hastalığına bağlı trombositopeni ve koagülopatiye bağlı olmaktadır. Laserasyona, safra kesesi lojundan, sistik arter, diğer küçük arter ve anastomoz yapılan çeşitli vasküler yapılardan kanama olabilmektedir. Bazı hastalar heparin tedavisine aşırı duyarlı olup kanama antikoagülasyon nedenli olmaktadır (142,143).

Vasküler komplikasyonlar: Hepatik arter trombozu, hepatic arter stenozu, portal ven trombozu, portal ven trombozu ve suprahepatik-infrahepatik venacaval obstrüksiyonlar görülebilmektedir. Hepatik arter trombozu nakilden birkaç ay sonra da görülebilmemesine rağmen büyük çoğunluğu postoperatif dönemde görülür. Alıcının anatomisi de trombozu etkilemektedir (143).

Hepatik arter stenoz ve trombozu tanısı için en etkili yöntem doppler USG'dir ve kolaylık açısından sık tekrarlanabilmektedir. Transplantasyon sonrası dönemde dramatik artan ALT, AST en belirgin hepatic arter tromboz ve prankimal nekroz göstergesidir (144,145).

Arteriyel besleme kadar portal kan akımı da erken dönem greft fonksiyonu açısından çok önemlidir. Portal ven trombozu erken transplantasyon sonrası dönemde greft disfonksiyonu, varis kanaması ve hemodinamik instabiliteye yol açmakta ve mortalitesi yüksektir (143).

Biliyer komplikasyonlar: Safra yolu komplikasyonları semptom olarak birçok farklı şekilde olabilir; asemptomatik kolestaz, kolanjitten ciddi biliyer peritonit ve sepsis yapabilmektedir. Safra yolu ve kaçakları nakil sonrası dönemde görülmektedir. Safra kaçaklarında çoğu zaman cerrahi gereksinimi olmadan T- tüp yerleştirilmekte veya stent koyulabilmektedir. Eğer kaçaklar anastomoz darlığına bağlı oluyorsa çoğu zaman cerrahi prosedür gerekmektedir (146,147). Anastomoz darlığı veya safra yolu darlıkları sarılık ve kolanjit ile karşımıza gelmekte ve karaciğer yetmezliği, intrahepatik abse, sepsis gibi ağır tablolar yapabilmektedir (143).

2.3.4.2. Medikal komplikasyonlar: Birçok karaciğer transplantasyonu yapan merkez kombinasyon olarak; glukokortikoid (prednizolon), kalsinörin inhibitörü (takrolimus, siklosporin) ve bir antimetaboit (mikofenolat) kullanmaktadır. Eğer hasta bir yıl rejeksiyonsuz karaciğer fonksiyonlarını sağlarsa tek ajan kalsinörin inhibitörü ile devam edilmektedir (148).

Enfeksiyon: Pnömoni; kolanjit ve sepsis sonrasında en sık görülen postoperatif enfeksiyondur. İmmünsüpresif tedaviler; bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonları arttırmaktadır.

Metabolik sendrom: Transplant olan hastalarda metabolik sendrom yaygındır. Kullanılan immünsüpresif ajanlar neden olmaktadır (149).

Hipertansiyon: glukokortikoid, siklosporin, takrolimus

Diyabetes mellitus: glukokortikoid, takrolimus, siklosporin

Obezite: glukokortikoid, siklosporin, takrolimus

Dislipidemi: glukokortikoid, sirolimus, siklosporin, takrolimus

Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliği: Transplantasyon sonrası; önceki renal bozukluğu, perioperatif hemoraji, nefrotoksik ilaç, sepsis, şok ve greft fonksiyonu gibi birçok nedene bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir (150). Takrolimus nefrotoksik bir ajan olup birçok transplantta hastasında böbrek bozukluğu yapmaktadır (151).

Kemik komplikasyonları: Karaciğer transplantı olan hastalarda hormonal değişiklikler, immobilizasyon, immünsüpresif tedavi özellikle glukokortikoid osteoporozise neden olmaktadır (152).

Nörolojik komplikasyonlar: Takrolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri; tremor, baş ağrısı, parestezi ve insomia gibi nörolojik yan etkiler yapabilir (153).

Malignite: İmmünsüpresif ajan kullanımı olduğundan karaciğer transplantasyonu olan hastalarda genel popülasyona göre malignite oranı %2-16 arasındadır. En sık cilt maligniteleri görülmektedir (154).

2.3.4.3.Greft Komplikasyonları: Karaciğer transplantasyonu sonrasında eğer her şey uygunsa hastanın karaciğer enzimleri hızlı şekilde düşer, faktör 5

artar, protrombin, platelet sayısı, asidoz, biliyer sistem çalışması düzelir. Eğer bunlarda düzelme olmuyorsa; erken dönem greft disfonksiyonu veya rejeksiyon olabilir.

Rejeksiyon: Hiperakut, akut ve kronik olarak üçe ayrılmaktadır. Hiperakut rejeksiyon transplanttan dakikalar-saatler, akut günler-aylar ve kronik rejeksiyon aylar-yıllar içerisinde olmaktadır (155). Hiperakut rejeksiyon antikor aracılı yani alıcının donörün majör histokompatibilite kompleksine karşı gelişen antikorlarla olmaktadır. Akut selüler rejeksiyon T hücre aracı olurken; kronik rejeksiyon etyolojisi antikor ve hücre aracılı olmaktadır. Altta yatan bir neden olmadan hepatik enzim yüksekliğinde rejeksiyondan şüphelenilir ama akut/kronik ayrımı yapılamaz, biyopsi yapılması gerekir (156).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Popölasyonu

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Faköltesi Etik Kurulundan 2024-TBAEK 617 sayılı izin alındı. Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Faköltesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde 2014-2024 yılları arasında karaciğer transplantasyonu yapılan (ICD kodu Z 94.4) hastalar taranmış olup 439 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait veri kullanım izni alınarak, hastane veri tabanı MIAMED sisteminden anamnez, laboratuvar, fizik muayene ve görüntölleme bilgilerine ulaşılmıştır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak,
- Bir defa nakil olmak,
- Nakil öncesinde değeriendirme ve laboratuvar tetkiklerine ulaşılmasıdır.

Araştırmadan çıkarılma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olmak
- Birden fazla nakil olmak
- Nakil öncesi laboratuvar ve değeriendirme bilgilerine ulaşılmasısıdır.

3.2.Araştırmada Kullanılan Parametreler

Hastaların nakil olmadan önceki en son bakılan laboratuvar, klinik bilgi ve fizik muayene bulguları baz alınarak verileri toplanmış ve parametre hesaplamaları yapılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle endeksi, diyabet, hipertansiyon varlığı, yaşam gün sayıları, etiyolojisi, rejeksiyon durumu, varis kanaması, ensefalopati, asit, ALT, AST, GGT, ALP, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, ınr, hemoglobin, lökosit, trombosit, sodyum, kreatinin, CRP, donör cinsiyet, yaşı donörün kadavra ya da canlı olduğu bilgileri incelenmiştir.

Hasta nakil öncesi CPS, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, FIB-4, ALBI ve PALBI değerleri hesaplanmıştır. CPS, total bilirubin, asit, albümin, INR ve ensefalopati durumuyla hesaplanmıştır. MELD değeri için bilirubin, kreatinin ve INR kullanılarak $MELD = (0.957 \times \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 \times \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643) \times 10$ formülü ile hesaplanmıştır. MELD-Na, MELD ve sodyum kullanılarak $Meld\ Na = MELD + 1.32 \times (137 - Na) - [0.033 \times MELD \times (137 - Na)]$ formülü ile hesaplanmıştır. MELD 3.0, $MELD\ 3.0 = (1,40 (\text{kadın ise}) + 4,85 \times \log_e(\text{bilirubin}) + 0,88 \times (137 - Na) - 0,25 (137 - Na) \times \log_e(\text{bilirubin}) + 9,66 \times \log_e(\text{INR}) + 10,47 \times \log_e(\text{kreatinin}) + 6)$ formülüne göre hesaplanmıştır. ALBI, bilirubin ve albümin kullanılarak $ALBI = [(\log_{10} \text{bilirubin} \times 0.66) + (\text{albumin} \times [-0.085])]$ formülü ile hesaplanmıştır. PALBI, platelet, albümin ve bilirubin kullanılarak $PALBI = 2.02 \times \log_{10} \text{bilirubin} - 0.37 \times (\log_{10} \text{bilirubin})^2 - 0.04 \times \text{albumin} - 3.48 \times \log_{10} \text{platelet} + 1.01 \times (\log_{10} \text{platelet})^2$ formülü ile hesaplanmıştır. FIB-4; yaş, ast, alt ve platelet kullanılarak $FIB-4 = (\text{yaş} \times \text{AST (UL)}) / (\text{Platelet (109/L)}) \times \sqrt{(\text{ALT (UL)})}$ formülü ile hesaplanmıştır.

CPS değerlendirmesinde A, B ve C olarak, ALBI için grade 1 (≤ -2.6), grade 2 (> -2.6 ve ≤ -1.39), grade 3 (> -1.39); PALBI için grade 1 (≤ -2.53), grade 2 (> -2.53 and ≤ -2.09), grade 3 (> -2.09); FIB-4 için evre 1 (< 1.3), evre 2 (1.3-2.67), evre 3 (> 2.67); MELD için düşük (≤ 15), orta (16-25), yüksek (> 25) olarak gruplandırılmıştır. Literatür tarandığında MELD 3.0 ve MELD-Na için net bir gruplandırma ve kesim noktası saptanmamıştır, analizde ölen ve sağ kalan hastalar arasındaki medyan değer farklarına bakılmıştır.

3.3.İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.27.0 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için yüzde dağılımlar şeklinde, sürekli veriler için aritmetik ortalama ve standart sapma ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile

değerlendirilmiştir. Kategori sayısı iki olan grupların ortalamaları karşılaştırılırken normal dağılıma uyanlarda Independent Sample T test, normal dağılıma uymayanlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Pearson Ki Kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada yer alan laboratuvar parametreleri ve klinik skorlar önceden belirlenmiş kategorik gruplara göre analiz edilmiştir. Gruplar arasında sağkalım farklarını değerlendirmek amacıyla Log-Rank testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde $p<0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Değerlerinin Dağılımı

		n	%
Alıcı Cinsiyet	Erkek	309	70,4
	Kadın	130	29,6
Donör Cinsiyet	Erkek	257	58,5
	Kadın	182	41,5
Donör Tipi	Kadavra	99	22,6
	Canlı	340	77,4
Alıcı Yaşı	17-45	110	25,1
	45-65	281	64,0
	65-75	48	10,9
Donör Yaşı	17 yaş altı	7	1,6
	17-45	339	77,5
	45-65	79	18,1
	65-75	10	2,3
	75 üstü	2	0,5
Alıcı VKİ	Zayıf	8	2,3
	Normal Kilolu	134	38,0
	Fazla Kilolu	130	36,8
	Obez	61	17,3
	Aşırı Obez	18	5,1
	Morbid Obez	2	0,6

Cinsiyet dağılımlarına bakıldığında alıcı grubun %70,4'ü erkek %29,6'sı kadın iken donör grubunun %58,5'inin erkek, %41,5'inin ise kadın olduğu görülmüştür. Alıcıların yaşlarına bakıldığında; %25,1'i 17-45 yaş, %64,0'ı 45-65 yaş, %10,9'u 65-75 yaşlarında olduğu bulunmuştur. Donör yaşları değerlendirildiğinde; %1,6'sı 17 yaş altı, %77,5'i 17-45 yaş, %18,1'i 45-65 yaş, %2,3'ü 65-75 yaş ve %0,5'i 75 yaş üstü olduğu görülmüştür.

