



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayhan ACAR

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayhan ACAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Necmiye HADİMİOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında fikirleriyle ufkumu açan, cesaretlendiren, dikkatimi ve ilgimi hep yüksekte tutan, bu süreçte desteğini ve güvenini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Necmiye HADİMİOĞLU Hocam'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman sevgi, şefkat ve anlayış gösteren değerli hocalarım en başta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI ve şahsında tüm hocalarıma,

Asistanlığım boyunca sorumluluğu, bilgiyi, mutluluğu ve üzüntüyü paylaştığım, beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, hayatım boyunca da hep "iyi ki" olarak anacağım değerli asistan arkadaşlarıma,

Bizim için canla başla çalışan, kliniğimizin çok değerli sekreterleri Saime ÖZCAN'a, bölüme başladığım ilk günden beri desteğini esirgemeyen Elif ONAT DİKMEN'e,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi ve Algoloji Kliniğinde desteklerini esirgemeyen yan dal uzmanlarımıza, iş birliği içinde çalıştığım tüm anestezi teknikerlerine, hemşirelere, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına,

Bilgi ve tecrübesi ile anesteziyi bana sevdiren ve tercih etmemde ıssık olan canım ablam Dr. Fevziye BULCA KARADEM'e ve kıymetli eşi Dr. Kadir Burhan KARADEM'e,

Hep arkamda olduğunu bildiğim ve varlığıyla güç bulduğum canım abim Osman ACAR'a,

Yaşamımın her döneminde desteğini, sevgi ve ilgisini benden hiç esirgemeyen, bugüne kadarki eğitim ve öğretim sürecimde sonsuz sabır gösterip

bu günlere gelmemi sağlayan rahmetli annem Keziban ACAR ve babam Ahmet ACAR'a,

Tanıdığım ilk günden beri hayatıma anlam katan, varlığıyla güç veren, her daim elimi tutan, hayatımda olmasından dolayı kendimi şanslı saydığım, sevgisini ve desteğini her daim hissettiren, bana güvenen, asistanlık ve tez yazım sürecimde beni motive eden ve yönlendiren sevgili eşim Dr. Aysima BULCA ACAR'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Organ Naklinin Tarihsel Gelişimi	4
2.2. Karaciğer Anatomisi.....	5
2.3. Karaciğer Yetmezliği ve Nakil Endikasyonları.....	6
2.3.1. Akut karaciğer yetmezliği	6
2.3.2. Kronik karaciğer hastalığı.....	7
2.4. Karaciğer Yetmezliğinin Sistemler Üzerine Etkileri.....	8
2.4.1. Kardiyak Sistem Üzerine Etkiler	8
2.4.2. Renal Sistem Üzerine Etkiler.....	10
2.4.3. Nörolojik Sistem Üzerine Etkiler.....	11
2.4.4. Pulmoner Sistem Üzerine Etkiler.....	12
2.4.5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler.....	15
2.5. Karaciğer Nakli.....	18
2.5.1. Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları	18
2.6. Karaciğer Transplantasyonunun Perioperatif ve Postoperatif Yoğun Bakım Yönetimi	19
2.6.1. Preoperatif Değerlendirme.....	19
2.6.2. Kardiyovasküler Sistem Değerlendirmesi	23
2.6.3. Pulmoner Sistem Değerlendirmesi	24
2.6.4. Renal Sistem Değerlendirmesi.....	25

2.6.5. Gastrointestinal Sistem Değerlendirmesi.....	26
2.6.6. Hematolojik Sistem Değerlendirmesi	27
2.7. Karaciğer Naklinde Perioperatif Bakım Önerileri.....	28
2.8. Postoperatif Komplikasyonlar	33
2.8.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar ve Hemodinami Yönetimi	33
2.8.2. Pulmoner Komplikasyonlar ve Pulmoner Yönetim.....	34
2.8.3. Renal Komplikasyonlar ve Yönetimi.....	36
2.8.4. Nörolojik Komplikasyonlar	37
2.9. Post-reperfüzyon sendromu	38
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi.....	39
3.2. Veri Analizi	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR	80
7. ÖZET.....	81
8. ABSTRACT	84
9. KAYNAKLAR	87
10. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

Ek-1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Ek-2 Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu Onayı ... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut böbrek hasarı
ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
AF	: Atriyal fibrilasyon
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
AKG	: Arteriyel kan gazı
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
AV	: Arteriyovenöz
CHILD	: Child Turcotte-Pugh sınıflaması
DM	: Diyabetes mellitus
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği
EF	: Ejeksiyon fraksiyonunda
ELITA	: Avrupa Karaciğer ve Bağırsak Nakli Derneği
ELTR	: Avrupa Karaciğer Transplantasyonu Kayıt Sistemi
ERAS	: Enhanced Recovery After Surgery (Cerrahi Sonrası İyileşmeyi Hızlandırma)
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HE	: Hepatik ensefalopati
HPS	: Hepatopulmoner sendrom
HRS	: Hepatorenal sendrom
HT	: Hipertansiyon
HVPG	: Hepatik venöz basınç gradienti
IPVD	: İntrapulmoner vasküler dilatasyonlar
KAH	: Koroner arter hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KN	: Karaciğer nakli
MELD	: Model for Endstage Liver Disease

Na	: Sodyum
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NO	: Nitrik oksit
OAB	: Ortalama arter basıncı
OKN	: Ortotopik karaciğer nakli
PAB	: Pulmoner arter basıncının
PCWP	: Pulmoner kapiller kama basıncı
PH	: portal hipertansiyonun
POPH	: Portopulmoner hipertansiyon
PRS	: Post-reperfüzyon sendromunu
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
SDKH	: Son dönem karaciğer hastalığı
SVD	: Sistemik vasküler direnç
TAP	: Transversus abdominis plan
TEA	: Torasik epidural analjezi
TÖE	: Transözefageal ekokardiyografi
TRALI	: Transfusion related acute lung injury (Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı)
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
UNOS	: United Network of Organ Sharing (Birleşmiş Organ Paylaşım Ağı)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. 2019 Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu'nda güncellenen sirotik kardiyomiyopati tanı kriterleri (41).....	9
Tablo 2.2. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu özofagus varis sınıflaması (56)	17
Tablo 2.3. MELD skorlaması ve mortalite ilişkisi (53)	21
Tablo 2.4. Child-pugh sınıflaması ve mortalite ilişkisi (53)	22
Tablo 2.5. Karaciğer transplant alıcıları için değerlendirmeler (36,75).....	28
Tablo 2.6. ERAS önerileri (77)	29
Tablo 4.1. Katılımcıların genel özellikleri	42
Tablo 4.2. Hastaların operasyon öncesi dönemde akut böbrek hasarı durumu	43
Tablo 4.3. Nakile neden olan etiyoloji	44
Tablo 4.4. Donör bilgileri.....	44
Tablo 4.5. Hastaların Child-Pugh, MELD, MELD-Na ve ASA skorları	44
Tablo 4.6. Hastaların nakil öncesi klinik özellikleri.....	45
Tablo 4.7. İntraoperatif kan ürünü verilme durumu	45
Tablo 4.8. Hastaların operasyon sonrasındaki klinik süreçleri.....	46
Tablo 4.9. COVID-19 ile enfekte hastaların enfeksiyon durumu ve enfeksiyon süreci	46
Tablo 4.10. COVID-19 ile enfekte hastaların genel özellikleri.....	47
Tablo 4.11. Hastalarda görülen postoperatif komplikasyonlar	48
Tablo 4.12. Hastaların postoperatif ABH durumlarına ilişkin özellikler	48
Tablo 4.13. Hastaların preoperatif bazal kreatinin değeri	49

Tablo 4.14. Postoperatif 1 ay içindeki en yüksek kreatinin ve en düşük GFH değerleri.....	49
Tablo 4.15. Operasyon sonrası dönemde aritmi görülen hastalarda aritmi tipleri	49
Tablo 4.16. Hastaların rejeksiyon durumu	49
Tablo 4.17. Hastaların mortalite durumu	49
Tablo 4.18. Nakil zamanına göre COVID-19 ile enfekte hasta özellikleri	51
Tablo 4.19. COVID-19 ile enfekte hastaların enfeksiyon ilişkili klinik seyri ve nakil süreci sonundaki genel mortalite durumu	52
Tablo 4.20. Nakil zamanına göre rejeksiyon ve mortalite.....	52
Tablo 4.21. Rejeksiyon durumuna göre bazı değişkenler	53
Tablo 4.22. Hastaların mortalite durumuna göre bazı değişkenler	55
Tablo 4.23. Nakil süreci mortalite ile sonuçlanan hastaların genel özellikleri	56
Tablo 4.24. Rejeksiyon görülen hastaların genel özellikleri	57
Tablo 4.25. Nakil zamanına göre postoperatif komplikasyonlar	58
Tablo 4.26. Hastaların nakil zamanına göre hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri.....	58
Tablo 4.27. Postoperatif komplikasyonlara göre mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı.....	59
Tablo 4.28. Post-reperfüzyon sendromu varlığına göre akut böbrek hastalığı.....	61
Tablo 4.29. Operasyon süresi ile postoperatif CRP düzeyi ve mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı ilişkisi	61
Tablo 4.30. Sepsis varlığına göre operasyon süresi, intraoperatif eritrosit ve intraoperatif TDP verilme durumu	62
Tablo 4.31. Preoperatif BUN, Preoperatif Kreatin ve Preoperatif GFH düzeyleri ile ilk ABH görülme zamanı ve en yüksek kreatinin düzeyi zamanı zamanı arasındaki ilişki.....	63

Tablo 4.32. Postoperatif akut böbrek hasarı varlığına göre preoperatif BUN, preoperatif kreatinin, preoperatif GFH düzeyleri.....	64
Tablo 4.33. Varis durumuna göre preoperatif albümin konsantrasyonu, intraoperatif verilen albümin miktarı, preoperatif son 6 ayda akut böbrek hasarı öyküsü ve operasyon sonrası akut böbrek hasarı gelişme durumu	65
Tablo 4.34. Varis kanama öyküsüne göre preoperatif albümin düzeyi ve intraoperatif verilen albümin miktarı	66
Tablo 4.35. Asit varlığına göre preoperatif albümin düzeyi ve intraoperatif albümin verilme miktarı ile preoperatif dönemdeki akut böbrek hasarı ve postoperatif dönemde akut böbrek hasarı durumu.....	67
Tablo 4.36. İntraoperatif kan ürünü verilme ile operasyon sonrasında akut böbrek hasarı gelişme ilişkisi	69
Tablo 4.37. Akut böbrek hasarı derecesine göre verilen intraoperatif kan ürünü miktarı	70
Tablo 4.38. Akut böbrek hasarı görülme zamanına göre intraoperatif verilen kan ürünü miktarı	71
Tablo 4.39. Pulmoner komplikasyon görülme durumuna göre intraoperatif kan ürünü verilme durumu	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Karaciğerin subsegmental anatomisi (27)	6
Şekil 2.2. Karaciğer yetmezliğinin sistemler üzerine etkisi (35,36) ABH: Akut böbrek hasarı	8
Şekil 2.3. Hepatopulmoner sendrom teşhis kriterleri (47).....	13
Şekil 2.4. Portal-sistemik kollateraller (56)	16
Şekil 2.5. KDIGO kriterleri (88).....	36

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1. Nakil durumu.....	43
Grafik 4.2. Nakil zamanına göre COVID-19 pozitiflik tarihi.....	51
Grafik 4.3. Nakil zamanına göre mortalite zamanı.....	53
Grafik 4.4. Rejeksiyon durumuna göre VKİ.....	54
Grafik 4.5. Nakil zamanına göre hastanede yatış süresi	59
Grafik 4.6. Postoperatif komplikasyonlara göre mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı.....	60
Grafik 4.7. Sepsis varlığına göre intraoperatif eritrosit ve intraoperatif TDP verilme durumu	62
Grafik 4.8. Preoperatif BUN değeri ile en yüksek kreatinin düzeyi zamanı arasındaki ilişki	63
Grafik 4.9. Asit varlığına göre preoperatif albümin düzeyi ve verilen intraoperatif albümin miktarı	68
Grafik 4.10. Akut böbrek hasarına göre bazı intraoperatif kan ürünü verme durumları	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organ nakli (transplantasyon), birçok akut ve kronik organ hastalığı zemininde gelişebilen organ yetmezliği durumunda uygulanan rutin, geçerli ve ileri bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte ve hem hastalar için yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi hem de kamu sağlık harcamaları açısından en iyi alternatif olmaya devam etmektedir.