Alıcı VKİ değerlendirildiğinde; %2,3'ü zayıf, %38,0'ı normal kilolu, %36,8'i fazla kilolu, %17,3'ü obez, %5,1'i aşırı obez ve %0,6'sı morbid obez olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Kronik Hastalıkları ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

		n	%
Diyabet	Yok	324	73,8
	Var	115	26,2
Hipertansiyon	Yok	368	83,8
	Var	71	16,2
Rejeksiyon	Yok	354	80,6
	Var	85	19,4
Rejeksiyon Tipi	Akut	74	92,5
	Kronik	3	3,8
	Geç Akut	3	3,8
Sağ Kalım	Ölen	153	34,9
	Canlı	286	65,1
Varis kanaması	Yok	300	73,9
	Var	106	26,1
Ensefalopati	Yok	333	82,4
	Var	71	17,6
Asit	Yok	160	38,8
	Var	252	61,2

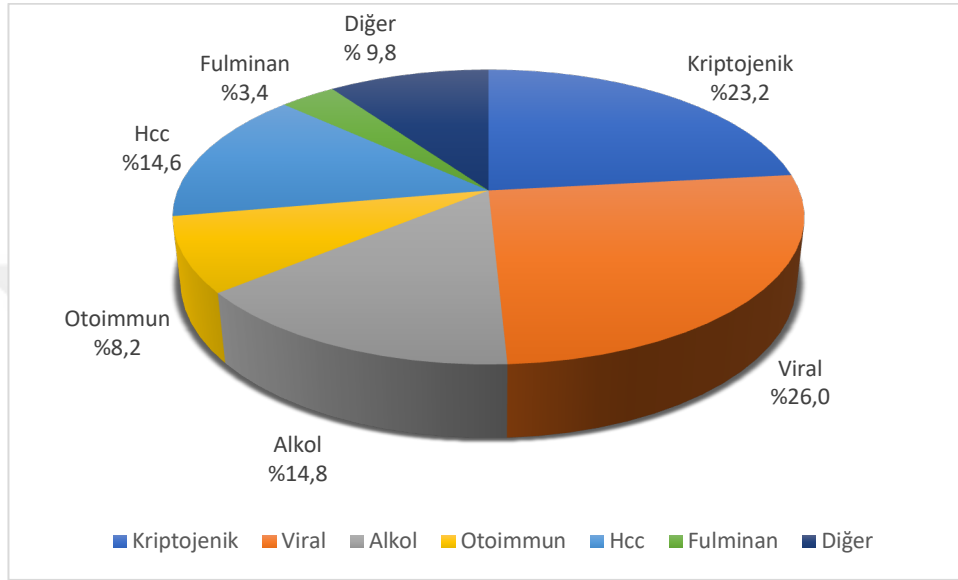
Çalışma grubunun kronik hastalıklarına bakıldığında %26,2'sinde diyabet ve %16,2'sinde hipertansiyon olduğu görülmüştür. Hastaların %26,1'inde varis kanaması, %17,6'sında ensefalopati ve %61,2'sinde asit olduğu görülmüştür.

Hastaların %19,4'ünde rejeksiyon olduğu ve rejeksiyon olanlarda rejeksiyon tiplerine bakıldığında; %92,5'i akut, %3,8'i kronik ve %3,8'i geç akut olduğu saptanmıştır. Sağ kalımlarına bakıldığında mortalitenin %34,9 olduğu bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Etiyolojik Nedenlerin Dağılımı

Etiyolojik Nedenler	n	%
Kriptojenik	102	23,2
Viral	114	26,0
Alkol	65	14,8
Otoimmün	36	8,2
HCC	64	14,6
Fulminan	15	3,4
Diğer	43	9,8

Etiyolojik nedenlere bakıldığında; %26,0'sı viral, %23,2'si kriptojenik, %14,8'i alkol, %14,6'sı HCC, %9,8'i diğer, %8,2'si otoimmün ve %3,4'ü fulminan olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3).



Şekil 4.1. Etiyoloji Dağılımı Pasta Grafiği

Tablo 4.4. Etiyolojik Viral Nedenlerin Dağılımı

Etiyolojik Viral Nedenler	n	%
Viral Neden Olmayan	325	74,0
HBV	84	19,1
HCV	18	4,1
HBV-HDV	11	2,5
HBV-HCV	1	0,2

Etiyolojik nedenlerden viral nedenlerin dağılımına bakıldığında; %19,1'i HBV, %4,1'i HCV, %2,5'i HBV-HDV ve %0,2'si HBV-HCV olduğu bulunmuştur (Tablo 4.4). Fulminan hasta grubunda olan 15 hastada; 5'i ilaç, 4'ü HBV, 1'i HBV+HCV, 1'i mantar nedeniyle fulminan hepatit gelişmiştir ancak 5 hastanın etiyolojik nedeni saptanamamıştır.

Tablo 4.5. Etiyolojik Olarak Kriptojenik, Viral, Alkol Dışı ve Fulminan Hariç Diğer Nedenlerin Dağılımı

	n	%
Kriptojenik, Viral, Alkol, Otoimmün, Fulminan	393	89,5
Wilson Hastalığı	9	2,1
Budd Chiari Sendromu	7	1,6
Glikojen Depo Hastalığı	1	0,2
Kist Hidatik	3	0,7
Portal Ven Trombozu	2	0,5
MDYKH	8	1,8
Epitloid Hemanjioendotelyoma	2	0,5
Kolanjiyoselüler	1	0,2
Hemakromatozis	1	0,2
Hemanjiyom	1	0,2
Konjenital Hepatik Fibrozis	3	0,7
Polikistik Karaciğer Hastalığı	2	0,5
Bilier Atrezi	1	0,2
Gaucher	1	0,2
Hiperoksalüri	2	0,5
Caroli Hastalığı	1	0,2

Diğer hasta grubunda en çok 9 adet ile Wilson Hastalığı, 8 adet MDYKH ve 7 adet Budd Chiari Sendromu saptanmıştır.

Tablo 4.6. Hasta Grubunda Sosyodemografik Değişkenlere ve Klinik Özelliklere Göre Sağkalımın Karşılaştırılması

		Ölen	Canlı	p
		n (%)	n (%)	
Alıcı Cinsiyet	Erkek	113(36,6)	196(63,4)	0,244
	Kadın	40 (30,8)	90(69,2)	
Donör Cinsiyet	Erkek	88(34,2)	169 (65,8)	0,750
	Kadın	65(35,7)	117(64,3)	
Diyabet	Yok	110(34,0)	214(66,0)	0,506
	Var	43(37,4)	72(62,6)	
Hipertansiyon	Yok	122(32,2)	246(66,8)	0,117
	Var	31(43,7)	40(56,3)	
Varis kanaması	Yok	101(33,7)	199(66,3)	0,512
	Var	32(30,2)	74(69,8)	
Ensefalopati	Yok	109(32,7)	224(67,3)	0,972
	Var	24(33,8)	47(66,2)	
Asit	Yok	58(36,3)	102(66,7)	0,265
	Var	78(31,0)	174(69,0)	

Alıcı cinsiyette erkeklerin mortalitesi %36,6 kadınların %30,8 bulunmuştur. Donör cinsiyetinde erkeklerin mortalitesi %34,2 kadınların %35,7 olduğu görülmüştür. Alıcı cinsiyeti(p=0,244) ve donör cinsiyetine (p=0,750) göre sağ kalım arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır.

Diyabeti olanlarda mortalite %34,0 hipertansiyon olanlarda mortalite %43,7 olarak bulunmuştur. Diyabet (p=0,506) ve hipertansiyona (p=0,117) göre sağ kalımlar arasında istatistiksel ilişki görülmemiştir.

Varis kanaması olanlarda mortalite %30,2, ensefalopatisi olanlarda %33,8 ve asit olanlarda %31,0 olarak saptanmıştır. Varis (p=0,512), ensefalopati (p=0,972) ve asit (p=0,265) olup olmamasına göre sağkalım arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Sağ Kalıma Göre Hastaların Demografik ve Klinik Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Sağ Kalım		p
	Ölen	Canlı	
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
Alıcı yaşı	56(20-73)	52,5(19-71)	0,003
Donör yaşı	35(13-79)	31(13-73)	0,011
Alıcı VKİ	26,6(15,6-41)	26(16,4-40,5)	0,440
ALT	30(8-7642)	31,5(5-4370)	0,399
AST	51(17-7107)	47(8-1530)	0,276
GGT	75(7-1789)	53(5-1207)	0,004
ALP	138(34-861)	122,5(16-1422)	0,035
Albümin	31(15-47)	32(15-50)	0,044
Total Bilurubin	2,2(0,3-46,5)	1,9(0,2-44,2)	0,184
Direkt Bilurubin	1,1(0,11-33,4)	0,8(0,1-36,5)	0,065
INR	1,4(0,8-9)	1,4(0,6-9)	0,779
Hemoglobin ort±ss	11,1±2,3	11,2±2,2	0,599
Lökosit	4960(990-25850)	4890(1080-17470)	0,228
Trombosit	85000(11000-465000)	88000(17000-456000)	0,611
Na	136(118-149)	137(114-152)	0,457
Kreatinin	0,7(0,2-2,7)	0,7(0,3-12,8)	0,050
CRP	7,8(0,1-94,7)	7(0,1-192)	0,133

Alıcı yaşı sağkalıma göre değerlendirildiğinde, ölenlerin (56(20-73)) medyan yaş değeri sağ olanlardan (52,5(19-71)) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,003). Aynı şekilde donör yaşı sağkalıma göre değerlendirildiğinde ölenlerin (35(13-79)) medyan yaş değerinin sağ olanlardan (31(13-73)) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür(p=0,011). Sağkalım açısından alıcı VKİ değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,440).

Sağ kalıma göre ALT (p=0,399), AST (p=0,276), total bilirubin (p=0,184), direkt bilirubin (p=0,065) ve INR (p=0,779) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. GGT medyan değeri ölenlerde (75(7-1789)) sağ kalanlara (53(5-1207)) göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,004). ALP medyan değerinin ölenlerde (138(34-861)) sağ kalanlara (122,5(16-1422)) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,035). Albümin medyan değerinin ölenlerde (31(15-47)) sağ

kalanlara (32(15-50)) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,044).

Sağkalım açısından; hemoglobin (p=0,599), lökosit (p=0,228), platelet (p=0,611), Na (p=0,457), kreatinin (p=0,050) ve CRP (p=0,133) değerleri açısından istatistiksel olarak fark görülmemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Sağkalıma Göre Hastalara Ait Skor Değerlerinin Karşılaştırılması

	Sağ Kalım		p
	Ölen	Canlı	
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
CPS	8(5-13)	8(5-14)	0,395
ALBI	-1,5(-3,2-0,1)	-1,7(-3,61-0)	0,056
PALBI ort±ss	-1,8±0,5	-1,9±0,5	0,019
FIB-4	6(0,4-66,9)	5,4(0,3-92,2)	0,265
MELD	13,8(6-42)	13,6(6-45)	0,446
MELD 3.0	16,4(6-43)	15,5(6-45)	0,269
MELD Na ort±ss	20,7±7,0	21,4±6,7	0,464

Sağ kalıma göre çeşitli skor değerleri karşılaştırıldığında; CPS (p=0,395), ALBI (p=0,056), FIB-4 (p=0,265), MELD (p=0,446), MELD 3.0 (p=0,269) ve MELD Na (p=0,464) değerleri açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.

Sağ kalıma göre karşılaştırılan PALBI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,019). Ölenlerin PALBI ortalaması -1,8±0,5 iken sağ olanların 1,9±0,5 olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8.).

Tablo 4.9. Hastalara Ait Sosyodemografik Değişkenlere Göre Sağ Kalım Analizlerinin Sonuçları

Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n/(%)	Ortalama	%95 GA		Log rank p
				Alt Sınır	Üst Sınır	
Alıcı Cinsiyet						
Kadın	130	40(30,7)	2666,74	2369,12	2964,35	0,484
Erkek	307	112(36,4)	2495,44	2303,51	2687,37	
Donör Cinsiyet						
Kadın	181	64(35,3)	2519,70	2267,28	2772,13	0,802
Erkek	256	88(34,3)	2563,06	2352,32	2773,81	
Alıcı Yaş						
17-45	109	24(22,1)	2986,60	2698,33	3274,87	<0,001
45-65	280	103(36,7)	2468,23	2264,44	2672,02	
65-75	48	25(52,1)	1960,81	1463,35	2458,27	
Donör Yaşı						
17 yaş altı	7	2(28,5)	2373,71	1328,43	3418,99	0,389
17-45	338	111(32,8)	2596,39	2412,03	2780,76	
45-65	79	32(40,5)	2348,14	1983,23	2713,05	
65-75	10	4(40,0)	2364,90	1499,94	3229,86	
75 Yaş Üstü	1	1(100,0)	323,00	323,00	323,00	
GA: Güven aralığı						

Alıcı cinsiyetine göre sağkalım sürelerine (gün) bakıldığında; kadınlarda ortalama 2666,74, erkeklerde ortalama 2495,44 olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,484$). Donör cinsiyetine göre sağkalım sürelerine (gün) bakıldığında; kadınlarda ortalama 2519,70 erkeklerde ortalama 2495,44 olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,802$).

Alıcı yaşına göre sağ kalım sürelerine bakıldığında 17-45 yaşta ortalama 2986,60, 45-65 yaşta 2468,23 ve 65-75 yaşta 1960,81 olduğu bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0,001$). Donör yaşına göre gruplar arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,389$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.10. Hasta Grubunun Sosyodemografik Değişkenlerine ve Klinik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizlerinin Sonuçları

Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n(%)	Ortalama	%95 GA		Log rank p
				Alt Sınır	Üst Sınır	
Donör tipi						
Kadavra	98	42(42,8)	2364,84	2028,45	2701,22	0,179
Canlı	339	110(32,4)	2606,97	2422,61	2791,33	
Alıcı VKİ						
Zayıf	8	3(37,5)	1701,50	836,15	2566,85	0,684
Normal Kilolu	133	37(27,8)	2792,15	2512,81	3071,50	
Fazla Kilolu	129	43(33,3)	2514,17	2222,12	2806,22	
Obez	81	25(30,8)	2652,02	2272,82	3031,22	
Diyabet						
Yok	323	110(34,1)	2571,57	2386,12	2757,02	0,449
Var	114	42(36,8)	2404,00	2077,80	2730,20	
Hipertansiyon						
Yok	366	121(33,1)	2609,61	2434,99	2784,24	0,062
Var	71	31(43,6)	2068,02	1695,37	2440,67	
Varis Kanaması						
Yok	298	100(33,5)	2586,11	2391,47	2780,76	0,769
Var	106	32	2653,91	2319,98	2987,85	
Ensefalopati						
Yok	331	108(30,2)	2604,25	2419,33	2789,17	0,759
Var	71	24(33,8)	2561,27	2153,14	2969,39	
Asit						
Yok	160	58(36,2)	2512,89	2246,18	2779,60	0,352
Var	250	77(30,8)	2648,52	2437,55	2859,50	
GA: Güven aralığı						

Donör tipi (p=0,179) ve alıcı VKİ' ne (p=0,684) göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Diyabeti olanlarda sağkalım süresi ortalama 2404,00 iken diyabeti olmayanlarda 2571,57 olduğu bulunmuştur ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,449). Hipertansiyonu olanlarda sağkalım süresi ortalama 2068,02 iken hipertansiyonu olmayanlarda 2609,61 olduğu görülmüştür ve gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,062). Varis kanaması (p=0,769), ensefalopati (p=0,759) ve asit (p=0,352) olup olmamasına göre sağkalım süreleri açısından anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4.10.).

Tablo 4.11.a. Hasta Grubunun Laboratuvar Değerlerine Göre Sağkalım Analizlerinin Sonuçları

Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n/(%)	Ortalama	%95 GA		Log rank p
				Alt Sınır	Üst Sınır	
ALT						
Normal	237	82(34,6)	2530,30	2309,07	2751,54	0,975
Yüksek	200	70(35,0)	2551,64	2313,11	2790,17	
AST						
Normal	105	30(28,6)	2656,91	2343,03	2970,79	0,207
Yüksek	332	122	2488,73	2302,44	2675,01	
GGT						
Normal	159	48(34,7)	2.703,97	2.442,51	2.965,43	0,131
Yüksek	278	104(37,4)	2.448,06	2.242,44	2.653,68	
ALP						
Normal	160	50(31,2)	2684,94	2430,93	2938,95	0,109
Yüksek	270	102(37,8)	2436,24	2226,59	2645,89	
Albumin						
Düşük	284	107(37,6)	2461,57	2260,25	2662,89	0,168
Normal	153	45(29,4)	2642,09	2382,03	2902,15	
Total Bilirubin						
Normal	115	31(26,9)	2701,30	2401,97	3000,64	0,083
Yüksek	322	121(37,6)	2463,18	2273,59	2652,77	
Direkt Bilirubin						
Normal	46	10(21,7)	2932,51	2506,51	3358,50	0,061
Yüksek	371	139(37,5)	2472,46	2296,69	2648,22	
Kreatinin						
Normal	300	97(32,3)	2645,35	2455,21	2835,49	0,053
Yüksek	137	55(40,1)	2270,24	1978,79	2561,68	
GA: Güven aralığı						

ALT (p=0,975), AST (p=0,207), GGT (p=0,131) ve ALP (p=0,109) gruplarında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Albümin (p=0,168), total bilirubin (p=0,083) ve direkt bilirubin (p=0,061) değerlerinde sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 4.11.a.).

Tablo 4.11.b. Hasta Grubunun Laboratuvar Değerlerine Göre Sağkalım Analizlerinin Sonuçları

Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n/(%)	Ortalama	%95 GA		Log rank p
				Alt Sınır	Üst Sınır	
Hb						
Düşük	275	100(36,7)	2476,52	2268,34	2684,69	0,439
Orta	157	50(31,8)	2664,45	2408,87	2920,02	
Yüksek	5	2(40,0)	2033,93	688,43	3379,44	
Plt						
Ciddi	80	27(31,1)	2542,79	2191,56	2894,01	0,241
İlımlı	180	65(36,1)	2511,50	2260,39	2762,60	
Orta	89	25(28,1)	2765,74	2428,51	3102,97	
Normal	88	35(39,8)	2236,76	1874,43	2599,09	
Lökosit						
Düşük	146	46(31,5)	2667,27	2393,81	2940,73	0,004
Normal	261	90(34,5)	2547,05	2341,69	2752,42	
Yüksek	30	16(53,3)	1728,62	1084,74	2372,50	
Na						
Düşük	155	55(35,5)	2484,37	2203,74	2764,99	0,491
Normal	275	94(34,2)	2592,32	2393,44	2791,20	
Yüksek	7	3(42,8)	2023,86	727,78	3319,93	
INR						
Normal	252	91(36,1)	2488,18	2277,05	2699,31	0,674
Uzamış	185	61(32,9)	2593,85	2343,96	2843,74	
Crp						
Normal	172	57(33,1)	2628,32	2382,22	2874,42	0,318
Yüksek	265	95(35,8)	2485,62	2272,99	2698,26	
GA: Güven aralığı						

Hemoglobin (p=0,439), platelet (p=0,241), Na (p=0,491), INR (p=0,674) ve CRP (p=0,318) değerlerinde sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Kreatinin değeri normal olanlarda sağ kalım süresi ortalaması 2645,35, yüksek olanlarda sağkalım süresi ortalaması 2270,24 bulunmuştur fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,053).

Lökosit değerlerine göre sağkalım ortalamalarına bakıldığında; düşük olanlarda 2667,27, normal olanlarda 2547,05 ve yüksek olanlarda 1728,62 olarak belirlenmiştir ve istatistiksel fark görülmüştür (p=0,004) (Tablo 4.11.b.).

Tablo 4.12. Hasta Grubunda Etiyolojik Nedenlere Göre Sağkalım Analiz Sonuçları

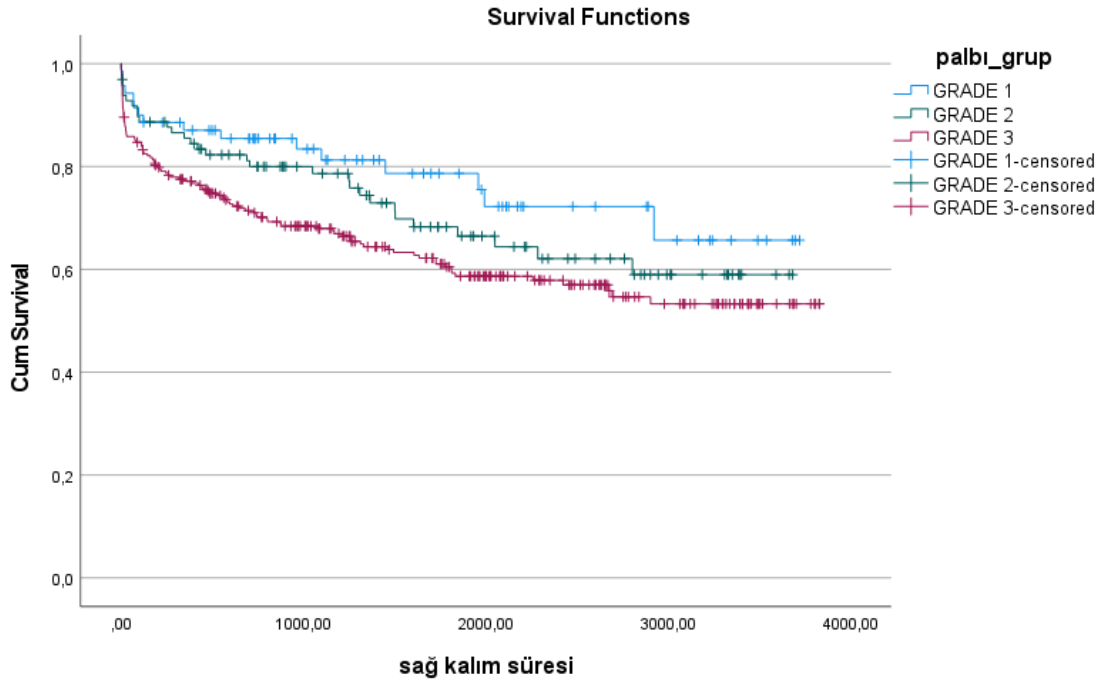
Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n/%)	Ortalama	%95 GA		Log rank p
				Alt Sınır	Üst Sınır	
Etiyoloji						
Kriptojenik	102	31(30,4)	2679,32	2346,28	3012,35	0,003
Viral	114	36(31,6)	2644,78	2358,69	2930,86	
Alkol	65	25(38,4)	2293,36	1882,99	2703,73	
Otoimmün	36	15(41,7)	2188,74	1577,51	2799,97	
HCC	63	32(50,8)	2041,72	1672,64	2410,80	
Fulminan	15	7(46,7)	1957,40	1033,56	2881,24	
Diğer	42	6(14,3)	3268,48	2869,88	3667,08	

Etiyolojik nedenlere göre sağ kalım sürelerinin ortalamalarına bakıldığında; fulminan 1957,40, HCC 2041,72, otoimmün 2188,74, alkol 2293,36, viral 2644,78, kriptojenik 2679,32 ve diğer 3268,48 olduğu görülmüştür ve istatistiksel fark bulunmuştur (p=0,003) (Tablo 4.12.). MDYKH (8) olan hastalar sayılarının az olması nedeni ile diğer grubuna dahil edilmiştir. Fulminan hasta grubunda olan 15 hastada; 5'i ilaç, 4'ü HBV, 1'i HBV+HCV, 1'i mantar nedeniyle fulminan hepatit gelişmiştir ancak 5 hastanın etiyolojik nedeni saptanamamıştır.