Transplantasyon ifadesi doku ya da organların aktarılması işlemi olarak tanımlanmakta ve yetersiz organın çıkarılarak yerine sağlam organın konması organ naklinin temelini oluşturmaktadır (1).

Organ nakillerinde verici canlı ya da kadavra olabilir. Gelişmiş ülkelerde organ vericilerinin %80'i kadavra, % 20'si canlı kaynaklı iken ülkemizde bu oran tam tersi olsa da kadavradan organ nakli sayısı da gün geçtikçe artmaktadır (2,3).

Günümüzde ortotopik karaciğer nakli (OKN), son dönem karaciğer hastalığı (SDKH) olan hastalarda tek kesin tedavi olarak kabul edilmekte ve Birleşmiş Organ Paylaşım Ağı (UNOS), OKN uygulanan hastaların bir yıllık ve beş yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %85 ve %75 olarak belirtmektedir (4,5).

Son dönemlerde yeni immünsüpresif ilaçların tedaviye eklenmesi ve cerrahi deneyimin artması ile OKN sonrası sağkalım oranlarında belirgin artış görülse de donör organda önceden var olan hastalık ve cerrahi sırasında gelişen teknik komplikasyonlar halen ilk yıl içinde erken greft yetmezliğine bağlı en sık mortalite nedenlerindendir (6,7). Sağkalımı etkileyen bir diğer önemli sorun ise enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar karaciğer nakli (KN) alıcılarında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden olup hastaların 2/3'ünden fazlasında nakilden sonraki ilk yılda enfeksiyon görüldüğü ve enfeksiyonların sitokinlerin salıverilmesine bağlı allogreft yaralanması, fırsatçı süper enfeksiyon ve malignite gibi olumsuz etkilere neden olarak OKN yapılan hastaların 1/3'ünde mortaliteye neden olduğu ifade edilmektedir (4).

Son yıllarda hayatımıza giren SARS-CoV2 virüsüne bağlı gelişen COVID-19 enfeksiyonu da nakil hastalarının sürecinde önem arz eden durumlardandır.

Nakil hastalarının hayat boyu immünespresif tedavi alınıyor olması bu grupta COVID-19 enfeksiyonu ve seyri üzerinde durulması gerekliliğini doğurmaktadır.

Daha önceden bilinen koronavirüsler grubunda yer alan MERS-CoV ve SARS-CoV virüslerine göre COVID-19'un daha erken bir viral replikasyon aşamasına sahip olduğu, sitotoksik T hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonu sonucunda sitokin fırtınasına neden olduğu belirtilmektedir (8,9).

Nakil alıcılarında Kalsinörin gibi sık kullanılan immünmodölatör ajanların bu zararlı bağışıklık tepkisini iyileştirebileceği yönünde görüşler olsa da viral yükte artışa ve hastalığın iyileşmesinde gecikmeye yol açabileceği yönünde fikirler de vardır (10).

COVID-19'un karaciğeri nasıl etkilediğinin patofizyolojik mekanizmaları halen net olarak bilinmemektedir. SARS CoV-2'nin konakçı hücreye füzyonu aşamasında doğrudan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün rol oynadığı ve karaciğer sitomembranları ile safra kanallarında ACE2'nin aşırı ekspresyonu nedeniyle hem hepatositlerde hem de kolanjiyositlerde karaciğer hasarına neden olduğu bildirilmiştir (11).

Ek olarak siroz, hepatobiliyer maligniteler gibi kronik karaciğer hastalıkları olan karaciğer transplantasyonu adayları ve karaciğer transplantasyonundan sonra bağışıklığı baskılanmış bireylerde enfeksiyon riskinin artış göstereceğini öngören ve bunun da klinikte mortalite artışı olarak karşımıza çıkacağını belirten görüşler de vardır (12).

Bu durumlar immünespresyon durumunun viral yükün artmasına ve iyileşmenin gecikmesine neden olabileceğini desteklemektedir. Bu kısıtlı görüş ve sonuçlar göstermektedir ki immünesprese kişilerde COVID-19 enfeksiyon seyri ve COVID-19'a bağlı pandemi durumunun nakil hastalarına yansması tartışmalı bir konudur.

Bu tez çalışmasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Birimi'nde pandemi dönemini de kapsayan 2018-2021 yılları arasında KN yapılan hastalarının nakil etiyolojileri, nakil öncesi ve sonrası dönemdeki klinik

özellikleri, nakil sonrası komplikasyon, rejeksiyon ve mortalite durumlarının incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Organ Naklinin Tarihsel Gelişimi

Organ naklinin tarihsel gelişimine bakıldığında Yunan mitolojisinde, Hristiyanlığın ilk devirlerine ait dini hikayelerde ve Orta Çağ halk masallarında hayvandan insana ya da insandan insana organ nakillerinden söz edildiği belirtilmektedir (13). Milattan sonra 3. yüzyılda yaşayan ve cerrahların azizleri olarak bilinen hekim ikiz kardeşler Cosmos ve Damien'in yeni ölmüş Etiyopyalı bir gladyatörün bacağına, savaşta bacağı gangren olan bir askere naklettikleri ve bu olayın “siyah bacak mucizesi” olarak bilindiği ifade edilmektedir (14,15).

Nakil işlemi dünyada ilk defa deneysel olarak ise 1900'li yılların başlarında yapılmış olup hekimler İkinci Dünya Savaşı'nda ciddi yaralar alan askerlerin yaralarını daha hızlı iyileştirmek için deri nakilleri gerçekleştirmiştir. Modern anlamda ilk nakil ise 1933'te Voronoy tarafından Rusya'da kadavradan böbrek nakli olarak gerçekleştirilmiştir (16).

Canlı insandan ilk böbrek nakli 1947'de Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yer alan Boston'da gerçekleştirilmiş, ancak başarılı olunamamıştır. Boston'da 1954 yılında böbrek yetmezliği olan hastaya tek yumurta ikizinden, Dr. Joseph Murray yönetiminde böbrek nakli yapılmış ve bu nakil ilk başarılı böbrek nakli olarak kayıtlara geçerek Murray'a 1990 yılında tıp alanında Nobel ödülü getirmiştir (17).

Ülkemiz Türkiye'de ise ilk kez canlı vericiden böbrek nakli anneden alınan böbreğin 12 yaşındaki bir çocuğa nakledilmesi ile 1975 yılında Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirilmiş, izleyen yıllarda organ naklinin gelişimi evrensel boyutta ilerlemiş ve ülkemizde de çok sayıda doku ve organ nakli başarıyla yapılır hale gelmiştir. Ülkemizde organ naklini başarı ile yöneten kurumlardan olan Akdeniz Üniversitesi'nde 2010 yılında ilk çift önkol nakli, 2012 yılında ilk yüz nakli ve dünyada ilk olarak 2011 yılında uterus nakli gerçekleştirilmiştir (18,19).

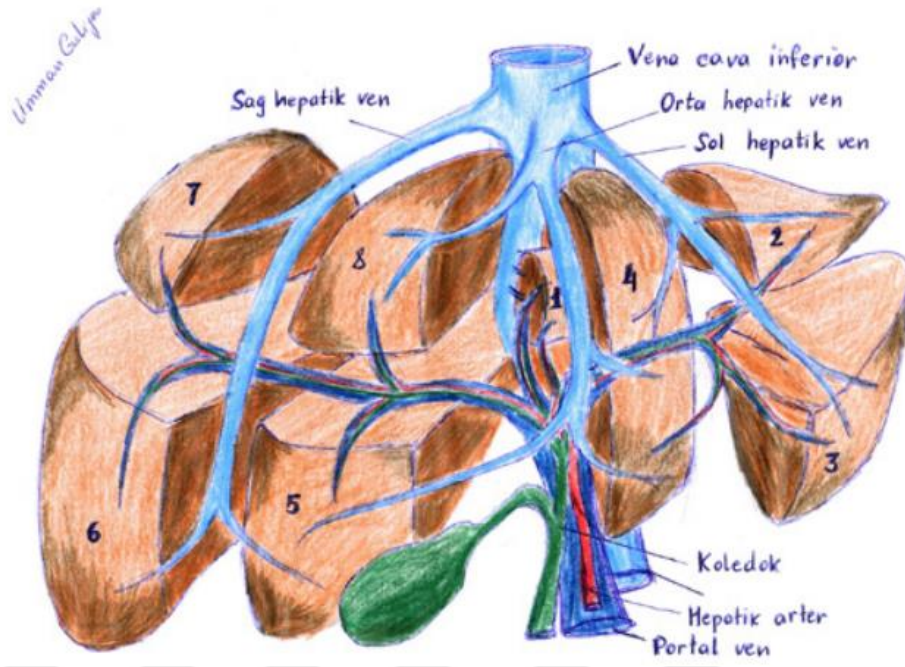
Karaciğer özelinde değerlendirme yapılacak olursa dünyada ilk başarılı KN, 1963'te Thomas Starzl tarafından yapılırken Türkiye'de ise 9 Aralık 1988 tarihinde Mehmet Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (20).

Avrupa Karaciğer Transplantasyonu Kayıt Sistemi (ELTR) 2018 veri raporuna göre Avrupa'da 2016 yılına kadar 146.762 KN yapılmıştır (21).

Ülkemiz Türkiye'de ise KN sayısında istikrarlı bir artış gözlenmiş olup 2018'de 1.150 canlı donör ile KN yapılmışken bu sayı 2019'da 1.776'ya ulaşmıştır ki bu sayının %80.3'ü canlı vericili nakil olarak belirtilmiştir (22).

2.2. Karaciğer Anatomisi

İnsan vücudunda yer alan en büyük parankimal organ ve en büyük bez olma özelliği taşıyan karaciğer; sağ 7. kostadan 11. kostaya kadar uzanan karın boşluğunun sağ üst tarafında, diyafragmanın hemen altında, mide ve bağırsakların üstünde yer alır. Yetişkin bir insandaki ağırlığı yaklaşık olarak 1400-1700 g olup üç yüzü mevcuttur. Başlangıçta her tarafı peritonla örtülü olan karaciğer, gelişirken arka üst kısmı peritonsuz hale gelir ve bu yüzey aracılığı ile karın arka duvarı ve diafragmaya sıkıca yapışır. Bu mekanizma gittikçe büyüyen karaciğerin tutunmasında rol oynar. Glisson kapsülü adı verilen periton ile kaplı üst yüz, facies diafragmatica olarak adlandırılır ve diafragma alt yüzü ile komşudur. Diafragmaya bağlı olmadığı için serbest olan alt yüz ligamentum falsiforme hepatis ile lobus hepatis dexter ve sinister olmak üzere iki parçaya ayrılır ve alt yüzünde vena porta, arteria hepatica propria, safra yolları, sinirler ve lenfatik yapıları içeren porta hepatis yer almaktadır. Arka yüz ise peritonsuz olup fibröz bir bağ dokusu ile diafragmaya tutunur. Karaciğer medialde mide, duodenum ve transvers kolon, lateralde adrenal gland, inferiorde kolonun hepatik fleksura kısmı, posteriorda sağ böbrek ile komşuluk yapmaktadır. Erişkinde sağ üst kadranın büyük bir kısmını dolduran karaciğerin uzunluğu 25-30 cm, sağ tarafı ön arka yüzde 14-16 cm, yüksekliği ise yaklaşık 8 cm kadardır (23-26).



Şekil 2.1. Karaciğerin subsegmental anatomisi (27)

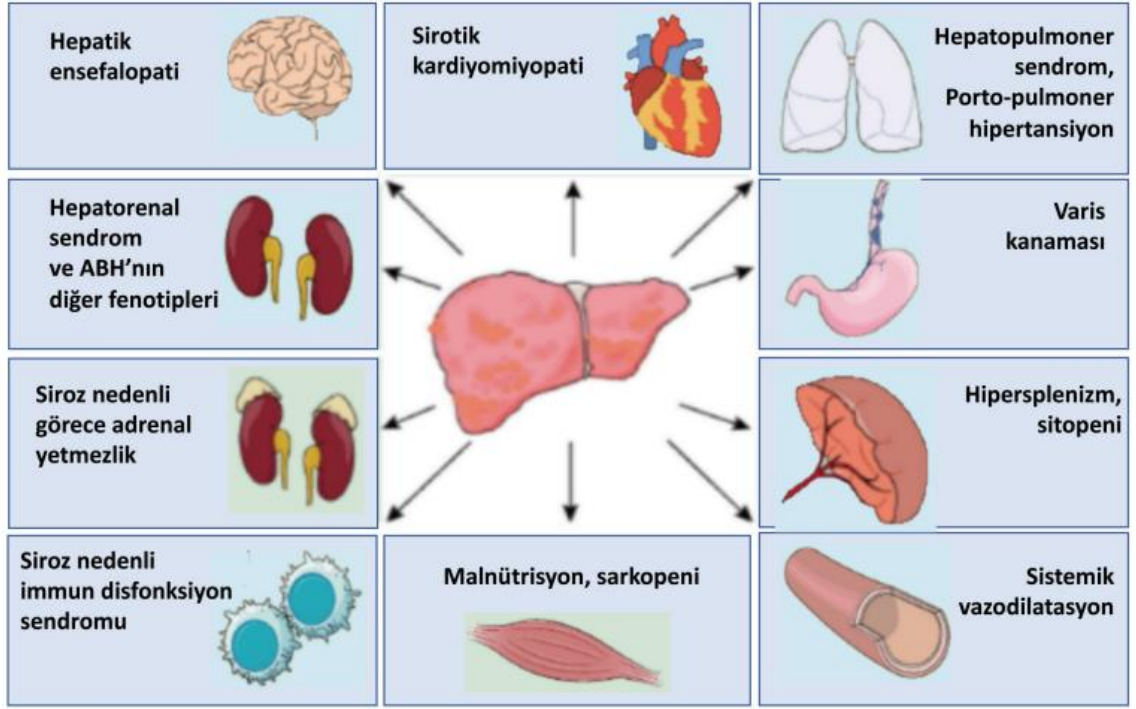
2.3. Karaciğer Yetmezliği ve Nakil Endikasyonları

Akut karaciğer yetmezliği ve son dönem karaciğer yetmezliğine sebep olan durumlar sonucunda KN gerekliliği doğabilmektedir. Bu iki durum birbirinden hastalığın ortaya çıkışından yetmezliğin geliştiği döneme kadar geçen süre ile ayrılmaktadır.

2.3.1. Akut karaciğer yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği karaciğer hastalığı olmayan kişide ilk klinik semptomdan sonraki sekiz hafta içerisinde sarılık, koagülopati ve hepatik ensefalopati gelişmesiyle karakterizedir (28).

Daha önce altta yatan herhangi bir hastalık olmayan kişilerde ilaç intoksikasyonları, Hepatit B, Hepatit A, Hepatit D, Hepatit E, Hepatit C virüsleri ile Sitomegalovirüs, Epstein-Barr Virüsü, Herpes Simpleks Virüsü, Adenovirüsler gibi nedenlere bağlı olarak akut karaciğer yetmezliği ve buna bağlı nakil ihtiyacı gelişebilir (29).



Şekil 2.2. Karaciğer yetmezliğinin sistemler üzerine etkisi (35,36) ABH: Akut böbrek hasarı

2.4. Karaciğer Yetmezliğinin Sistemler Üzerine Etkileri

2.4.1. Kardiyak Sistem Üzerine Etkiler

2.4.1.1. Sirotik kardiyomiyopati

Sirotik kardiyomiyopati daha önceden kalp hastalığı olmayan sirozlu hastalarda gelişen bir kalp fonksiyon bozukluğu sendromudur ve sirozlu hastaların %50'sinde sirotik kardiyomiyopati görülür (37,38). Patofizyolojisi, karaciğer sirozunun altta yatan etiyolojisinden bağımsızdır ve kardiyak beta-adrenerjik reseptörlerde down regülasyon durumu, kalsiyum kanal disfonksiyonu, nitrik oksidin (NO) vazodepresan etkileri ve karbonmonoksitle artan endokannabinoidleri (anandamid) ve miyosit apoptozunu içermektedir (38,39).

Kardiyak disfonksiyon, zayıflamış sistolik ve diyastolik kasılma yanıtlarını, uzamış QT aralığı dahil elektrofizyolojik repolarizasyon

değişikliklerini ve kalp odalarının genişlemesini ve miyokardiyal kütle değişikliğini içerir (37).

Sistolik kalp disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonunda (EF) azalma (<%55) ve diyastol sonu ventrikül hacminde bir genişleme olarak tanımlanırken, diyastolik disfonksiyon miyokardın bozulmuş gevşemesinin, ventriküler doluşa karşı artan dirence sekonder ventriküllerin dolum basıncında artışa neden olması anlamına gelmektedir (38).

İlk olarak 2005 yılında Kanada'nın Montreal kentinde düzenlenen Dünya Gastroenteroloji Konferansı'nda diyastolik işlev bozukluğu, sistolik işlev bozukluğu veya strese karşı bozulmuş sistolik yanıt ve altta yatan birincil kalp hastalığı yokluğunda elektrofizyolojik yanıtlardaki anormallikler ile karakterize kardiyak işlev bozukluğu olarak tanımlanan sirotik kardiyopatinin tanı kriterleri 2019 yılında Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu'nda güncellenmiştir (Tablo 2.1) (38,40,41).

Tablo 2.1. 2019 Sirotik Kardiyomiyopati Konsorsiyumu'nda güncellenen sirotik kardiyomiyopati tanı kriterleri (41)

Sistolik disfonksiyon (aşağıdakilerden en az biri)	İleri düzey diyastolik disfonksiyon (aşağıdakilerden en az üçü)	İleri Doğrulama Gerektiren Gelecekteki Araştırma Alanları
- Sol ventrikül EF $\leq$ %50 - Mutlak GLS <%18 ya da >%22	- Septal e' velocity < 7 cm/sn - E/e' oranı $\geq$ 15 - LAVI > 34 mL/m² - TR hızı > 2.8 m/sn	Anormal kronotropik ya da inotropik yanıt
		EKG değişiklikleri
		Elektromekanik disosiasyon
		Miyokardiyal kütle değişiklikleri
		Serum biyomarkerları
		Kardiyak dilatasyon
		KMRG

Sol ventrikülün fonksiyonunun global olarak yansıtılması global strain olarak isimlendirilir. GLS: Global longitudinal strain, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, E/e' oranı: Sol ventrikül doluş basıncının değerlendirilmesinde en önemli değişkenlerden birisi transmitral akım E velositesinin, mitral anulus Ea velositesine oranı, LAVI: Sol arteriyel volüm indeksi, TR: Triküspid regürjitasyon, KMRG: Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme

Sirotik hastalarda vazopressin, dobutamin gibi vazokonstriktörlerin kullanımı kalpte diyastol sonu basınç ve hacim artışına neden olabilir, EF'yi

azaltabilir ve kardiyak disfonksiyon durumunu hızlandırabilir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon derecesi ise daha yüksek Model for Endstage Liver Disease (MELD) skoru, sirozun evresi, yaşam kalitesinde bozulma, hepatorenal sendrom (HRS), refrakter asit ile ilişkili ancak sağkalım ile ters ilişkilidir (38).

Son dönem siroz hastalarındaki belirgin periferik vazodilatasyon nedeni ile, sirozlu hastalarda kardiyak anormallikler genellikle subklinik ve dikkatlerden kaçır. Kalbi aşırı sempatik sistem uyarısından korumak için beta blokerler kullanılabilir de spesifik bir tedavisi yoktur (37).

2.4.2. Renal Sistem Üzerine Etkiler

2.4.2.1. Hepatorenal sendrom

İlerlemiş sirozu ve asidi olan hastalarda sık görülen bir komplikasyon olan HRS böbrek parankiminde önemli histolojik değişiklikler olmaksızın renal vazokonstriksiyon ile ilişkili gelişen akut böbrek hasarı (ABH) durumudur. Yoğun renal vazokonstriksiyon renal perfüzyonun ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH) belirgin olarak düşmesine yol açar. Renal arter tonusundaki yoğun artış ve renal korteks iskemisine neden olan bu durumun splanknik vasküler dilatasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve NO, endotoksinler, nörohormonal değişiklikler, bakteriyel enfeksiyon, yüksek serum bilirubinleri ve safra asitleri HRS gelişimine katkı sağlayan faktörler olarak belirtilmektedir (42,43).

Klinik olarak tip I ve tip II olarak alt gruplara ayrılır. Tip I HRS, hızlı ABH başlangıcı gösterir ve iki hafta içinde serum kreatinin düzeyinde iki kat artış ve/veya serum kreatinin düzeylerinin 2.5 mg/dl üzerinde olması ile karakterizedir. Tip I HRS hastalarının GFH genellikle 20 ml/dakika seviyesinin altındadır. Bu gruptaki hastaların çoğu ABH ortaya çıktıktan sonraki 8-10 hafta içinde hayatını kaybeder. Tip II HRS durumu ise daha yavaş ilerleyici bir seyir gösterir ve başlangıçta serum kreatinin seviyesi genellikle 2.5 mg/dl seviyesinin altındadır. Bu gruptaki hastaların medyan hayatta kalma süresi genellikle 180 günün üzerindedir (42,43).

Karaciğer veya kombine karaciğer ve böbrek nakli şu anda HRS için nihai tedavidir. Oktreotid, noradrenalin, enfeksiyon kontrolü, sistemik inflamatuvar yanıt önleme gibi yaklaşımlar HRS tedavi yönetiminde kullanılmaktadır (42).

2.4.3. Nörolojik Sistem Üzerine Etkiler

2.4.3.1. Hepatik ensefalopati

Karaciğer hastalığı olan bir hastada başka nedenlerle açıklanamayan tüm nörolojik ve psikolojik semptomları karşılayan genel bir tanımlamadır. Patogenezi halen tam olarak anlaşılamamış olan hepatik ensefalopati (HE), fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalarda serebral ödem ile ilişkili klinik bir durum olarak karşımıza çıkabilir. Kolon bakterileri ve mukozal enzimler, sindirilmiş proteini parçalayarak bağırsaktan amonyağı serbest bırakır. Amonyak karaciğerin portal dolaşımına girer ve üre döngüsü yoluyla üreye dönüştürülür. Karaciğer yetmezliği durumlarında amonyak birikir ve sistemik dolaşıma geçer. Hiperamonyemi, nöronal disfonksiyona yol açarak hepatik ensefalopatiye neden olur. Beyin ödemi, özellikle önceden karaciğer yetmezliği olmayan hastalarda, amonyak seviyelerinde hızlı bir artışla birlikte ortaya çıkabilir (44).

Bilişsel fonksiyonlardaki minimal değişiklikten komaya kadar uzanan geniş bir spekturuma sahiptir.

Etiyolojik nedene bağlı olarak 3 grupta sınıflandırılır:

1. Tip A: Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte görülür.
2. Tip B: Karaciğer yetmezliği olmaksızın portosistemik şant/bypassa bağlı ortaya çıkar.
3. Tip C: Karaciğer sirozlu hastalarda görülür.

Çoğu hastada geri döndürülebilse de sirozlu bir hastada tekrarlayan HE atakları hastalığın seyri ve hastanın yaşam süresi açısından kötü prognoza işaret eder ve sirozlu hastalarda şiddetli HE ilk yılda %50'den fazla mortalite düzeyi ile ilişkilidir (44,45).