Tablo 4.13. Hastalara Ait Skorlara Göre Sağkalım Analiz Sonuçları

Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n(%)	Ortalama	%95 GA		Log rank p
				Alt Sınır	Üst Sınır	
Child						
A	105	29(27,6)	2492,23	2231,35	2753,12	0,346
B	180	65(36,1)	2401,96	2157,19	2646,73	
C	117	38(32,5)	2620,46	2307,69	2933,24	
ALBI						
Grade 1	61	15(24,6)	2804,56	2414,99	3194,14	0,245
Grade 2	214	79(36,9)	2451,77	2219,49	2684,05	
Grade 3	162	58(35,8)	2520,60	2253,54	2787,66	
PALBI						
Grade 1	70	16(22,8)	2863,05	2501,93	3224,17	0,048
Grade 2	98	31(31,6)	2590,73	2279,40	2902,06	
Grade 3	269	105(39,1)	2400,04	2189,72	2610,37	
FIB-4						
Düşük	26	7(26,9)	2275,98	1761,68	2790,27	0,896
Orta	59	20(33,9)	2495,43	2080,20	2910,65	
Yüksek	351	125(35,6)	2523,16	2343,22	2703,10	
MELD						
Düşük	283	100(35,3)	2515,03	2318,14	2711,92	0,208
Orta	118	37(31,3)	2668,42	2360,25	2976,60	
Yüksek	36	15(41,6)	2126,91	1534,71	2719,11	
GA: Güven aralığı						

CPS (p=0,346), ALBI (p=0,245), FIB-4 (p=0,896) ve MELD (p=0,208) skorlarında sağ kalım süreleri açısından istatistiksel fark görülmemiştir. PALBI skorlarına göre sağkalım ortalamalarına bakıldığında; Grade 1’de 2863,05, Grade 2’de 2590,73 ve Grade 3’te 2400,04 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,048) (Tablo 4.13.).



Şekil 4.2. PALBI Gruplarında Zamana Göre Yaşam Fonksiyonu Grafiği

Tablo 4.14. HCC hastalarında ALBI ve PALBI Skorlarına Göre Sağkalım Analizlerinin Sonuçları

Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n/(%)	Ortalama	%95 GA		Log rank
				Alt Sınır	Üst Sınır	p
Albı						
Grade 1	21	10(47,6)	2179,9	1543,7	2816,2	0,646
Grade 2	35	18(51,4)	1816,8	1371,0	2262,5	
Grade 3	7	4(57,1)	2032,6	1185,1	2880,0	
Palbı						
Grade 1	22	9(40,9)	2302,8	1682,4	2923,2	0,408
Grade 2	19	9(47,3)	2041,6	1343,6	2739,6	
Grade 3	22	14(63,6)	1677,0	1162,3	2191,8	

ALBI değişkeni incelendiğinde, Grade 1 grubunda ortalama sağkalım süresi 2179,9 gün olup bu grubun aynı zamanda en düşük ölüm oranına (%47,6) sahip olduğu görülmüştür. Grade 2 ve Grade 3 gruplarında ise, ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 1816,8 gün ve 2032,6 gün olarak bulunmuştur. Ölüm oranı ise Grade 3

grubunda %57,1 ile en yüksektir. Ancak gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,646$).

PALBI değişkeni açısından değerlendirildiğinde, Grade 1 grubunda ortalama sağkalım süresi 2302,8 gün ile en yüksek değeri göstermektedir ve bu grupta ölüm oranı %40,9'dur. Grade 2 ve Grade 3 gruplarında ise sağkalım süreleri sırasıyla 2041,6 gün ve 1677,0 gün olarak gözlenmiş; ölüm oranları ise sırasıyla %47,3 ve %63,6 olarak bulunmuştur. PALBI düzeyine göre sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,408$) (Tablo 14).

Tablo 4.15. Etiyolojisi Kriptojenik, Viral, Alkol, Otoimmün ve Fulminan Hasta Gruplarında CPS, FIB-4, MELD Skorlarına Göre Sağkalım Analizleri

Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n(%)	Ortalama	%95 GA		Log rank
				Alt Sınır	Üst Sınır	p
CPS						
A	54	12(22,2)	2642,5	2290,8	2994,2	0,293
B	135	47(34,8)	2445,7	2164,9	2726,5	
C	100	33(33,0)	2615,8	2280,0	2951,7	
FIB-4						
Düşük	9	4(44,4)	1176,1	521,2	1831,0	0,402
Orta	31	11(35,4)	2308,7	1748,5	2868,9	
Yüksek	276	92(33,3)	2607,8	2407,2	2808,4	
MELD						
Düşük	193	66(34,2)	2549,7	2309,7	2789,6	0,305
Orta	101	31(30,7)	2707,9	2381,3	3034,6	
Yüksek	23	10(43,4)	1966,0	1274,8	2657,2	
GA: Güven aralığı						

Chil-Pugh Skorlamasına göre; Child A grubunda ortalama sağkalım süresi 2642,5 gün olarak hesaplanmış ve ölüm oranı %22,2 bulunmuştur. Child B grubunda ortalama sağkalım süresi 2445,7 gün, ölüm oranı %34,8; Child C grubunda ise ortalama sağkalım süresi 2615,8 gün ve ölüm oranı %33,0'dır. Gruplar arasında sağkalım süreleri açısından farklar görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,293$).

FIB-4 skorlarına göre yapılan değerlendirmede, düşük FIB-4 grubunda ortalama sağkalım süresi 1176,1 gün ile en düşük düzeyde bulunmuş ve ölüm oranı %44,4 olarak tespit edilmiştir. Orta FIB-4 grubunda sağkalım süresi 2308,7 gün, ölüm oranı %35,4; yüksek FIB-4 grubunda ise sağkalım süresi 2607,8 gün ve ölüm oranı %33,3 olarak belirlenmiştir. FIB-4 skoru ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,402$).

MELD skorlarına göre yapılan analizde, düşük MELD grubunda ortalama sağkalım süresi 2549,7 gün, ölüm oranı %34,2; orta MELD grubunda sağkalım süresi 2707,9 gün ve ölüm oranı %30,7; yüksek MELD grubunda ise sağkalım süresi 1966,0 gün ve ölüm oranı %43,4 olarak saptanmıştır. Yüksek MELD skoru olan grupta ölüm oranı artarken sağkalım süresi düşmektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,305$) (Tablo 4.15.).

5.TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonu, son dönem kronik karaciğer hastalığında sağkalımı arttıran en önemli tedavi yaklaşımıdır. Nakil zamanlamasının sağkalım üzerine etkisi büyüktür (4). Nakil yapılma zamanı için klinik değerlendirmede en çok MELD skor sistemi kullanılmakla birlikte zaman içinde sodyumun mortalite üzerine etkisi nedeniyle MELD-Na ve kadın cinsiyetinin, albüminin, sodyumun etkisiyle de MELD 3.0 geliştirilmiştir. MELD hesaplamaları genel olarak siroz hastalarının doksan günlük sağkalımını göstermektedir. Aynı zamanda CPS de kronik karaciğer hastalığında transplantasyon kararı açısından hasta değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (157). ALBI ve PALBI skorlama sistemleri HCC değerlendirmesinde, FIB-4 ile karaciğer fibrozis değerlendirilmesinde kullanılırken son zamanlarda diğer kronik karaciğer hastalıklarını değerlendirirken çalışmalarda mortalite üzerine etkisi açısından da kullanılmaya başlanmıştır (158,159).

Bizim çalışmamızda hastaların mortalite değerlendirmesi ve transplantasyon kararı verilmesinde kullanılan CPS, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, ALBI, PALBI ve FIB-4 hesaplarının nakil sağkalım ve sağkalım gün sayısı açısından bir yol gösterici olması açısından karşılaştırma yapılmıştır. Ölen ve sağ kalan hastaların demografik özelliklerinin, klinik ve laboratuvar parametrelerinin sağkalım ve sağkalım gün sayısı arasından fark olup olmadığı incelenmiştir.

CPS, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, ALBI, PALBI ve FIB-4 mortalite, nakil, transjuguler portosistemik şant, fibrozis gibi değerlendirmelerde kullanılsa da yapılan literatür taramasında bu parametrelerin hepsine bakılarak karaciğer nakli sağkalım analizi yapılan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda etiyoloji fark etmeksizin kronik karaciğer hastalığı değerlendirirken kullanılan parametrelerin tüm hastalara uygulanarak sağkalım gün sayılarında, ölen veya sağ kalan hastalar arasında anlamlı fark olup olmadığına bakılmıştır. Karaciğer transplantasyonu sağkalımını etiyoloji, donör, komorbiditeler, immünsüpresif ajanlar, hasta bakımı ve hastada nakil sonrasında gelişen komplikasyonlar gibi birçok faktör etkilemektedir. Bizim çalışmamızda ise, transplantasyon öncesi

evrede hastaları değerlendirirken kullandığımız parametrelerin sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde 2014-2024 yılları arasında nakil olan, çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun 439 hastanın verisine ulaşılabilmiş olup, 309 (%70,4'ü) tanesi erkek, 130 (%29,6) tanesi kadındır. Donörlerden 340 (%77,4) tanesi kadavra, 99 (%22,6) tanesi canlıdır. Philip C.Müller'in yaptığı Avrupa'daki nakil durumuyla ilgili çalışmada tüm Avrupa ülkelerinde canlı verici sayısı daha az bulunmuşken istisnai olarak Türkiye'de (2019 yılında yapılan 1776 transplantasyonun %80,3'ü canlı verici) canlı verici oranı yüksek bulunmuştur, bizim çalışmamızda da diğer Avrupa ülkelerinin aksine ve Türkiye'dekine benzer olarak yüksek olarak bulunmuştur (160). Çalışmamızda en sık transplantasyon nedeni olarak %26 olarak viral etiyoloji saptanmış olup, bunu arkasından %23,2 ile kriptojenik, %14,8 ile alkol, %14,6 ile HCC, %8,2 ile otoimmün nedenler, %3,4 ile fulminan yetmezlik ve %9,8 ile diğer nedenler izlemektedir. Transplantasyon endikasyonları açısından; Rene Adam ve ark. yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer olarak sirozun %50 viral enfeksiyon (viral enfeksiyonların %22'si HCV, %5'i HBV), %19'u alkol ilişkili, %2,4'ü viral ve alkol kombine, %17'si primer karaciğer tümörleri (%15'i HCC), %10'u kolestatik karaciğer hastalığı, %9,1'i akut karaciğer yetmezliği (%2 virüs ilişkili, %2,4 'ü ilaç ilişkili toksik, %0,3'ü toksik (ilaç ilişkili olmayan), %4,4'ü bilinmeyen nedenler olarak bulunmuştur (161). Çalışmamızda viral etiyoloji alt grubuna bakıldığında Rene Adam ve ark. çalışmasının aksine %19,1'i HBV, %4,1'i HCV, %2,5 HBV+HDV, %0,2'si HBV+HCV olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HBV sıklığının daha yüksek olmasının nedeninin; Türkiye'de hastaların büyük çoğunluğunun HBV aşı programında olmaması, çalışmalardaki hasta sayılarının değişmesi ve HCV'nin sıklığının daha düşük olması, Türkiye'de intravenöz ilaç bağımlığının diğer ülkelere oranla daha az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. HBV bu nedenle hala ülkemizde en sık nakil nedenleri arasında yer almaktadır.