2.4.4. Pulmoner Sistem Üzerine Etkiler

2.4.4.1. Hepatopulmoner sendrom

Hepatopulmoner sendrom (HPS) tanımlaması yönünde ilk adım 1894 yılında Dr. M. Fluckiger'in karaciğer sirozu ve ağır hematemezden ölen 37 yaşındaki hastasının otopsisinin yapılması ile atılmıştır. Otopsiyi yapan Profesör FD von Recklinghausen'in desteğiyle Dr. M. Fluckiger tarafından "Karaciğer hastalığı durumunda arteriyel kan neden oksijensizdir?" sorusu ele alınmış, 1977'de Kennedy ve Knutson tarafından "hepatopulmoner sendrom" tanımlaması ortaya atılmıştır (46).

Siroz ve portal hipertansiyonun (PH) doğal bir sonucu olarak vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengenin bozulması sistemik ve pulmoner dolaşımı etkileyebilmekte ve bozulmuş pulmoner vasküler dolaşım sonucu HPS durumu gelişmektedir. Sendrom, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, difüzyon kısıtlaması ve arteriyovenöz (AV) şantlarla sonuçlanan intrapulmoner vasküler dilatasyonlar (İPVD) ile karakterize olup, gaz değişiminde bozulmaya neden olur (47).

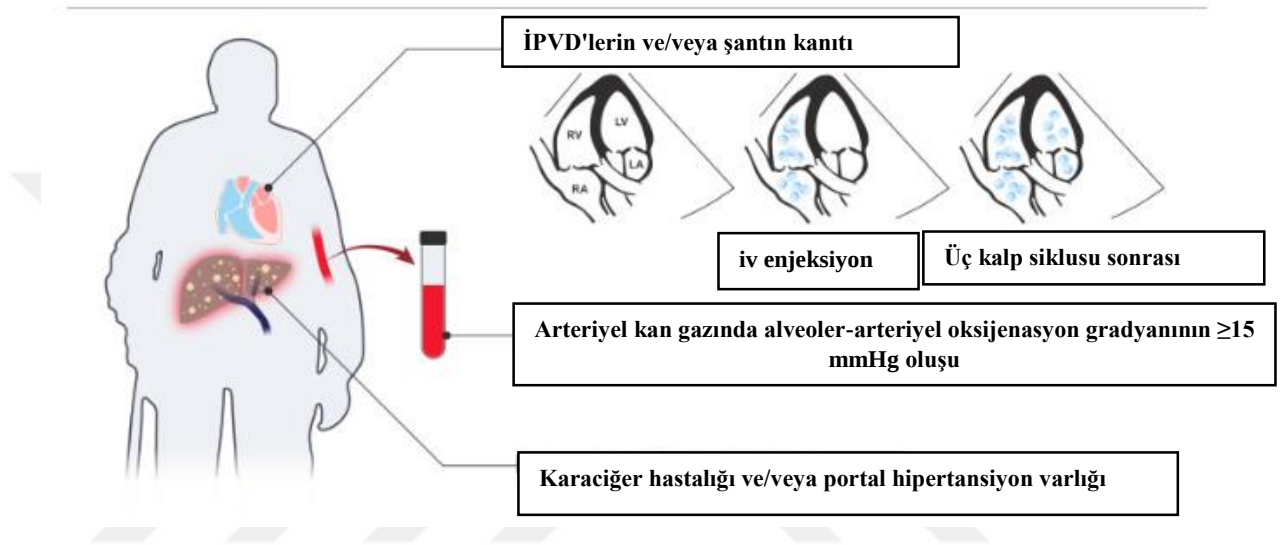
Pulmoner prekapiller ve kapiller damarların (15-100 µm çap) dilatasyonu ve dilate damarların sayısında mutlak bir artış olması HPS için karakteristiktir. Altta yatan patofizyoloji tam olarak kanıtlanamamakla birlikte, pulmoner kapiller damar tonusunun kaybı ve pulmoner vazokonstriktörlerin inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmekte ve artan NO üretiminin pulmoner vazodilatasyon için ana faktör olduğu belirtilmektedir (48,49).

HPS teşhisi için şu üç kriterin varlığı gerekir:

1. Karaciğer hastalığı ve/veya PH varlığı
2. İPVD'lerin ve/veya şantın kanıtı: Altın standart kontrastlı ekokardiyografi ile intravenöz ajite salin enjeksiyondan sonra sol kalpte mikro kabarcıkların 'gecikmiş' varlığının saptanmasıdır ve mikrokabarcıklar sağ

kalpte görüldükten üç veya daha fazla kardiyak siklus sonrasında sol kalpte görülür.

3. Oksijenasyon bozukluğu: Arteriyel kan gazı (AKG) analizi ile belirlenen alveoler-arteriyel oksijenasyon gradyanının ≥ 15 mmHg (veya ≥ 65 yaşında ise >20 mmHg) oluşu.



Şekil 2.3. Hepatopulmoner sendrom teşhis kriterleri (47)

HPS evrelendirilmesi ise oda havasındaki parsiyel oksijen basıncına göre yapılır. Buna göre (50):

Hafif: ≥ 80 mmHg

Orta: ≥ 60 mmHg ila < 80 mmHg

Ağır: ≥ 50 mmHg ila < 60 mmHg

Çok ağır: Oda havasında < 50 mmHg veya %100 oksijen solurken < 300 mmHg

Dispne, çomak parmak, siyanoz, spider nevüs belirtileri bulunan kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda HPS için tarama ve değerlendirme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Bu hasta grubunda kesin tedavi KN olmakla birlikte oksijen satürasyonu $< \%89$ veya parsiyel oksijen basıncı < 55 mmHg olan tüm

hastalara ek oksijen desteği sağlanması önerilmektedir. Ek olarak bir tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörü, anti-anjiyogenez ile vazodilatatör olan pentoksifilinin HPS'de oksijenasyon iyileşmesinde olumlu sonuçları olduğu, anjiyogenezi azaltabilen bir tirozin kinaz inhibitörü olan Sorafenibin hayvan deneylerinde alveoler-arteriyel oksijen gradyanını önemli ölçüde azalttığı belirtilmektedir (50).

2.4.4.2. Portopulmoner hipertansiyon

Portopulmoner hipertansiyon (POPH), PH'nin ciddi bir komplikasyonudur ve sirotik veya sirotik olmayan zeminde ortaya çıkabilir. Tanısı sağ kalp kateterizasyon ölçümlerine dayanır ve pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ≤ 15 mmHg iken ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) ≥ 25 mmHg olması durumudur. Ek olarak pulmoner vasküler dirençte artış görülür (> 240 din/sn/cm) (51).

Epidemiyolojik çalışmalarda karaciğer transplantasyonu adaylarının %4.5-%8.5'inde POPH görüldüğü belirtilmektedir. Tedavisiz hastalarda bir yıllık sağkalım tahmini %60 ile morbidite ve mortalite ile belirgin olarak ilişkilidir. Tedavi veya nakil olmadan beş yıllık sağkalım ise %14 olarak belirtilmektedir (52).

Mortalitenin nedeni olarak pulmoner arter akış bozukluğunun sağ kalp yetmezliğine ilerlemesi gösterilir ve POPH tedavisinin nihai amacı sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirmek olsa da acil hedef pulmoner arteriyel akışı eski haline getirmek olarak belirtilir. Karaciğer transplantasyonu POPH durumunun düzelmesine yol açabilse de ilerlemiş olgular güvenli ve başarılı nakli tehlikeye atabilir. Özellikle ortalama PAB 35 mmHg'yi aşan vakaların ölüm riskini arttığı bilinmekte ve bu nedenle medikal tedavi ile PAB'ı 35 mmHg'nin altına indirememesi durumunda KN uygulanması tartışmalı olmaya devam etmektedir (51). Bu hasta grubunda perioperatif dönemde milrinon ve magnezyum tedavilerinin uygulanabilir olduğu belirtilmektedir (53).

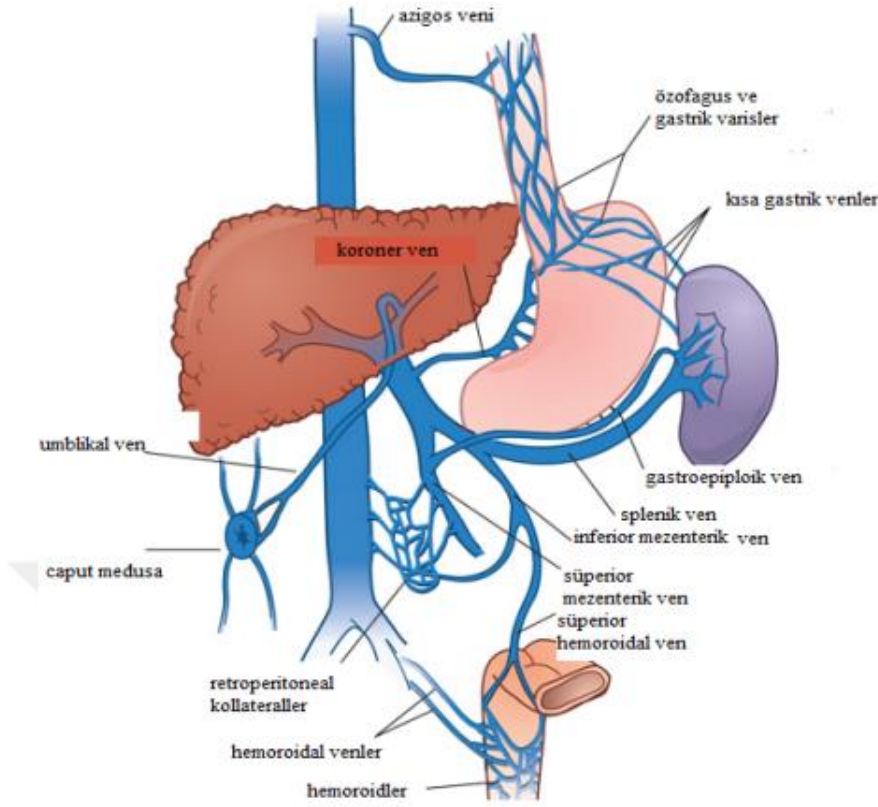
2.4.5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler

2.4.5.1. Portal Hipertansiyon

Portal venöz sistemdeki artan basıncın neden olduğu bir dizi klinik sendromdur ve yaygın kollateral dolaşımın oluşumuna yol açabilen kronik karaciğer hastalıklarının birincil sonuçlarından (54). İlerlemiş kronik karaciğer hastalığı veya kompanse sirozu olan kişilerde hepatik vasküler direncin artması, portal basınçta ilerleyici düzeyde artışa ve sonuç olarak özofagus varislerinin gelişmesine yol açar. Klinik olarak anlamlı PH, 10 mmHg'den daha yüksek bir portal basınçta özofagial, umblikal, fundal veya rektal varisler (veya bunların bir kombinasyonu) gibi portosistemik kollaterallerin gelişmesine yol açan durum olarak tanımlanır. Ayrıca, hepatik venöz basınç gradienti (HVPG) ≥ 12 mmHg olarak tanımlanan şiddetli PH varis kanaması için bir risk faktörüdür (55).

Portal-sistemik kollaterallerin geliştiği yerler:

1. Kardiya ve fundus varisleri
2. Karın içi organların retroperitoneal dokulara temas ettiği yerler
3. Splenik ven ile sol renal ven arasında
4. Umblikal ven veya paraumblikal venlerin rekanalizasyonu (Caput medusa)
5. Rektal varisler (Alt hemoroidal venler ile orta ve üst hemoroidal venler arasında)



Şekil 2.4. Portal-sistemik kollateraller (56)

2.4.5.2. Özofagus Varisleri

Özofagus varisleri PH'nin neden olduğu en önemli kollateral dolaşımdır (54).

İlerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin üçte ikisinde yaşamları boyunca özofagus varislerinin geliştiği ve özofagus varislerinin insidansının yılda yaklaşık %5 olduğu belirtilmektedir. Özofagus varislerinin kümülatif insidansı ise 10 yılda %44 ve 20 yılda %53 olarak bildirilmektedir. Özellikle yüksek riskli özofageal varisler olarak belirtilen varisler (5 mm'den büyük varisler veya kırmızı damar işaretleri veya kiraz kırmızısı beneklerin varlığı veya Child-Pugh sınıf C veya bunların bir kombinasyonu) kanamaya yatkındır ve altı haftalık ölüm oranı %15 ile %25 arasındadır (57). Ayrıca iki yıllık bir dönemde büyük varislerde kanamanın %30'a varan bir sıklıkta meydana geldiği, küçük varislerde ise bu riskin %5 ile %18 arasında olduğu belirtilmektedir (58).