Robert J. Wong ve ark. yaptığı çalışmada 2004-2013 yılları arasında Amerika’da nakil bekleme listesinde en sık endikasyonlar olan HCV, alkol, MASFLD ve kombine MDYKH-HCV hastaları incelendiğinde; 2004’ten 2013’e kadar MDYKH hastalarında belirgin artış olmuştur(162). Çalışmamızda MDYKH, hasta sayısının az olması nedeniyle diğer grubunda incelenmiş olup %1,8 (8 hasta) olarak bulunmuştur, bunun nedenin biyopsiye ulaşım kısıtlılığı nedeniyle birçoğunun kriptojenik başlığı altında yer aldıkları düşünülmektedir. MDYKH, son yıllarda artan obezite, diyabet, diyet ve immobilizasyon artışı ile kronik karaciğer hastalığı nedeni olarak artmaktadır. Karaciğer transplantasyonu nedenleri arasında da Avrupa ülkeleri ve Türkiye’de Amerika gibi sıklığı giderek artmaktadır (162).

Çalışmamızda alıcılarla donörler yaş ve cinsiyetlerine göre sağkalım süreleri arasında farklılık açısından değerlendirildiğinde; alıcı cinsiyetleri arasında sağkalım gün olarak süre olarak kadın (ortalama 2666,74 gün) ve erkek (ortalama 2495,44 gün) hastalar arasında istatistiksel olarak ($p=0,484$) anlamlı bulunmasa da kadınlar erkeklerden ortalama 171,3 gün daha fazla yaşamıştır. Kim M. Olthoff ve ark. yaptığı çalışmada 1427 karaciğer nakli olan hastanın sağkalımlarına bakıldığında anlamlı olarak kadınların erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun yaşadığını saptamışlardır ($p<0,01$) (163). Çalışmamızda gün sayısı olarak daha uzun olduğu saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeninin çalışmaya alınan hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Alıcı yaşları üç gruba (17-45, 45-65, 65-75 yaş) ayrılmıştır ve üç grup arasında istatistiksel olarak sağkalım açısından ortalama gün olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). 17-45 yaş arası 2986,6, 45-65 yaş arası 2468,23 ve 65-75 yaş arası 1960,81 ortalama gün yaşamıştır. Rene Adam ve ark. yaptığı 2018 Avrupa’daki elli yıllık karaciğer transplantasyonu verilerine bakıldığında çalışmamıza benzer olarak yaş arttıkça sağkalımda azalma olduğu görülmüştür (161). Alıcı medyan yaş değerlerine göre; ölen (56(min 20- max 73)) ve sağ kalan (52,5(min 19- max71)) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmuştur ($p<0,003$), ölen hastaların yaş medyan değeri sağ kalan hastalarinkinden daha yüksektir. Feng Su ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak ölen hastaların yaşlarını, sağ kalan hastalardan daha yüksek bulmuş ve yaş arttıkça sağkalımda azalma olduğu sonucuna ulaşmışlardır (164). Abraham Sony ve ark. yaptığı tek merkezli çalışmada 738 karaciğer nakli olan hastalar ≥ 60 (223) yaş ve <60 (515) yaş olarak 2 gruba ayrılmış; otuz günlük mortalite (%4> %3,3, $p<0,62$), 1 yıllık mortalite (%11,2>%9,7, $p<0,54$), hastanede ölüm ya da bakım desteği verilebilecek kuruma taburculuğu (%35,4>%27,4, $p<0,029$) olarak mortalite karşılaştırması genel olarak altmış yaş üstü hastalarda daha yüksek bulunmuştur (165). Rene Adam ve ark. 2018 Avrupa'daki elli yıllık karaciğer transplantasyonu verilerine bakıldığında greft sağkalımı yıllık sağkalım olarak bakılmış olup 55 yaş altı hasta grubunda 65 yaş üstü hasta grubuna göre daha iyi bulunmuştur (161). Hasta yaşı arttıkça sağkalımda diğer çalışmalarda incelendiğinde belirgin olarak bir düşme olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda donör yaş medyan değerlerine göre karşılaştırıldığında ölen (35(13-79)) ve sağ kalan (31(13-73)) hastaların donörlerinin yaş medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, ölen hastaların sağ kalan hastalara göre medyan yaş değeri daha yüksek bulunmuştur ($p<0,011$). Kim M. Olthoff ve ark. yaptığı çalışmada ölen ve sağ kalan hastaların donör yaşlarına bakıldığında 50 yaş üstü olanlarda istatistiksel anlamlı olarak sağkalım düşük bulunmuştur ($p<0,003$) (163). Yaş grupları karşılaştırması çalışmamızla tam olarak paralel olmasa da, ileri yaş vericisi olan karaciğer nakilli hastaların sağkalımının düşük olduğu benzer olarak saptanmıştır.

Laboratuvar olarak medyan değerlerine göre bakıldığında; GGT düzeylerinde ölen (75(7-1789)) ve sağ kalan (53(5-1207)) hastalar arasında, ALP düzeylerinde ölen (138(34-861)) ve sağ kalan (122,5(16-1422)) hastalar arasında ve albümin düzeylerinde ölen (31(15-47)) ve sağ kalan (32(15-50)) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0,004$, $p<0,035$, $p<0,044$). GGT, ALP düşük ve albümini yüksek olan hastaların sağkalım süreleri

daha uzun bulunmuştur. Ryan Wang ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada hipoalbuminemiyle transplant sonrası mortalite ve hastane yatış süreleri artışı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (166). Hipoalbuminemi sağkalım açısından transplantasyon yapılan hastalarda negatif etkiye sahiptir. Kentaro Tai ve ark. yaptığı çalışmada albümin ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (167). Çalışmamızda (439) örneklem büyüklüğü Kentaro Tai ve ark. çalışmasından (81 hasta) daha fazla olduğundan çalışmamızın bu alanda daha yol gösterici olduğu düşünülmektedir. Andreas Wannhoff ve ark. yaptığı çalışmada nakil yapılan hastaların ALP, GGT ve albümin değerleri hastalar ölene kadar veya retransplantasyon yapılana kadar takip edilmiş; sağlıklı hastaların medyan değerleri, ölen veya retransplantasyon olan hastaların çalışmamızdakine benzer olarak ALP ve GGT düzeyleri yüksek, albümin düşük bulunmuştur ve istatistiksel olarak da anlamlı fark olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,001$, $p<0,028$, $p<0,008$) (168). Abraham Sony ve ark. yaptığı çalışmada albümin düşüklüğünün diğer faktörlerden bağımsız olarak tek başına yoğun bakımda kalma süresi, hastanede kalma süresi ve hastane içi ölümü istatistiksel olarak anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (165). Çalışmamızda yoğun bakımda kalış günü, hastane yatış süresi ve hastane içinde ölüm gibi parametrelerde albümin arasındaki ilişkiye bakılmasa da hipoalbumineminin genel sağkalım üzerine negatif bir sonucu olduğu yorumuna yapılmıştır.

Çalışmamızda sağkalım açısından bakılan hemogram parametrelerinden; hemoglobin ve platelette anlamlı bir fark yokken lökosit sayısı düşük, normal ve yüksek (sırasıyla <4000 , $4000-10000$, >10000) olarak gruplandığında ortalama sağkalım günleri (sırasıyla 2667,27, 2547,05, 1728,62) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,004$). Lökosit sayısı düşük olanlar yüksek olanlara göre daha uzun yaşamıştır. Andreas Wannhoff ve ark. yaptığı çalışmada transplant olan hastalarda bakılan lökosit değerleri sağ kalan hastalarda 5720, ölen hastalarda 7390 olarak ölen hastalarda daha yüksek bulunmuş ama istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p<0,093$). Bizim çalışmamızda transplant öncesi değerlere bakılmış ancak Andreas Wannhoff ve ark. transplantasyon sonrası değerlere bakılmıştır. Andreas Wannhoff ve ark.

çalışmasında transplantasyon sonrası ölen ve retransplantasyon yapılan hasta grubunda lökosit sayıları çalışmamızdakine benzer olarak transplantasyon öncesi lökosit değerleri gibi yüksek bulunmuştur (168).

Ülkemizde belirgin sayıda canlı vericili nakil yapılmaktadır. Kadavra ve canlı vericilerin ortalama sağkalımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ($p=0,179$) ama canlı vericili nakil yapılanlar ortalama 242,13 gün daha fazla yaşamıştır. Canlı vericili nakillerde greft kalitesi değerlendirmesinin yapılması, seçilmiş uygun verici ve transplantasyonun planlı olması gibi faktörlerin sağkalım üzerine etkisi vardır. Olthoff ve ark. yaptığı çalışmada uzun dönem mortalite oranları canlı vericili transplant olan hastalarda kadavradan transplant olanlara göre cinsiyet, yaş, etiyoloji, diyaliz durumu ve donör yaşı olmadan hesaplandığında istatistiksel olarak canlı vericili olanlar kadavradan nakil olanlara göre anlamlı olarak uzun yaşamıştır ancak diğer nedenlerle birlikte incelendiğinde canlıdan nakil olanların kadavradan nakil olanlara göre uzun dönem sağkalımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (163). Arianna Barbetta ve ark. yaptığı bir meta-analizde; 4571 canlı, 66826 kadavradan vericili karaciğer transplantasyonu olan hasta incelenmiş 1,3 ve 5 yıllık sağkalımı aynı zamanda greft sağkalımı ve rejeksiyon riski istatistiksel anlamlı olarak canlı vericili karaciğer transplant olan hastalarda daha iyi bulunmuştur (169). İstatistiksel olarak çalışmamızda anlamlı fark olmasa da ortalama sağkalım süresi canlı vericili karaciğer nakli yapılanlarda daha uzun bulunmuştur. Bizim çalışmamızda nakil yapılan hastaların sağkalımı üzerine canlı verici faktörünün tek başına sağkalımı olumlu etkilediği sonucu çıkarılmış olsa da sağkalım üzerine etkisi olan diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmemiş olması çalışmamızın eksik yönü olarak düşünülmüştür. Canlı vericili karaciğer transplantasyonunun önemi, canlı vericinin çalışmamızda ulaşılan sağkalım üzerindeki olumlu etkisiyle vurgulanabilir.

Gün sayısı olarak sağkalım etiyolojilere göre değerlendirildiğinde kriptojenik (2679,32), viral (2644,78), alkol (2293,36), otoimmün (2188,74), HCC (2041,72), fulminan (1957) ve diğer grubu (3268,48) arasında istatistiksel olarak

anlamli fark bulunmuştur ($p<0,003$). Rene Adam ve ark. 2018’de yaptığı Avrupa’daki karaciğer nakli olan hastalarının 5 yıllık sağkalımına baktığında sirozun (%71) primer karaciğer tümörleri (%64, $p<0,001$) ve akut karaciğer yetmezliğine (%65, $p<0,001$) göre daha iyi olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (161). Çalışmamızda Rene Adam ve ark. çalışmasına benzer olarak; HCC ve fulminan hepatit hastaları diğer hastalara göre gün sayısı olarak istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az yaşamışlardır. Fulminan hepatit hastaları hasta sayısının az olması nedeni etioloji olarak aralarında istatistiksel bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda sağkalım için bakılan parametrelerden CTP, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, ALBI, PALBI ve FIB-4’ün ölen ve canlıların medyan değerlerine göre bakıldığında sadece PALBI ölen hasta grubunda medyan değeri - $1,8\pm0,5$ iken sağ kalan hasta grubunda - $1,9\pm0,5$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.019$). Bu skarlama sistemleri kronik karaciğer hastalığı, dekompanse kronik karaciğer hastalığı ve HCC hastalarında; fibrozis, transplantasyon ihtiyacı ve transplantasyon öncesi mortaliteyi karşılaştırmak gibi farklı nedenlerle kullanılsa da; aslında bu skarlama sistemlerinin içerdiği parametreler karaciğer nakli yapılan hastaların transplant öncesi durumunu belirlediği gibi sonraki durumlarını da etkileyecek önemli prediktif değere sahip olabilmektedir. Tüm bu skarlama sistemlerinin aynı grup veya farklı gruplar üzerinde incelendiği karaciğer nakli sağkalım analizi içeren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamızın literatüre önemli bir katkısı olacaktır.

PALBI; HCC hastalarında karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan bir parametre olmakla birlikte çalışmamızda karaciğer transplantasyonu öncesi hesaplanan değerin sağkalım süresi ile ilişkisi açısından bakılmıştır. Ölen ve sağ kalan hastaların PALBI medyan değerleri ve grade 3 yani en kötü skora sahip olan hastaların sağkalımında gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Alt grup analizlerinde tüm hastaların bakılan PALBI değerleri 3 grup altında değerlendirilmiş olup; grade 1(70 hastadan 16 hasta kaybedilmiş, ortalama 2863,05 gün), grade 2 (98 hastadan 31 hasta kaybedilmiş,

ortalama 2590,73 gün) ve grade 3 (269 hastadan 105 hasta kaybedilmiş, ortalama 2400,04 gün) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,048$) bulunmuş, grade 3 yani en kötü skora sahip hasta grubu en az yaşamıştır. PALBI aynı zamanda HCC nedenli nakil yapılan hastalar için ayrı bir grup olarak değerlendirme yapılmış ama istatistiksel olarak grade ve sağkalım gün sayısı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak grade 3 yani en kötü skor olan hastalar gün sayısı olarak en az yaşayan grup olmuştur. Literatürde benzer olarak bir karşılaştırma yapan çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan literatüre bu alanda farklı bir görüş kazandırabileceğimiz düşünülmüştür.

Çalışmamızda sağkalım tahmin etmek amacıyla bakılan ALBI; grade 1, 2 ve 3 olarak ayrılmış, birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ancak grade 3 yani en kötü skora sahip grup gün sayısı olarak grade 1 hastalara göre ortalama 284 gün az, grade 2'ye göre 69 gün fazla yaşadığı saptanmıştır. Bu durumun, grupların hasta sayıları arasındaki farkından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Nicola Bernardi ve ark. yaptığı çalışmada ALBI, grade 3 ve grade 1, 2 hastalarla karşılaştırıldığında mortalitelerinin istatistiksel olarak grade 3 olan grupta yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada HCC olan ve olmayan grup arasında sağkalım açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (170). Kentaro Tai ve ark. yaptığı çalışmada 81 hasta incelenmiş ALBI evrelerine göre bakıldığında istatistiksel olarak 1 ve 5 yıllık sağkalımı tahmin etmede MELD skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu bulunmuştur (167). Kentaro Tai ve ark. çalışmasında hastalar HCC ve diğerleri olarak bakılmamış hepsi aynı grupta değerlendirilmiştir. Çalışmamızda da bu açıdan ALBI; HCC ve diğer nedenlere bağlı nakil olan hasta grubu ayrı olarak değerlendirilmiş ve HCC hastalarında ALBI evreleri arasında sağkalım tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Hasta örneklem sayısı, albümin replasmanı ve hastanın eşlik eden komorbiditeleri gibi nedenlerden dolayı farklılıklar saptanabileceği düşünülmüştür.

CPS, karaciğer transplantasyon zamanını belirlemede kullanılan önemli bir parametreyken, çalışmamızda transplantasyon sağkalımı açısından prediktif bir değer olup olmadığı incelenmiş olup medyan değerler olarak ve Child A, B, C olarak gruplar karşılaştırıldığında ölen ve sağ kalanlar arasında gün sayısı olarak istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ajacio Brandao ve ark. yaptığı 436 hastayı inceledikleri çalışmada ise Child C olan hastaların 3 ve 6 aylık sağkalımında istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa olduğu ancak 1 yıllık ve genel sağkalıma bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (171). Jolanta Sumskiene ve ark. 236 hastayı inceledikleri çalışmalarında ortalama sağkalım ay olarak $CPS \leq 9$ olanlarda en iyi, $CPS \geq 12$ olanlarda ise en kötü grup olarak bulmuşlardır (172). Bu durumun hasta gruplanmasındaki farklılık, etiyoloji, gruplardaki hasta sayısı gibi nedenlerden dolayı olduğu düşünülmüştür. Takuya Genta ve ark. yaptığı kohort çalışmada 1014 hasta incelenmiş olup Child değeri ondan on beşe kadar gruplandırılmış olup, CPS değeri arttıkça 1 ay, 3 ay ve 1 yıllık sağkalım oran ve sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (173).

Çalışmamızda MELD skoruna göre hastalar 3 gruba ayrılarak sağkalım karşılaştırılması yapıldığında yüksek, orta ve düşük skora sahip hastalar arasında sağkalımda istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamış ama MELD'i yüksek olan hastalar gün olarak yaklaşık her iki gruptan 400 gün daha az yaşamıştır. Markus Selzner ve ark. yaptığı çalışmada 271 hasta; MELD yirmi beş altı ve üstü olarak 2 gruba ayrılmış 1, 3 ve 5. yıl sağkalımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (174). Olthoff ve ark. yaptığı çalışmada uzun süreli mortaliteye bakıldığında MELD skoru yüksek olan hastalarda sağkalımda azalma açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmamıştır (163). Nicola Bernardi ve ark. yaptığı çalışmada MELD skoruna göre 25 altı ve üstü olarak 2 gruba ayrıldığından MELD skoru yüksek olanlarda sağkalımın düşük olduğu saptanmıştır (170). Ajacio Brandao ve ark. 436 hastayı inceledikleri çalışmada MELD skoru 21 ve üstünde olan hastaların 3 ve 6 aylık sağkalımları istatistiksel anlamlı düşük bulunmuş ancak 1 yıllık ve genel sağkalımda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (171). MELD ayrıca alt grup

oluşturularak etyolojileri kriptojenik, alkol, viral, otoimmün olan hastalar incelendiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ama yine MELD değeri en yüksek olan hastalar ortalama gün sayısı olarak diğer gruplara göre daha az yaşamışlardır. Bu sonuçlar ile hasta grupları daha genişletilerek daha çok çalışmayla literatüre katkı sağlanabileceği düşünülmüştür. MELD skoru, karaciğer transplantasyonu yapılacak olan hastaların değerlendirilmesinde sık kullanılan parametrelerden biri olmakla birlikte; literatüre ve çalışmamıza göre bizim sonucumuzun karaciğer nakli olan hastaların sağkalımını tahmin etmede klinik uygulamada faydası olabileceği düşünülmüştür.

FIB-4; HCV, HBV, MYDKH ve diğer nedenlere bağlı gelişen kronik karaciğer hastalarında fibrozis, HCC gelişimi, transplantasyon ihtiyacı gibi değerlendirmelerde kullanılırken çalışmamızda karaciğer transplantasyonunda sağkalım tahmini için incelenmiş olup istatistiksel olarak grade 1, 2 ve 3 arasında ve medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Mamatha Bhat ve ark. yapmış olduğu çalışmada karaciğer transplantasyonu olan 547 hastada FIB-4'ü yüksek olan hastaların sağkalım sürelerinin az ve greft kaybının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (175). Çalışmamızda anlamlı bir sonuç olmamasının grade 1, 2 ve 3 grupları arasında hasta sayısı açısından dengeli bir dağılım olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda bakılan MELD Na ve MELD 3.0 için literatürde belirlenmiş bir evre olmadığından ölen ve sağ kalan hastaların sadece medyan değerleri arasında karşılaştırma yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durumun belirli bir evre gruplandırması olmamasından ve hasta grup farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmüş olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır. Literatür tarandığından MELD Na VE MELD 3.0 ile transplantasyon sağkalım analiz karşılaştırması yapan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu açıdan da verilerimiz literatüre yeni bir araştırma alanı açısından katkı sağlayacaktır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda transplantasyon öncesi bakılan parametrelerin transplantasyon sonrası değişkenlerden bağımsız olarak sağkalım üzerine tahmin etme gücü olabileceği gösterilmiştir. Özellikle ileri yaş, albümini düşük ve ileri yaş donöre sahip olan hastaların sağkalımlarının düşük olduğu saptanmıştır. PALBI skorunun tüm hasta grubunda transplantasyon sağkalımını tahmin etmede güçlü bir yönü olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmamızın tek merkezli olması, her hasta grubundan eşit hasta bulunmaması, retrospektif olması nedeniyle transplantasyon sonrası araya giren sağkalım üzerine olumsuz etki edebilecek faktörlerin veri eksiklikleri ve hastalara ulaşım kısıtlılığı nedeni ile incelenememiş olması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır. MELD 3.0 ve MELD Na skorlarının yeni kullanılan parametreler olmasından kaynaklı belirli bir kesim noktaları olmaması ve skor olarak hangi MELD değeriyle eşit olduğu bilinmemesi nedeni ile alt grup hasta analizlerinde birbirleri ve kendi evreleri arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapılamamıştır. Karaciğer transplantasyonu yapılan daha fazla sayıda hasta grupları olan, çok merkezli ve prospektif çalışmalara bu alanda ihtiyaç duyulmaktadır.

7.ÖZET

Akdeniz Üniversitesindeki Karaciğer Nakli Hastalarının Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi Olan Parametrelerin İncelenmesi ve Karşılaştırılması

Amaç: Karaciğer transplantasyonu mortalite üzerine büyük etkisi olan en önemli tedavi yöntemidir. Karaciğer nakil zamanı planlanması ve sağkalım üzerine etkisi olan transplantasyon öncesi değerlendirmenin transplantasyon sonrası sağkalımı tahmin etme açısından ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 18 yaş üstü 439 hastanın parametreleri incelenmiştir. Hastalar Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde transplantasyon olmuş ve takip edilmişlerdir.

2014 Ocak ve 2024 Ağustos arasındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların transplantasyon öncesi en son bakılan laboratuvar ve fizik muayene bulgularına dayanılarak veriler toplanmış ve skorlamalar hesaplanmıştır. Hastaların transplantasyon öncesi CPS, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, ALBI, PALBI, FIB-4 skorlarının düşük, yüksek olanlar ve ölen, sağ kalanlar arasında sağkalım ilişkisi bakılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarına bakıldığında hastaların %70,4'ü (309) erkek, %29,6'sı (130) kadındır. Donörlerden %22,'sı kadavra, %77,4 ü canlıdır. Yaşı yüksek donörü olanların ve yaşı yüksek olan transplantasyon yapılan hastaların sağkalımları düşük olarak bulunmuştur ($p<0,011$, $p<0,003$). ALP, GGT'si düşük olan ve albümini yüksek olan hastaların sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur ($p<0,035$, $p<0,004$, $p<0,044$). Skorlamalar arasında CPS, MELD, MELD Na, MELD 3.0, ALBI, FIB-4 için ölen ve sağ kalan hastalar arasında medyan ya da sağkalım gün sayısı olarak anlamlı bir fark bulunmasa da PALBI için hem medyan hem de sağkalım gün sayısı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Sonuç: Karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların sağkalımı transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonlardan önemli ölçüde etkilense de hastaların transplantasyon öncesi laboratuvar ve fizik muayene bulguları kullanılarak hesaplanan skorlamaların sağkalım süresi üzerine etkisi olabileceğı gösterilmiştir. Bakılan parametreler göre transplantasyondan yararlanacak hastaların belirlenmesinde prediktif bir değer olarak kullanılabileceğı bulunmuştur.



8.ABSTRACT

Investigation and Comparison of Parameters Affecting Survival in Liver Transplant Patients at Akdeniz University

Objective: Liver transplantation is one of the most effective treatment methods with a significant impact on reducing mortality. This study aimed to investigate the relationship between pre-transplant evaluation parameters and post-transplant survival, and to assess the predictive value of these parameters in estimating survival outcomes.