Varis kanamasının yüksek mortalite ile ilişkili olması nedeniyle uygun hasta yönetimini sağlamak için PH ve özofagus varisi olan hastalarda zamanında tespit ve doğru değerlendirme yapmak önemlidir. Özofagogastroduodenoskopi ve HVPG, şu anda özofagus varisleri ve PH'yi değerlendirmek için altın standartlar olarak kabul edilmektedir (54). Ancak HVPG ölçümünün pahalı ve invaziv olması nedeniyle klinik olarak anlamlı PH varlığı, genellikle özofagogastroduodenoskopi ile özofagus varislerinin saptanmasıyla dolaylı olarak teşhis edilir (57).

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) 2021 yılı yönergelerine göre de özofagogastroduodenoskopi, özofagus varislerinin teşhisi için referans standart yöntem olarak belirtilmekte ve ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde özofagus varis taraması için tercih edilen teknik olarak ifade edilmektedir (59).

Özofagus varislerinin taranması, ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin bakımının temel taşıdır çünkü özofagus varislerinin ve özellikle yüksek riskli özofagus varislerinin varlığı, daha kötü prognoza işaret eder (55).

Yüksek riskli özofagus varislerinin saptanması durumunda artan kanama riski nedeniyle EASL propranolol veya nadolol gibi non selektif beta bokerlerle birincil profilaksi başlatılmasını ya da hastalara endoskopik varis ligasyonu yapılmasını önermektedir (60).

Tablo 2.2. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu özofagus varis sınıflaması (56)

Varis boyutu	İki boyutlu sınıflama	Üç boyutlu sınıflama
Küçük	<5mm	Özofageal mukoza yüzeyinden minimal kabarık venler
Orta		Özofageal lümenin 1/3'ünden daha azını kaplayan tortuöz venler
Büyük	>5mm	Özofageal lümenin 1/3'ünden daha fazlasını kaplayan venler

2.5. Karaciğer Nakli

SDKH’de OKN tek tedavi seçeneği olsa da bu tedavinin gerçekleşmesi için nakil hastası ve donör ile ilişkili kontrendikasyonlar yönünden dikkatli olunmalıdır. Aşağıda hasta ve donör ilişkili kontrendikasyonlar yer almaktadır:

2.5.1. Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları

Hasta ile ilişkili kontrendikasyonlar (61):

1. Ciddi kardiyak ve pulmoner hastalıklar
2. Kontrolsüz AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)
3. Devam etmekte olan alkol veya uyuşturucu madde bağımlılığı
4. Metastatik yayımlı hepatoselüler karsinom
5. Kontrolsüz sepsis
6. İntrahepatik kolanjiyokarsinom
7. Ekstrahepatik malignensi
8. Yeterli sosyal destek sistemi eksikliği

Canlı donör ile ilişkili kontrendikasyonlar (36):

Yaşın 18’den küçük, 60’tan büyük olması

Karar verme kapasitesinin olmaması gibi nedenlerle bilgilendirilmiş onay veremeyecek durumda olmak

Vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 -35 kg/m² olması

Kalp, böbrek gibi önemli organlarla ilişkili hastalık varlığı

Aktif malignite veya tam olarak tedavi edilmemiş malignite durumu

Aktif veya kronik enfeksiyon varlığı (HIV, Hepatit C virüsü ribonükleik asit pozitifliği, Hepatit B virüsü yüzey antijen pozitifliği)

Hiperkoagulopati geçmişi

Bağıştan önce tedavi gerektiren aktif psikiyatrik durum ve intihar kanıtı varlığı

Alfa-1 antitripsin fenotipleri varlığı

Operasyon sonrası donöre kalması beklenen organ hacminin doğal karaciğer hacminin %30'undan küçük olması

Önceden canlı karaciğer donörü olmuş olmak

Donörün bağış için zorlanması konusunda şüphe varlığı

Bağışçı ve alıcı arasında yasadışı finansal alışveriş olduğuna dair şüphe varlığı

Alıcı ile uyumlu kan grubuna sahip olmamak

2.6. Karaciğer Transplantasyonunun Perioperatif ve Postoperatif Yoğun Bakım Yönetimi

Karaciğer transplantasyonunun perioperatif ve postoperatif yoğun bakım yönetimi şüphesiz hasta morbidite ve mortalitesine doğrudan etkilidir. Hemodinamik stabilizasyon, başarılı weaning, mekanik ventilasyon, gelişebilecek komplikasyonların erken öngörüsü ve tedavisi gibi faktörler KN erken dönem yoğun bakım yönetiminde önemli yer tutmaktadır.

2.6.1. Preoperatif Değerlendirme

Preoperatif değerlendirmede karaciğer yetmezliğinin etiyolojisinin ve derecesinin saptanması, diğer sistemler üzerine etkilerinin araştırılması ve komorbid durumların tanımlanması önem taşımaktadır. SDKH'nin tedavisinde en etkin yöntem olan karaciğer transplantasyonunda hastaların aciliyet durumları ve cerrahi sonrası prognozlarının tahmini için pek çok skrolama yöntemi kullanılmaktadır. Child Turcotte-Pugh (CHILD) sınıflaması, United Network of Organ Sharing (UNOS) sınıflaması ve son yıllarda MELD skrolaması en çok kullanılan sınıflamalardandır (62).

Buna göre MELD skoru >10 puan ve CHILD >7 puan olan hastalar nakile yönlendirilmektedir (32).

2.6.1.1. Son Dönem Karaciğer Hastalığında Sonucu Tahmin Etmeye Yönelik Yöntemler

2.6.1.1.1. Model for Endstage Liver Disease (MELD)

Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda üç aylık sağkalımı tahmin etmek için geliştirilmiş olan bu yöntemde serum bilirubini, serum kreatinini ve protrombin zamanı kullanılarak skor belirlenir (63).

Başlangıçta refrakter varis kanaması veya refrakter asit için transjuguler intrahepatik portosistemik şant uygulaması sonrasındaki sağkalımı tahmin etmek için bir model olarak geliştirilmiş olsa da daha sonra, karaciğer transplantasyonu bekleyen kronik son evre karaciğer hastalığı olan hastalarda 3 aylık mortaliteyi oldukça doğru bir şekilde tahmin ettiği gösterilmiştir (64).

MELD skoru $3,8 \times \log_e (\text{total bilirubin [mg/dL]}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{kreatinin [mg/dL]})$ formülü ile hesaplanır (65).

MELD skorunun alkolik hepatitli hastalarda, varis kanamasını takiben, sirozda enfeksiyon durumunda, karaciğer rezeksiyonu, travma ve HRS olan sirozlu hastalarda cerrahi sonrası sağkalımı doğru bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir. Ancak buna rağmen, %15-20 vakada sağkalımı tahmin etmedeki yanlışlığı dahil olmak üzere bazı sınırlamaların olduğu belirtilmektedir (66).

Siroz durumunda gelişen PH sistemik vazodilatasyona, sekonder nöro hormonal kompanzasyona ve solüt içermeyen suyun renal atılımının azalmasına yol açar. Bu durumla ilişkili olarak aşırı sıvı retansiyonu nedeni ile hiponatremi gelişir ki hiponatremi durumu sirotik hasta grubunda kötü prognozla ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Ek olarak PH şiddetinin serum sodyum (Na) konsantrasyonu ile ters orantılı olduğu belirtilmektedir. Bütün bu durumlar serum Na seviyelerinin KN öncesi ve sonrasındaki hasta durumunu etkileyeceğini destekler niteliktedir (64).

Sirozu olan hastalarda sık görülen ve mortalite, morbidite ile ilişkili bir elektrolit bozukluğu olan hiponatremi durumunun MELD skoruna eklenmesi ile KN planlanan hastaların sağkalım tahmininin daha doğru yapılabildiği belirtilmektedir (67).

Bu nedenlerle hayatta kalma tahminini ve KN tahsisini iyileştirmek için MELD skoruna serum Na konsantrasyonunun eklenmesi önerilmiş ve MELD skoru modifiye edilerek SDKH sağkalım tahmini için MELD-Na modeli geliştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri tarafından 2016 yılı Ocak ayı itibari ile kullanılmakta olan skor $MELD-Na = MELD + 1,32 \times (137 - Na) - [0,033 \times MELD \times (137 - Na)]$ formülü ile hesaplanmaktadır (68).

Özellikle asiti olan alkolik hepatitli hastalar başta olmak üzere MELD-Na skorunun ABD ve Avrupa'da KN bekleme listelerindeki hastalarda 90 günlük mortaliteyi tahmin etme konusunda son derece başarılı olduğu ve MELD-Na skorunun ABD'de etkin kullanımından sonra nakil bekleme listesi ölüm oranlarında bir düşüş olduğu belirtilmektedir (64,69,70).

MELD skorunun mortalite ile ilişkisi Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 2.3. MELD skorlaması ve mortalite ilişkisi (53)

MELD skoru	Mortalite (%)
<9	2
10-19	5
20-29	20
30-39	50
≥40	70

2.6.1.1.2. Child-pugh sınıflaması

İlk olarak 1964 yılında Child ve Turcotte tarafından (bu nedenle Child-Pugh-Turcotte skoru olarak da bilinir) portal dekompresyon için elektif cerrahiden fayda görecektir hastaların seçimine rehberlik etmek üzere geliştirilmiştir.

Bu yöntemde hastalar karaciğer fonksiyonuna göre üç kategoriye ayrılır:

A - İyi karaciğer fonksiyonu

B - Orta derecede bozulmuş karaciğer fonksiyonu

C - İleri düzeyde karaciğer disfonksiyonu

Orijinal puanlama sisteminde hastaları kategorize etmek için serum bilirubin, serum albümin, asit, nörolojik bozukluk ve klinik beslenme durumu kullanılırken daha sonra Pugh ve arkadaşları tarafından klinik beslenme durumu yerine protrombin zamanı kullanılmıştır.

Buna göre bu bileşenlerin varlığı ve şiddetine göre kronik karaciğer hastalığının neden olduğu sirozun şiddeti belirlenmektedir (71). Tablo 4'te CHILD skoru ve mortalite ilişkisi verilmiştir.

Tablo 2.4. Child-pugh sınıflaması ve mortalite ilişkisi (53)

Child-Pugh sınıflaması			
	1	2	3
Asit	Yok	Orta derece	Masif
Bilirubin (mg/dL)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Albümin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PTZ (sn)	<4.0	4.0-6.0	>6.0
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4 (dirençli)
	Puan	Bir yıllık sağkalım	İki yıllık sağkalım
Child A	5-6	%100	%85
Child B	7-9	%81	%57
Child C	10-15	%45	%35
PTZ: Protrombin zamanı, INR: International normalized ratio			

Alıcının komorbidite durumu, skora sistemlerinde hesaplanan puanlarının yüksek oluşu, acil nakil ihtiyacı, uzamış cerrahi ve klemp süreleri, transfüzyon ihtiyacı, preoperatif yoğun bakım ve entübasyon ihtiyacı olması gibi durumların varlığı erken dönem postoperatif komplikasyonlarda artış görülmesine neden olur. Transplantasyon kararı alınan hastaların kardiyovasküler, pulmoner, renal, gastrointestinal, hematolojik, metabolik ve nörolojik olarak değerlendirilmeleri, ileri tetkik ve tanıya yönelik testlerin planlanması perioperatif komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde önemlidir (53).

2.6.2. Kardiyovasküler Sistem Değerlendirmesi

KN hastalarında postoperatif mortalite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlardan en sık karşılaşılanı sirotik kardiyomiyopati ve hiperdinamik dolaşımdır (53).

Daha önceden kalp hastalığı olmayan sirozlu hastalarda gelişen bir kalp fonksiyon bozukluğu sendromu olan sirotik kardiyomiyopatide zayıflamış sistolik ve diyastolik kasılma yanıtları, uzamış QT aralığı dahil elektrofizyolojik repolarizasyon değişiklikleri ve kalp odalarının genişlemesi ve miyokardiyal kütle değişikliği görülür (37).

Sistolik kalp disfonksiyonu, EF'de azalma (<%55) ve diyastol sonu ventrikül hacminde bir genişleme olarak tanımlanırken, diyastolik disfonksiyon, miyokardın bozulmuş gevşemesinin ventriküler doluşa karşı artan dirence sekonder ventriküllerin dolum basıncında artışa neden olması anlamına gelmektedir (38).

Son dönem siroz hastalarındaki belirgin periferik vazodilatasyon nedeniyle, sirozlu hastalarda kardiyak anormallikler genellikle subklinik ve dikkatlerden kaçır (37).

Siroz hastalarında görülen kardiyovasküler sistem ile ilişkili bir diğer sorun ise hiperdinamik dolaşımdır. Hiperdinamik dolaşım artmış kalp hızı, kalp debisi ve sistemik vasküler direnç (SVD) ve azalmış arteriyel kan basıncında ile karakterizedir (53).

Hiperdinamik sendrom, splanknik vazodilatasyon ve portal vende dilatasyon sonucu artmış kardiyak output, azalmış ortalama arteriyel basınç ve azalmış SVD zemininde gelişmektedir. Hipotansiyona cevap olarak artan vazokonstriktör mediatörlere azalmış yanıt da bu duruma katkıda bulunmaktadır. Hiperdinamik sendrom ayrıca splanknik göllenme ve portal basıncı daha da arttırarak asit ve dolaşım bozukluğunun gelişimine katkıda bulunmaktadır (72). Hiperdinamik dolaşım hasta kliniğine ise arteriyel hipotansiyon, geniş nabız basıncı, taşikardi, ekstremitelerde sıcaklık artışı, palmar eritem ile yansır (53).

Transplantasyon öncesi hastaların diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi gibi kardiyak açıdan risk faktörlerine yönelik detaylı öykülerinin alınması, fizik muayenelerinin yapılması ve gerekli ise ileri kardiyak analiz ile kardiyak durumlarının değerlendirilmesi etkili perioperatif hasta yönetimi sağlayarak sağkalımı olumlu etkiler. Nakil hastalarının tümü preoperatif transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilmeli; iskemi, ileri kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon (AF) gibi kardiyak risk faktörleri olan hastalara ise transözefageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmalıdır. DM, HT, ileri yaş, hiperkolesterolemi, periferik damar hastalığı gibi kardiyak risk faktörleri olduğu bilinen hastaların stres test (egzersiz, dobutamin) ile değerlendirilmesi gerekir. Dobutamin stres testi uygunsuz miyokard oksijen sunumunu ve koroner arter hastalığı (KAH) varlığını belirlemede başarılı bir görüntüleme yöntemidir. Anormal stres test bulguları olan hastalara ileri tetkik amacı ile koroner anjiyografi yapılmalıdır (53).

2.6.3. Pulmoner Sistem Değerlendirmesi

Siroz hastalarına sık olarak eşlik eden durumlardan biri de pulmoner sistem patolojileridir ve preoperatif pulmoner patoloji mortalite ve morbiditeyi artırır. Hiperdinamik dolaşımın pulmoner dolaşım üzerine etkileri HPS ve POPH olarak ortaya çıkabilir (53).

Daha önce bahsedildiği gibi siroz ve PH'nin doğal bir sonucu olarak vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengesinin bozulması sistemik ve pulmoner dolaşımı etkileyebilmekte ve bozulmuş pulmoner vasküler dolaşım sonucu HPS durumu gelişmektedir. Sendrom, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, difüzyon kısıtlaması ve AV şantlarla sonuçlanan İPVD'ler ile karakterize olup, gaz değişiminde bozulmaya neden olur (47).

Siroz hastalarında HPS görülme sıklığı %8-24'tür (73). Dispne, çomak parmak, siyanoz, spider nevüs belirtileri bulunan kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda HPS için tarama ve değerlendirme yapılması gerektiği belirtilmektedir (50).

Ek olarak bu hastalarda ventilasyon/perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak platipne, ortopne, ortodeoksi ileri olgularda ise ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) hipoksemi görölür. Ortodeoksi, hastanın yatar pozisyondan dik oturur pozisyona geldiğinde veya ayağa kalktığında arteriyel oksijen basıncında $>4 \text{ mmHg}$ düşüş olması, arteriyel oksihemoglobin satürasyonunda $>5\%$ düşüş olması ve bu durumların hasta yatar pozisyondayken düzelmesidir. Ortodeoksi gelişmesi HPS gelişmiş olduğunu yüksek oranda destekleyen bir bulgudur. Bu hastalarda akciğer grafisinde patolojik bulguya rastlanmazken intrapulmoner vazodilatasyonu saptamada en duyarlı tetkik kontrast ekokardiyografidir (53).

2.6.3.1. Portopulmoner hipertansiyon yönünden değerlendirme

Siroz hastalarında POPH görölme sıklığı $\%8-10$ 'dur ve ortalama PAP $<35 \text{ mmHg}$ ise hafif POPH, $35-45 \text{ mmHg}$ ise orta POPH, $>45 \text{ mmHg}$ ise ağır/ciddi POPH olarak sınıflandırılır. Semptomatik olan hastalar TTE ile değerlendirilmeli, sağ ventriköl sistolik basıncının özellikle $>50 \text{ mmHg}$ olduğu hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapılarak PH'ye neden olabilecek patolojiler dışlanmalıdır. POPH'nin en kesin tedavisi KN olsa da ağır POPH'de transplantasyon tartışmalıdır. POPH medikal tedavisinde prostosiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanılmaktadır (53).

2.6.4. Renal Sistem Değerlendirmesi

İlerlemiş sirozu ve asidi olan hastalarda $\%18-40$ ile sık görölen bir komplikasyon olan HRS, böbrek parankiminde önemli histolojik değişiklikler olmaksızın renal vazokonstriksiyon ile ilişkili gelişen ABH durumudur. Yoğun renal vazokonstriksiyon renal perfüzyonun ve GFH'nin belirgin olarak düşmesine yol açar. Renal arter tonusundaki yoğun artış ve renal korteks iskemisine neden olan bu durumun splanknik vazodilatasyon ile ilişkili olduğu düşünölmektedir ve NO, endotoksinler, nörohormonal değişiklikler, bakteriyel enfeksiyon, yüksek serum bilirubin ve safra asitleri HRS gelişimine katkı sağlayan faktörler olarak belirtilmektedir (42,43,53).

Karaciğer veya kombine karaciğer ve böbrek nakli şu anda HRS için nihai tedavidir. Oktreotid, noradrenalin, enfeksiyon kontrolü, sistemik inflamatuvar yanıt önleme gibi yaklaşımlar HRS tedavi yönetiminde kullanılmaktadır (42).

Bu hasta grubunun idrar çıkışları, sıvı dengeleri ve hemodinamik parametreleri yakından takip edilmelidir. Tedavide öncelikli olarak terlipressin ve albümin uygulaması yapılmakta ve SVD ve intravasküler volümün artırılarak renal perfüzyonun sağlanması amaçlanmaktadır. Preoperatif dönemde hastaların renal fonksiyonları yakından takip edilmeli, diyaliz endikasyonu olan hastalar belirlenerek preoperatif diyaliz planları yapılmalı ve cerrahiye verilmelidir. Nonselektif beta blokör alan hastalarda renal kan akımının azalabileceği ve renal fonksiyonların kötüleşebileceği akılda tutulmalıdır (53).

2.6.5. Gastrointestinal Sistem Değerlendirmesi

İlerlemiş kronik karaciğer hastalığı veya kompanse sirozu olan kişilerde hepatik vasküler direncin artması, portal basınçta ilerleyici düzeyde artışa ve sonuç olarak özofagus varislerinin gelişmesine yol açar (55).

İlerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde özofagus varisleri sık görülür ve yüksek riskli özofageal varisler kanamaya yatkındır (57). İki yıllık bir dönemde büyük varislerde kanamanın %30'a varan bir sıklıkta meydana geldiği, küçük varislerde ise bu riskin %5 ile %18 arasında olduğu belirtilmektedir (58).

Varis kanamasının yüksek mortalite ile ilişkili olması nedeniyle uygun hasta yönetimini sağlamak için PH ve özofagus varisi olan hastalarda zamanında tespit ve doğru değerlendirme önemlidir. Özofagogastroduodenoskopi ve HVPG şu anda özofagus varisleri ve PH'yi değerlendirmek için altın standartlar olarak kabul edilmektedir (54). EASL tavsiyesine göre yüksek riskli özofagus varislerinin saptanması durumunda artan kanama riski nedeniyle propranolol veya nadolol gibi non selektif beta bokerlerle birincil profilaksi başlatılmalı ya da hastalara endoskopik varis ligasyonu yapılmalıdır (60).

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde hiperdinamik dolaşım ve karaciğerin sentez fonksiyonundaki yetersizlik nedeni ile başta albümin olmak üzere proteinlerde azalma meydana gelir. Bu durum onkotik basınçta azalma ve

buna bağılı olarak asit birikimine neden olur. Sirotik hastalarda %60 sıklıkta asit görülür ve perioperatif mortalite ile ilişkilidir. Asit tedavisinde hastalar düşük sodyum ve sıvı içerikli diyetle yönlendirilir, medikal tedavide diüretikler kullanılır; albümin replasmanı ve parasentez uygulanır. Asiti olan hastalarda spontan bakteriyel peritonit (SBP) ve HRS ile sık karşılaşılır. SBP abdominal ağrı, bulantı, kusma, ishal, hepatik ensefalopti, renal yetmezlik gibi klinik bulgu verir. Erken tanı ve antibiyotik tedavisi ile kontrol edilebilmesine rağmen bir kez SBP gelişimi tekrarlayan ataklar için risk faktörüdür ve sağkalımı olumsuz etkilemektedir (53).

2.6.6. Hematolojik Sistem Değerlendirmesi

Koagülasyon ilişkili proteinlerin çoğunun (prokagulan ve antikoagulan, fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler ile trombopoetin) karaciğerde sentezlenmesi nedeniyle hemostatik bozukluklar karaciğer hastalıklarında sık görülebilmekte ve ciddi sonuçlara yol açabilmektedir (53,74).

Bu durum genellikle kronik karaciğer hastalarında pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalması, disfibrinojenemi, trombositopeni oluşumu gibi nedenlere bağılıdır. Bu hemostatik bozuklukların sonucunda ise tromboz, peteşi, ekimoz, epistaksis ve dissemine intravasküler koagülasyon gibi durumlar görülebilmektedir. Genellikle saniye olarak ifade edilen protrombin zamanı karaciğer yetmezliğinin şiddetini gösteren değerli ve evrensel bir belirteç olsa da karaciğer hastalığı olan hastalarda en iyi göstergenin protrombin aktivitesi olduğu belirtilmektedir. Koagülasyon faktörlerinden plazma fibrinojen düzeyi karaciğer fonksiyonlarını yansıtsa da plazma fibrinojen düzeyindeki belirgin azalma ancak son dönem karaciğer yetmezliğinde görüldüğü için sirozun erken dönemlerinde sınırlı bir prediktif değere sahiptir (74).

Hematolojik sistemdeki dengenin bozulması kanama ve tromboz riski ile ilişkili olmakla birlikte hastalarda tromboza eğilim ile daha sık karşılaşılır. Preoperatif değerlendirmede protrombin zamanı, aktif protrombin zamanı, platelet sayısı, kanama zamanı, protein C, protein S ve fibrinojen ölçümleri yapılmalı ve kanaması olan veya girişimsel işlem yapılması planlanan hastalarda bu kanama değerlerinin düzeltilmesi hedeflenmelidir. Hastalar K vitamini ve ilişkili

koagülasyon faktörlerinin (F 2, 7, 9, 10) eksikliği yönünden değerlendirilmeli ve preoperatif dönemde uygun şekilde replasmanları yapılmalıdır (53).