Materials and Methods: This retrospective study included 439 patients over the age of 18 who underwent liver transplantation at the Akdeniz University Hospital Organ Transplantation Center and were followed up between January 2014 and August 2024. Data were collected based on the patients' most recent pre-transplant laboratory results and physical examination findings. Scoring systems such as Child-Pugh Score (CPS), Model for End-Stage Liver Disease (MELD), MELD-Na, MELD 3.0, ALBI, PALBI, and FIB-4 were calculated. The association between these scores and survival outcomes was analyzed by comparing low and high score groups, as well as deceased and surviving patients.

Results: Of the patients included in the study, 70.4% (n=309) were male and 29.6% (n=130) were female. Among the donors, 77.4% were living and 22.6% were deceased. Patients who received grafts from older donors and those who were of older age themselves had significantly shorter survival times ($p<0.011$ and $p<0.003$, respectively). Patients with decreased ALP and GGT levels and higher albumin levels were found to have significantly better survival outcomes ($p<0.035$, $p<0.004$, and $p<0.044$, respectively). While no statistically significant difference was observed in survival duration between deceased and surviving patients for CPS, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, ALBI, and FIB-4 scores, a statistically significant difference in both median and total survival days was found for the PALBI score.

Conclusion: Although post-transplant complications play a major role in survival outcomes, this study demonstrated that scoring systems based on pre-transplant laboratory and clinical findings may have a predictive effect on survival duration. Particularly, the PALBI score showed significant predictive value and may serve as a useful tool in identifying patients who would benefit most from liver transplantation.



9.KAYNAKÇA

1. Alqahtani SA. Update in liver transplantation. Vol. 28, Current Opinion in Gastroenterology. 2012. p. 230–8.
2. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology. 2014 Mar;59(3):1144–65.
3. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. Liver International. 2012 Oct;32(9):1407–14.
4. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The Survival Benefit of Liver Transplantation. American Journal of Transplantation. 2005 Feb 1;5(2):307–13.
5. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. Vol. 42, Journal of Hepatology. Elsevier; 2005.
6. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Chiou YY, Huang YH, et al. ALBI and PALBI grade predict survival for HCC across treatment modalities and BCLC stages in the MELD Era. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr 1;32(4):879–86.
7. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. J Hepatol. 2018 Feb 1;68(2):305–15.
8. Jay A. Fishman, Robert H. Rubin. Infection in Organ Transplant. The New England Journal of Medicine. Haziran 11;1998.
9. Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. Harrison Internal Medicine 20th. p 2415
10. Anthony P· IK· NN· et al. The morphology of cirrhosis. J Clin Pathol. 1978;31:395–414.
11. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 1;5(3):245–66.
12. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Dec 1;32(11–12):1343–50.
 13. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. Vol. 4, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2018.
 14. Lavanchy D. Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008 Dec 1;22(6):991–1008.
 15. Hepatitis. World Health Organization (internet). <https://www.who.int/data/gho/data/themes/chronic-viral-hepatitis>
 16. Jeng WJ, Papatheodoridis G V., Lok ASF. Hepatitis B. *The Lancet*. 2023 Mar 25;401(10381):1039–52.
 17. Hepatitis B. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
 18. Zhou M, Li L, Han L, Sun F, Yi N. Breast-feeding is not a risk factor of mother-to-child transmission of hepatitis b virus. *Int J Gen Med*. 2021;14:1819–27.
 19. Li W, Urban S. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications. *J Hepatol*. 2016 Apr 1;64(1):S32–40.
 20. Roulot D, Brichler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol*. 2020 Nov 1;73(5):1046–62.
 21. Taylor JM. Hepatitis Delta Virus. *Intervirology*. 1999 Sep 1;42(2–3):173–8.
 22. Roger S, Ducancelle A, Le Guillou-Guillemette H, Gaudy C, Lunel F. HCV virology and diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 May 1;45(3):101626.
 23. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab,

- India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *J Infect Dis*. 2018 Oct 20;218(11):1722–9.
24. Hepatitis C. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
 25. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 Oct 1;22(10):833–8.
 26. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *The Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1433–44.
 27. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019 17:2. 2019 Dec 9;17(2):93–110.
 28. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol*. 2012 May 1;56(5):1181–8.
 29. Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Scientific Reports* 2016 6:1. 2016 May 19; 6(1):1–8.
 30. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley K V, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Jan 1;114(1):48–63.
 31. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *The Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1915–26.
 32. Chapman RWG, Arborgh BAM, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut*. 1980 Oct 1;21(10):870–7.
 33. Mehta TI, Weissman S, Fung BM, Sotiriadis J, Lindor KD, Tabibian JH. Global incidence, prevalence and features of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*. 2021 Oct 1;41(10):2418–26.

34. Lee YM, Kaplan MM. Primary Sclerosing Cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 1995 Apr 6;332(14):924–33.
35. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology*. 1983 Oct 1;149(1):39–44.
36. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2547–59.
37. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1;78(6):1966–86.
38. Yamagishi K, Iso H. The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. *Epidemiol Health*. 2017;39:e2017003.
39. Lin C wen, Huang X li, Liu H lin, Wang Y. Interactions of Hepatitis B Virus Infection with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Possible Mechanisms and Clinical Impact. *Digestive Diseases and Sciences* 2015 60:12. 2015 Jun 26;60(12):3513–24.
40. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019 May 1;156(6):1717–30.
41. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology*. 2018 Aug 1;68(2):763–72.
42. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996 Aug;13(4):399–408.
43. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4:1. 2018 Sep 6 ;4(1):1–20.

44. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1443–55.
45. Sohrabpour AA, Mohamadnejad M, Malekzadeh R. Review article: The reversibility of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Nov;36(9):824–32.
46. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 15. 100(12):759–70.
47. Schenker S, Balint J, Schiff L. Differential diagnosis of jaundice: Report of a prospective study of 61 proved cases. *Am J Dig Dis*. 1962 May ;7(5):449–63.
48. Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JBMJ. Cause and composition of foetor hepaticus. *The Lancet*. 1994 Feb 19;343(8895):483.
49. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1359–76.
50. Sohrabpour AA, Mohamadnejad M, Malekzadeh R. Review article: The reversibility of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Nov;36(9):824–32.
51. Serrao R, Zirwas M, English JC. Palmar erythema. *Am J Clin Dermatol*. 2007 Sep 10;8(6):347–56.
52. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr*. 2007 Jul 26; 74(7):663–71.
53. M. A. Papadakis, C.L. Fraser, A.I. Arief. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. 1990 Jul;76(279):675-88.
54. Asbert M, Ginès A, Ginès P, Jiménez W, Clària J, Saló J, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993 May 1;104(5):1485–91.
55. Ginès P, Schrier RW. Renal Failure in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 24;361(13):1279–90.
56. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, Prevalence, and Clinical Significance of Abnormal Hematologic Indices in Compensated Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Jun;7(6):689–95.

57. Giannini EG, Savarino V. Thrombocytopenia in liver disease. *Curr Opin Hematol.* 2008 Sep;15(5):473–80.
58. Marks PW. Hematologic Manifestations of Liver Disease. *Semin Hematol.* 2013 Jul;50(3):216–21.
59. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2009;15(37):4653.
60. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology.* 1989. 172(2):389–92.
61. Sandford NL, Walsh P, Matis C, Baddeley H, Powell LW. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease. *Gastroenterology.* 1985. 89(1):186–91.
62. Patrick CM, Barritt AS. Chronic Liver Disease. *Gi and Liver Disease during Pregnancy: A Practical Approach.* 2023 Jul 3; 167–84.
63. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clin Exp Med.* 2023 Jun 1;23(2):273–85.
64. Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014 Feb 1;16(2):1–7.
65. Franchis R De, Bosch J, Garcia-Tsao G, ... TRJ of, 2022. Baveno VII–renewing consensus in portal hypertension. Elsevier.
66. D’Amico G, Bernardi M, hepatology PAJ of, 2022. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. Elsevier.
67. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med.* 2012;125(5).
68. Mazumder NR, Fontana RJ. MELD 3.0 in Advanced Chronic Liver Disease. *Annu Rev Med.* 2024 Jan 29;75(Volume 75, 2024):233–45.
69. Child CG TJG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;
70. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–9.

71. Seo YS, Shah VH. Pathophysiology of Portal Hypertension and Its Clinical Links. *J Clin Exp Hepatol*. 2011 Sep 1;1(2):87–93.
72. Premkumar M, Anand AC. Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Jul 1;12(4):1150–74.
73. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology*. 2008 May 1;134(6):1715–28.
74. Astroesophageal Ariceal H Emorrhage A La I S Harara G V, C R Ockey DO. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2001 Aug 30; 345(9):669–81.
75. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013 Apr 1;57(4):1651–3.
76. Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal Hypertensive Gastropathy. 2002.
77. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Dec 1;48(6):2064–77.
78. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Journals*. 1988;8(5):1151–7.
79. Epstein M, Berk D, Hollenberg N, ... DATA journal of, 1970. Renal failure in the patient with cirrhosis: the role of active vasoconstriction. Elsevier.
80. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015 Apr 1;64(4):531–7.
81. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract*. 2012 Oct 1;120(4):c179–84.
82. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology*. EAFTSOJ of, 2010.
83. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Gastroenterology NP, 2014 undefined. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.

- Elsevier M Mandorfer, S Bota, P Schwabl, T Bucsics, N Pfisterer, M Kruzik, M Hagmann, A Blacky Gastroenterology, 2014. Elsevier.
84. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, ... WJJ of, 2000 undefined. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. Elsevier.
 85. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Journals*. 2002 Oct;36(4):941–8.
 86. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Wiley Online Library* F Wong, W Leung, M Al Beshir, M Marquez, EL Renner Liver Transplantation, 2015. Wiley Online Library. 2015 Mar 1;21(3):300–7.
 87. Siddappa PK, Kar P. Hepatic hydrothorax. *Trop Gastroenterol*. 2009. 30(3):135–41.
 88. Whyte MKB, Hughes JMB, Michael Peters A, Ussov W, Patel S, Burroughs AK. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 1998 Jul 1;29(1):85–93.
 89. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec 1;96(12):3395–9.
 90. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004 May 1;363(9419):1461–8.
 91. Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW. The systemic circulation in cirrhosis. *Wiley Online Library* S Møller, J Henriksen Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, 2005. Wiley Online Library.
 92. Iwakiri Y, Hepatology RG, 2006 undefined. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Wiley Online Library* Y Iwakiri, RJ Grossmann Hepatology, 2006. Wiley Online Library. 2006 Feb;43(2 SUPPL. 1).

93. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, hepatology MBJ of, 2006 undefined. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. Elsevier.
94. Møller S, journal JHP medical, 2009 undefined. Cardiovascular complications of cirrhosis. Postgraduate medical journal, 2009.
95. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol. 2010 Jul 1;53(1):179–90.
96. García-Martínez R, MSTD, 2011. Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. content.iospress.comR García-Martínez, M Simón-Talero, J CórdobaDisease markers, 2011. 2011;31(3):171–9.
97. Fichet J, Mercier E, Genée O, Garot D, ALJ of critical, 2009. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. Elsevier.
98. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-Systemic Encephalopathy Neurological Complications Of Liver Disease. The Lancet. 1954 Sep 4;264(6836):453–7.
99. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. Drugs. 2019 Feb 1;79(1):5–9.
100. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. New England Journal of Medicine. 2013 Dec 26;369(26):2525–34.
101. Butterworth RF, Giguère JF, Michaud J, Lavoie J, Layrargues GP. Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Neurochem Pathol. 1987 Feb;6(1–2):1–12.
102. Ong J, Aggarwal A, Krieger D, ... KETA journal of, 2003 undefined. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Elsevier.
103. Phillip S, Jama BR, 2014. Serum ammonia level for the evaluation of hepatic encephalopathy. Jamanetwork. 2014.
104. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci † Peter, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European. Wiley Online LibraryH Vilstrup, P Amodio, J Bajaj, J

- Cordoba, P Ferenci, KD Mullen, K Weissenborn, P Wong *Hepatology*, 2014. Wiley Online Library. 2014;60(2):715–35.
105. Cabral C, Practice DBN in C, 2011 undefined. Low-protein diets for hepatic encephalopathy debunked: let them eat steak. Wiley Online Library CM Cabral, DL Burns *Nutrition in Clinical Practice*, 2011. Wiley Online Library. 2011 Apr; 26(2):155–9.
 106. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2010 Mar 25;362(12):1071–81.
 107. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Journals*. 2001;33(2):464–70.
 108. Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med*. 2010 Feb;123(2):111–9.
 109. Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer*. 2017 Sep 1;48(3):238–40.
 110. Bruix J, *Hepatology* MS, 2005. Management of hepatocellular carcinoma. Wiley Online Library J Bruix, M Sherman *Hepatology*, 2005. Wiley Online Library. 2005 Nov;42(5):1208–36.
 111. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased Survival of Cirrhotic Patients with a Hepatocellular Carcinoma Detected during Surveillance. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1005–14.
 112. Moore FD, Smith LL, Burnap TK, Dallenbach FD, Dammin GJ, Gruber UF, et al. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transplant Bull*. 1959;6(1):103–7.
 113. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968;168(3):392–415.
 114. Mahmud N. Selection for Liver Transplantation: Indications and Evaluation. *Curr Hepatol Rep*. 2020 Sep 1;19(3):203–12.

115. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Wiley Online Library* AM Larson, J Polson, RJ Fontana, TJ Davern, E Lalani, LS Hynan, JS Reisch, FV Schiødt *Hepatology*, 2005. *Wiley Online Library*. 2005 Dec;42(6):1364–72.
116. O’Grady J, Alexander G, Hayllar K, Gastroenterology RW, 1989. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Elsevier* JG O’Grady, GJM Alexander, KM Hayllar, R Williams *Gastroenterology*, 1989. *Elsevier*.
117. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan 1;44(1):217–31.
118. Longheval G, Vereerstraeten P, Thiry P, Delhay M, Le Moine O, Devière J, et al. Predictive models of short-and long-term survival in patients with nonbiliary cirrhosis. *Elsevier*. 2003 Mar 1;9(3):260–7.
119. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Int J Hepatol*. 2011 Jan 1;2011(1):121862.
120. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001; 33(5):1080–6.
121. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg*. 2007 Sep; 246(3):502–9.
122. Farley DR WAND editors. “Natural history” of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clinic Proceedings*. *Elsevier*. 1995.
123. Robles R, Figueras J, Turrión V, ... CMA of, 2004. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *journals.lww.com* R Robles, J Figueras, VS Turrión, C Margarit, A Moya, E Varo, J Calleja, A Valdivieso *Annals of surgery*, 2004. *Journals*.

124. Rosen C, Heimbach J, International GGT, 2010 undefined. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. Wiley Online LibraryCB Rosen, JK Heimbach, GJ GoresTransplant International, 2010. Wiley Online Library. 2010;23(7):692–7.
125. Moini M, Mistry P, organ MSC opinion in, 2010 undefined. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. journals.lww.comM Moini, P Mistry, ML SchilskyCurrent opinion in organ transplantation, 2010. Journals.
126. Murad SD, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 4;151(3):167–75.
127. Klein AS. Management of Budd-Chiari syndrome. *Liver Transplantation.* 2006 Nov 1;12(S2):S23–8.
128. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RAF. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Wiley Online LibraryMJ Krowka, DJ Plevak, JY Findlay, CB Rosen, RH Wiesner, RAF KromLiver transplantation, 2000. Wiley Online Library. 2000;6(4):443–50.
129. VanWagner L, Harinstein M, ... JRAJ of, 2018 undefined. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: an evaluation of the evidence and consensus. Elsevier.
130. Puri P, Malik S. Liver Transplantation: Contraindication and Ineligibility. *J Clin Exp Hepatol.* 2023 Nov 1;13(6):1116–29.
131. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C, Han H, Therapondos G, Fix OK, et al. Predicting Low Risk for Sustained Alcohol Use After Early Liver Transplant for Acute Alcoholic Hepatitis: The Sustained Alcohol Use Post–Liver Transplant Score. *Hepatology.* 2019 Apr 1;69(4):1477–87.
132. Kwon J, Yoon Y, Song G, Kim K, ... DMAJ of, 2017 undefined. Living donor liver transplantation for patients older than age 70 years: a single-center experience. Elsevier.

133. Lai J, Feng S, Terrault N, BLA journal of, 2014. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. Elsevier.
134. Galle P, Forner A, Llovet J, ... VMJ of, 2018. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Elsevier.
135. Dare AJ, Plank LD, Phillips ARJ, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. Wiley Online LibraryAJ Dare, LD Plank, ARJ Phillips, EJ Gane, B Harrison, D Orr, Y Jiang, ASJR BartlettLiver Transplantation, 2014. Wiley Online Library. 2014 Mar;20(3):281–90.
136. Samuel D, Weber R, PSJ of, 2008. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation. Journal of hepatology.
137. Plotkin JS, Michael Benitez R, Kuo PC, Njoku MJ, Ridge LA, Lim JW, et al. Dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk stratification in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Journals. 1998;4(4):253–7.
138. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. Liver Transplantation and Surgery. 1996;2(6):426–30.
139. Submitting standardized MELD/PELD exception scores - UNOS.
140. Arguedas M, Abrams G, Krowka M, Hepatology MF, 2003. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Elsevier. 2003 Jan 1;37(1):192–7.
141. Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. Clin Liver Dis. 2000 ;4(3):691–710.
142. Postoperative care: immediate. Liver MMT of the, 1995.
143. Mueller AR, Platz KP, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004 Oct 1;18(5):881–900.

144. Dodd GD, Memel DS, Zajko AB, Baron RL, Santaguida LA. Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. *Radiology*. 1994;192(3):657–61.
145. Pinna A, Smith C, Furukawa H, ... TS, 1996 undefined. Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis1. *journals.lww.comAD Pinna, CV Smith, H Furukawa, TE Starzl, JJ FungTransplantation*, 1996. *Journals*.
146. Nghiem H V., Tran K, Winter TC, Schmiedl UP, Althaus SJ, Patel NH, et al. Imaging of Complications in Liver Transplantation. *Radiographics*. 1996;16(4):825–39.
147. Osorio R, Freise C, Stock P, ... JL, 1993 undefined. Nonoperative management of biliary leaks after orthotopic liver transplantation. *journals.lww.comRW Osorio, CE Freise, PG Stock, JR Lake, JM Laberge, RL Gordon, EJ Ring, NL AscherTransplantation*, 1993. *Journals*.
148. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011 Nov 1;17(S3):S1–9.
149. Azhie A, Sheth P, Hammad A, Woo M, Bhat M. Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. *Liver Transpl*. 2021 Oct 1;27(10):1468–78.
150. López Lago AM, Fernández Villanueva J, García Acuña JM, Paz ES, Vizoso EF, Pérez EV. Evolution of Hepatorenal Syndrome After Orthotopic Liver Transplantation: Comparative Analysis With Patients Who Developed Acute Renal Failure in the Early Postoperative Period of Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Sep;39(7):2318–9.
151. Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001;7(11 Suppl 1):s22–6.
152. Bjørø K, Brandsæter B, Wiencke K, Bjørø T, Godang K, Bollerslev J, et al. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: A longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Mar 1;38(3):320–7.

153. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1174–8.
154. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: A major cause of late death. *Liver Transplantation*. 2001;7(11 SUPPL. 1):s109–18.
155. Deschênes M, Belle SH, Krom RAF, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Transplantation*. 1998 Aug 15;66(3):302–10.
156. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Dec 1;7(4):358–66.
157. Mazumder NR, Fontana RJ. MELD 3.0 in Advanced Chronic Liver Disease. *Annu Rev Med*. 2024 Jan 29;75(Volume 75, 2024):233–45.
158. Zhong W, Zhang F, Huang K, Zou Y, Liu Y. Development and Validation of a Nomogram Based on Noninvasive Liver Reserve and Fibrosis (PALBI and FIB-4) Model to Predict Posthepatectomy Liver Failure Grade B-C in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Oncol*. 2021 Jan 1; 2021(1):6665267.
159. Oikonomou T, Goulis I, Doumtsīs P, Tzoumari T, Akriviadis E, Cholongitas E. ALBI and PALBI Grades Are Associated with the Outcome of Patients with Stable Decompensated Cirrhosis. 2019;18(1):126–36.
160. Müller PC, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *International Journal of Surgery*. 2020 Oct 1;82:22–9.
161. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transplant International*. 2018 Dec 1;31(12):1293–317.

162. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States – ClinicalKey.
163. Olthoff KM, Smith AR, Abecassis M, Baker T, Emond JC, Berg CL, et al. Defining long-term outcomes with living donor liver transplantation in North America. *Ann Surg*. 2015 Sep 1;262(3):465–73.
164. Su F, Yu L, Berry K, Liou IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival Benefit. *Gastroenterology*. 2016 Feb 1;150(2):441-453.e6.
165. Sonny A, Kelly D, Hammel JP, Albeldawi M, Zein N, Cywinski JB. Predictors of poor outcome among older liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2015 Mar 1;29(3):197–203.
166. Wang R, Katz D, Lin HM, Ouyang Y, Gal J, Suresh S, et al. A Retrospective Study of the Role of Perioperative Serum Albumin and the Albumin–Bilirubin Grade in Predicting Post-Liver Transplant Length of Stay. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023 Mar 1;27(1):16–24.
167. Tai K, Kuramitsu K, Kido M, Tanaka M, Komatsu S, Awazu M, et al. Impact of Albumin-Bilirubin Score on Short- and Long-Term Survival After Living-Donor Liver Transplantation: A Retrospective Study. *Transplant Proc*. 2020 Apr 1;52(3):910–9.
168. Wannhoff A, Rauber C, Friedrich K, Rupp C, Stremmel W, Weiss KH, et al. Von Willebrand factor and alkaline phosphatase predict re-transplantation-free survival after the first liver transplantation. *United European Gastroenterol J*. 2017 Feb 1; 5(1):86–93.
169. Barbetta A, Aljehani M, Kim M, Tien C, Ahearn A, Schilperoort H, et al. Meta-analysis and meta-regression of outcomes for adult living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2021 Jul 1;21(7):2399–412.
170. Bernardi N, Chedid MF, Grezzana-Filho TJM, Chedid AD, Pinto MA, Leipnitz I, et al. Pre-transplant ALBI Grade 3 Is Associated with Increased

- Mortality After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci*. 2019 Jun 15;64(6):1695–704.
171. Brandão A, Fuchs SL, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, et al. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2009 Mar 1;23(2):220–7.
 172. Šumskienė J, Kupčinskas L. Prognostic factors for short and long-term survival in patients selected for liver transplantation. *JPM*, 2005.
 173. Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Tanaka E, Mochida S, Ueno Y, et al. Survival in patients with Child–Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan. *Hepatology Research*. 2017 Oct 1;47(11):1155–64.
 174. Selzner M, Kashfi A, Cattral MS, Selzner N, McGilvray ID, Greig PD, et al. Live donor liver transplantation in high meld score recipients. *Ann Surg*. 2010 Jan;251(1):153–7.
 175. Bhat M, Ghali P, Rollet-Kurhajec KC, Bhat A, Wong P, Deschenes M, et al. Serum fibrosis biomarkers predict death and graft loss in liver transplantation recipients. *Liver Transplantation*. 2015 Nov 1;21(11):1383–94.