Tablo 2.5. Karaciğer transplant alıcıları için değerlendirmeler (36,75)

Değerlendirmeler	Alıcı	Multidisipliner
Kan	Tam kan sayımı, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve kreatinin, albümin, CRP, PT, aPTT, fibrinojen, faktör düzeyleri, AKG, kan grubu ve cross match, viral markerlar, demir profili, karaciğer biyopsisi, alfa fetoprotein	Hepatologlar Transplant cerrahı Anesteziyolog Yoğun bakım doktoru Transplant koordinatörü Transplant hemşiresi
Radyoloji	Akciğer X-ray Dopler ile abdomen USG Abdomen BT ve MRI	Asit değerlendirmesi Portal ven/hepatik arter açıklığının belirlenmesi için karaciğer anatomisi
Kardiyovasküler	12 derivasyonlu EKG TTE Miyokard sintigrafisi Koroner BT anjiyografi Koroner anjiyografi	
Gastrointestinal	Üst ve alt gastrointestinal endoskopi	
Respiratuar	Solunum fonksiyon testi ve spirometre	
Enfeksiyon	Pre-transplant tarama Kan ve idrar kültürü	
Psikolojik	Transplant için hazırlık	
Beslenme, kas kütlesi ve gücünün değerlendirilmesi	Sarkopeni ve frajiliteyi belirlemek için	
Onam	Form (+/-)	

CRP: C-reaktif protein, PT: Protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AKG: Arter kan gazı, USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, EKG: Elektrokardiyografi, TTE: Transtorasik ekokardiyografi

2.7. Karaciğer Naklinde Perioperatif Bakım Önerileri

“Enhanced Recovery After Surgery (Cerrahi Sonrası İyileşmeyi Hızlandırma)”ın baş harflerinden oluşan ERAS, işlevsel iyileşmeyi hızlandırma ve ameliyat sonrası sonuçların optimize edilmesi amacıyla kanıta dayalı uygulamalar eşliğinde kullanılan, perioperatif bakım (ameliyat öncesi, sırası ve

sonrası) protokollerini de içeren bir terimdir. ERAS protokolleri, hastanın operasyon öncesi dönemde poliklinikte başlayan ve taburculukla evinde sonlanan sürecinin tümünü kapsayan uygulamaları içerir (76).

Yakın zamanda perioperatif bakım kılavuzları ve uzman görüşlerini içeren 43 makalenin 12 uluslararası merkezden KN cerrahları ve anestezi uzmanlarından oluşan bir ekipten destek alınarak değerlendirilmesi ile ERAS önerileri güncellenerek 22 maddede değerlendirilmiştir. Güncellenen öneriler Tablo 2.6'da sunulmuştur (77).

Tablo 2.6. ERAS önerileri (77)

ERAS ögesi	Açıklama	Kanıt düzeyi	Tavsiye derecesi
1. Ameliyat öncesi danışmanlık	Bekleme listesindeki hastalara multidisipliner eğitim danışmanlığı verilmelidir.	Düşük	Güçlü
2. Prehabilitasyon	Fizik tedavi: KN öncesinde sirozlu hastalarda fiziksel egzersizin yararı veya zararı konusunda henüz bir kanıt yoktur. Ameliyat öncesi beslenme taraması: Sirozlu hastalar, geçerliliği kanıtlanmış bir araç kullanılarak malnütrisyon açısından taranmalı ve beslenme müdahalesi için multidisipliner bir ekibe yönlendirilmelidir. Ameliyat öncesi beslenme: Yetersiz beslenen veya ameliyat öncesi dönemdeki sirozlu hastalar 30-35 kcal/kg/gün almalıdır. HE durumunda protein kısıtlamasına gerek kalmadan, açlık dönemlerini en aza indiren standart bir beslenme rejimi yoluyla 1,5 g/kg/gün protein alımı önerilir. Probiyotikler: Bazı kanıtlar KN öncesinde veya gününde probiyotik kullanımını desteklemektedir. Tedavinin süresi ve dahil edilen suşların sayısı çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Ameliyat öncesi immün beslenme: Mevcut kanıtlar kesin	Düşük Orta Yüksek Yüksek	Zayıf Güçlü Güçlü Zayıf

	değildir ve KN öncesi sistematik immün beslenme için herhangi bir öneri verilemez.	Yüksek	Zayıf
3. Perioperatif açlık ve karbonhidrat yüklemesi	Ameliyat öncesi açlık: Ameliyat öncesi açlığın katılar için 6, sıvılar için 2 saati aşmasına gerek yoktur. Gecikmiş mide boşalmasına ilişkin risk faktörleri (gergin asit, diyabet veya otonom fonksiyon bozukluğu) durumunda dikkatli olunmalıdır. Karbonhidrat yüklemesi: Hastanın KN için kabulünde, anestezi indüksiyonundan en az 2 saat önce karbonhidrat yüklemesi önerilebilir. Gecikmiş mide boşalmasına ilişkin risk faktörleri (gergin asit, diyabet veya otonom fonksiyon bozukluğu) durumunda dikkatli olunmalıdır.	Düşük Düşük	Güçlü Zayıf
4. Antimikrobiyal profilaksi	Antibiyotik profilaksisinin yalnızca intraoperatif dönemde uygulanması önerilir. Profilaksi süresinin uzatılması herhangi bir avantaj sağlamaz. Sistematik seçici sindirim dekontaminasyonu önerilmez.	Orta	Güçlü
5. Antitrombotik profilaksi	Antitrombotik profilaksi: Trombotik profilaksisi lehine veya aleyhine kanıt yoktur, ancak KN sırasında kompresyon çorapları ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazları önerilebilir. Antikoagülasyon profilaksisi: Antiagregasyon veya antikoagülasyon konusunda herhangi bir resmi öneri sağlamak için yeterli kanıt yoktur. Mümkün olduğunda, terapötik kararı yönlendirmek için viskoelastik pıhtılaşma izlemesi kullanılabilir.	Çok düşük Çok düşük	Zayıf Zayıf
6. Anestezi premedikasyonu	Uzun etkili anksiyolitik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Seçilmiş hastalarda dozu ayarlanmış, kısa etkili anksiyolitikler düşünülebilir.	Çok düşük	Zayıf
7. Kesi	Kesi seçimi grefte ve hastanın morfolojisine bağlı olarak cerrahın takdirindedir. İnsizyonel herni riskinden dolayı Mercedes tipi kesiden kaçınılabilir.	Düşük	Zayıf
8. Geçici portokaval şant	Mevcut kanıtlar, geçici portokaval cerrahi şant kullanımının eritrosit transfüzyonu gereksinimini,		

	hastane kalış süresini, primer allograft disfonksiyonunu ve ölüm oranlarını azaltmada faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ameliyat sırasında kullanımı cerrahın ve anesteziistin kararına bağlıdır.	Düşük	Zayıf
9. Kısa etkili anestezi protokolü	Kısa etkili anestezikler düşünülebilir ve anestezi gazları içinde sevofluranın desflurana tercih edilebileceğini gösteren çok az kanıt vardır. Serebral veya nosisepsiyon izleme anestezi titrasyonu kritik olarak kullanılabilir. Nöromusküler izleme uygun düzeyde kas gevşemesi ve geri dönüşüne rehberlik etmelidir.	Düşük	Güçlü
10. Perioperatif analjezi	KN sonrası perioperatif analjeziyi yönetmek için multimodal ve dengeli analjezi kullanılması önerilir. Opioid koruyucu yönetimin lehine veya aleyhine beyanda bulunacak yeterli yayınlanmış kanıt yoktur: Deliryum riski yüksek olan hastalarda dikkatli bir şekilde hasta kontrollü analjezi temeline morfin kullanımı düşünülebilir. TAP bloğu düşünülebilir, ancak KN'den sonra TEA önerilemez.	Düşük	Güçlü
11. Erken ekstübasyon	KN uygulanan her hasta, erken ekstübasyona (<3-8 saat) uygunluk açısından taranmalıdır. Uygunluk, yayınlanmış puanlara ve ameliyat sonrası izleme için yerel politikalara ve organizasyona dayanmalıdır.	Düşük	Güçlü
12. Karın drenajı	KN'de rutin drenaj politikasının uygulanmamasını önermek için yeterli kanıt yoktur. Dren kullanıldığında, mümkün olan en kısa sürede çıkarılması tavsiye edilebilir. Refrakter asitten etkilenen hastaların periton boşluğunun sistematik olarak boşaltılması düşünülebilir.	Düşük	Zayıf
13. Sıvı yönetimi	KN sırasında daha liberal bir strateji yerine kısıtlayıcı bir sıvı yönetimi stratejisi dikkatle değerlendirilebilir. Diğer büyük cerrahi popülasyonlarından elde edilen dolaylı kanıtlar, hedefe yönelik sıvı tedavisinin standart bakımdan daha iyi sonuçlar sağlayabileceğini	Düşük	Zayıf

	göstermektedir. TEE'nin sıvı tedavisini hedeflemesi düşünülebilir. İntraoperatif kan ürünleri yönetimi: Mümkün olduğunda, KN sırasında kan ürünlerinin ve faktör konsantrlerinin yönetimini yönlendirmek için tromboelastografi veya rotasyonel tromboelastometri gibi viskoelastik testler kullanılabilir.	Düşük	Zayıf
14. Perioperatif normotermi	KN sırasında perioperatif normotermi korunmalıdır.	Düşük	Güçlü
15. Profilaktik nazogastrik sonda	Dolaylı kanıtlar, KN'den sonra rutin postoperatif nazogastrik sondanın endike olmadığını göstermektedir. Ameliyat sırasında yerleştirilen nazogastrik tüpler anestezinin tersine çevrilmesinden önce çıkarılmalıdır.	Düşük	Güçlü
16. Ameliyat sonrası bulantı ve kusma	Dolaylı kanıtlar postoperatif bulantı ve kusma profilaksisi için 2 antiemetik ilaçla (örn. 5-HT3 antagonisti ve steroidler) multimodal bir yaklaşımın kullanılmasını önermektedir.	Düşük	Güçlü
17. Erken oral/enteral beslenme	Hastanın toleransına göre, KN'den 12-24 saat sonra normal gıda oral alımına ve/veya enteral beslenmeye (nazogastrik tüp veya jejunostomi) başlanmalıdır. Oral yol kullanımının (enteral beslenme tüpü veya jejunostomi) mümkün olmadığı durumlarda parenteral beslenme en son seçenek olarak düşünülmelidir. Besin takviyeleri: KN sonrası besin takviyelerinin faydasına dair net bir kanıt yoktur.	Çok düşük Düşük	Güçlü Zayıf
18. Erken mobilizasyon	KN sonrası erken mobilizasyon, KN'den sonraki sabahdan hastaneden taburcu olana kadar, hedefe yönelik erken müdahalelerle teşvik edilmelidir. Taburcu olduktan sonra da fiziksel rehabilitasyona devam edilebilir.	Orta	Güçlü
19. Glisemik kontrol	Ameliyat öncesi dönemden ameliyat sonrası erken döneme kadar (komplikasyon ve/veya organ yetmezliği olmadığında ameliyat sonrası ilk 24-48 saat) kadar kan şekeri düzeyinin ≤ 180 mg/dL olmasını hedefleyen yaklaşım önerilir.	Orta	Güçlü

20. Ameliyat sonrası ileus	KN sonrası postoperatif ileus'u önlemek için kabul edilmiş herhangi bir strateji yoktur.	Düşük	Zayıf
21. Ameliyat sonrası eğitim	KN sonrası sistematik eğitim programları, hastanın immünsüpresif tedavi ve KN sonrası fiziksel değişiklikler hakkındaki farkındalığını ve bilgisini artırabilir. Bu tür multidisipliner programlar bir klinik eczacıyı kapsayabilir ve nakilden sonra da uzun bir süre devam ettirilmelidir.	Düşük	Güçlü
22. Denetim	Sistematik denetim, sağlık hizmeti uygulamalarında uyumu ve klinik sonuçları iyileştirir.	Orta	Güçlü

ERAS(Enhanced Recovery After Surgery): Cerrahi sonrası iyileşmeyi hızlandırma, HE: Hepatik ensefalopati, KN: karaciğer nakli, TAP: Transversus abdominis plan, TEA: Torasik epidural analjezi, TEE: transözofageal ekokardiyografi.

2.8. Postoperatif Komplikasyonlar

SDKH’de bir yıllık %83-92, beş yıllık %71-87 sağkalım oranı ile hayat kurtarıcı bir tedavi olan KN, operasyon sonrası süreçte bazı komplikasyonlara neden olabilmektedir. Nakil öncesi eşlik eden hastalıklar, cerrahi zorluklar ve ameliyat sonrası immünsupresyon gibi durumlar morbiditenin %40-92'sinden sorumludur (77).

2.8.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar ve Hemodinami Yönetimi

Operasyon esnasında alıcılarda anhepatik faz sürecinde kalp hızı yükselme başlar, operasyon sonrası erken dönemde normal seviyelere gerilerken ameliyattan sonra düşmeye devam eder. Arteriyel kan basıncı ise anhepatik fazın başlamasıyla beraber düşerken ameliyattan 12-60 saat sonra yükselir. Ayrıca bu hastalarda sıvı yüklenmesi ve inotropik ilaçların kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak AF gibi birçok aritmi görülebilir (78).

Karaciğer greftinin alıcıya naklinden hemen sonra kardiyak ön yük ve ard yükteki değişiklikler kardiyak iş yükünü artırır. Ameliyat sonrası dönemde uzun vadede hareketsiz yaşam tarzı ve artan iştah, obeziteyi ve VKİ’yi artırır. Ek olarak immünsüpresanlar kardiyovasküler sistemi de etkileyebilir. Karaciğer alıcılarının

karşılaştığı tüm bu faktörler, kardiyovasküler sistemin işlevini etkiler. Kardiyak olaylar, karaciğer alıcılarında üçüncü önde gelen ölüm nedenidir (79).

Transplantasyon sonrası dönemde greft fonksiyonlarının korunması için uygun hemodinaminin sağlanması önemlidir. Postoperatif dönemde hemodinamik olarak optimum greft ve uzak organ perfüzyonunu sağlayacak ortalama arter basıncı ve kardiyak dolum basınçlarının sağlanması hedeflenmelidir. Postoperatif dönemde kanamanın postoperatif hipotansiyona neden olabileceği akılda tutularak kanama parametrelerinin takibi ile gerekli replasmanların (trombosit, taze donmuş plazma, tam kan, eritrosit süspansiyonu) yapılması gerekmektedir (53).

Ek olarak akciğer ödemi gibi nakil sonrasında gelişebilecek pulmoner komplikasyon riski yönünden uygun hasta grubunda erken ekstübasyon uygulamasının daha düşük ve daha az yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kalış süresi ve maliyeti ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (80).

2.8.2. Pulmoner Komplikasyonlar ve Pulmoner Yönetim

Erken postoperatif dönemde gelişen pulmoner komplikasyonlara bağlı olarak mekanik ventilasyon süresi uzayabilir veya reentübasyon ihtiyacı doğabilir ki bu da sistemik enfeksiyon riskinde artmaya yol açar. Hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon, plevral effüzyon, atelektazi, pulmoner ödem, ventilatörle ilişkili pnömoni, akut solunum yetersizliği ve sağ diyafragma paralizisi en sık görülen pulmoner komplikasyonlardandır (81,82).

Uygun hasta grubunda erken ekstübasyonun greft fonksiyonunu iyileştirdiği, nozokomiyal enfeksiyon oranını düşürdüğü, YBÜ’de kalış süresini ve maliyeti azalttığı gösterilmiştir. Uzamış mekanik ventilasyondan ayırma durumunda ise hastaya uygulanan sedoanaljezik ilaçların günlük olarak kesilmesi ve spontan solunum denemelerinin yaptırılması önerilmektedir. Ekstübasyon öncesinde [solunum frekansı (dk)/tidal volüm (L)] oranının 100’ün altında olmasının (hızlı yüzeyel solunum indeksi) mekanik ventilasyondan ayrılmada başarıyı gösteren önemli prediktörlerden olduğu belirtilmektedir. Mekanik ventilasyon süresi 7-14 günü geçen, kooperasyonu ve havayolu refleksleri yeterli olmayan olgularda ise trakeotomi açılması planlanmalıdır (81).

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), KN sonrası görülen en ciddi solunum problemlerinden biridir. Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI), ağır reperfüzyon sendromu, uzun cerrahi süre ve erken dönem enfeksiyonları ARDS'nin önemli nedenlerindendir. ARDS dahil olmak üzere solunum sistemi ile ilişkili komplikasyonların yönetimi primer olarak enfeksiyon tedavisi, oksijen tedavisi, hipervoleminin önlenmesi, masif plevral effüzyon ve asitin drenajı, bronkoskopik aspirasyon gibi destek tedavisidir. Fakat solunum yetmezliği bulguları olan hastalarda gecikmeden invaziv/noninvaziv mekanik ventilasyon desteğine başlanmalıdır.

Belirgin ve uzun süren pulmoner ödemden yoğun bakım ve mekanik ventilasyon süresini uzattığı bildirilmiştir ve pulmoner ödem ile HPS postoperatif erken dönemde görülebilen hipokseminin nedenleri arasındadır. Postoperatif birinci haftada görülebilen plevral effüzyonlar genellikle ilerleyen haftalarda kendiliğinden kaybolur. Ventilasyonu bozan ve belirgin atelektaziye neden olan plevral effüzyonlar ise tek seferlik ponksiyonlarla (torasentez) veya perkutan kateter (pigtail) yerleştirilerek drene edilmelidir. Ancak toraks tüpü takılması komplikasyonlarından dolayı önerilmemektedir.

Torasentez yapılırken reekspansiyon ödem gelişmemesi için 72 saatten uzun süreli effüzyonları drene ederken tek seferde 1500 mL'den fazla boşaltmamaya dikkat etmelidir. Batında yaygın asit durumunda ventilasyonu rahatlatmak kadar asit drenajı (parasentez) uygulanır. Parasentez uygulanan hastalarda sıvı/albumin replasmanı yapılmalı, idrar çıkışı ile böbrek fonksiyon testleri izlenmeli ve hemodinamik dengeye dikkat edilmelidir (81).

Postoperatif pulmoner komplikasyonların azaltılmasında erken ekstübasyon, ekstübasyon sonrası solunum fizyoterapisi ve erken mobilizasyon ile hipervoleminin önlenmesi, yeterli postoperatif ağrı tedavisi, enfeksiyonların önlenmesi ve bronşiyal sekresyonların etkin temizlenmesi önem taşır. Ek olarak ERAS protokolü ile ilişkili önerilerin uygulanmasının pulmoner komplikasyon insidansını, YBÜ kalış süresini ve hastanede kalış süresini azaltabileceği belirtilmektedir (81,83).

2.8.3. Renal Komplikasyonlar ve Yönetimi

2.8.3.1. Akut böbrek hasarı ve yönetimi

Karaciğer transplantasyonunu takiben en yaygın komplikasyonlardan biri arasında yer ABH, transplantasyon sonrası YBÜ’de daha uzun süre kalış, artmış greft reddi, daha yüksek hastane maliyetleri ve transplant öncesi renal fonksiyondan bağımsız olarak daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (84).

Perioperatif böbrek hasarının patofizyolojisi belirsizliğini koruyor olsa da etiyolojinin multifaktöriyel olabileceği ve iskemik renal tübüler nekroz, nefrotoksik ilaçların kullanımı ve hepatit ile ilişkili glomerülonefrit gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak donör ve alıcı VKİ, alıcı yaşı, SDKH skoru, hepatit C tanısı varlığı, kanama, transfüzyon ihtiyacı gibi durumların erken böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (85,86).

Postoperatif ABH, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kriterleri ile operatif müdahaleden sonraki 7 gün içinde meydana gelen ABH olarak tanımlanır ve mortalite için bağımsız risk faktörü olmasının yanında kronik böbrek hastalığına da zemin hazırlayabilir (87).

KDIGO kriterlerine göre ABH tanısı 48 saat içerisinde kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dL’den daha fazla artış olması veya 7 gün içerisinde 1.5 katlık artışı gerektirir ve üç sınıfta incelenir.

KDIGO	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkış Kriteri
Stage 1	Serum kreatinininde ≥ 0.3 mg/dL artış (48 saat) Bazal kreatinininden 1.5 - < 2.0 kat artış (7 gün)	$< 0,5$ ml/kg/sa (6 saat)
Stage 2	Bazal kreatinininden 2.0 - < 3.0 kat artış	$< 0,5$ ml/kg/sa (12 saat)
Stage 3	Bazal kreatinininden ≥ 3 kat artış veya ≥ 4 mg/dL üzerinde artış (0,5 mg/dL akut artış) RRT ihtiyacı (Serum kreatinininden bağımsız) < 18 yaş hastalarda, GFR de azalma < 35 ml/dk per 1.73 m^2	$< 0,3$ ml/kg/sa (24 saat) veya anüri (12 saat)

Şekil 2.5. KDIGO kriterleri (88)

Hastada ABH'yı önlemeye yönelik ideal sıvı replasmanı planlanırken hastaya ait risk faktörleri belirlenmeli, ileri hemodinamik monitorizasyon yöntemleri kullanılmalıdır. Kreatinin düzeyi ve saatlik idrar çıkışının yanında yeni bir biyomarker olan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin (NGAL) idrarda artışının renal hasar ilişkili olduğu bildirilmiş ve reperfüzyonun ilk 24 saatinde ABH gelişimini göstermede tek ölçümde yüksek NGAL seviyesinin saptanması, serum kreatinin düzeyindeki artıştan daha anlamlı bulunmuştur (89). Postoperatif gelişen ABH sıklıkla intraoperatif iskemi reperfüzyon hasarı ve hemodinamik instabiliteye bağlı geliştiği için renal fonksiyonların korunmasına intraoperatif dönemde başlanmalıdır. Uygun cerrahi teknik kullanılması, hemodinaminin korunması, reperfüzyon fazında meydana gelen metabolik değişikliklerin düzeltilmesi, hipotansiyondan kaçınılarak gerektiğinde inotropik ajan başlanılıp normotansif kalınmasının hedeflenmesi renal komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (53).

2.8.4. Nörolojik Komplikasyonlar

Yapılan çalışmalarda KN sonrası nörolojik komplikasyonların oranı %26.3 olarak belirlenmiştir ve nörolojik komplikasyonların görüldüğü hastalarda hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu belirtilmektedir (90,91).

Nörolojik komplikasyonlar, böbrek fonksiyonlarında bozulma, sepsis, elektrolit bozuklukları, immunsupresif ilaç kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilir (92). Nörolojik komplikasyonlar, majör ve minör olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Ensefalopati, intrakraniyal kanama, nöbetler, merkezi sinir sistemi infeksiyonları, serebral infarktüs, serebellar sendrom, santral pontin miyelinoliz sendromu, posterior lökoensefalopati ve fokal nörolojik defisitler majör komplikasyonlardan sayılabilirken baş ağrısı, tremor, uyku döngüsünde bozulma, periferik nöropati, huzursuz bacak sendromu minör komplikasyonlar olarak değerlendirilir (93).

Nakil sonrası dönemde etiyolojik faktörlerin düzelmesine bağlı olarak nörolojik komplikasyonlar çoğunlukla düzelse de bu komplikasyonlar hastaların immünsupresif tedaviye uyumunu azaltarak rejeksiyon gelişme riski ve dolayısıyla yeniden transplantasyon uygulanma riskinin artmasına neden

olmaktadır (93). Bu nedenle transplantasyon öncesi dönemde tüm nakil adaylarının nörolojik muayenelerinin yapılması tıbbi sürecin bireyselleştirilmiş yönetimi için gereklidir.

2.9. Post-reperfüzyon sendromu

Portal ven klempinin çözülmesinden sonra ortaya çıkan ciddi bir intraoperatif komplikasyondur ve alıcının morbiditesini ve mortalitesini etkileyebilen dramatik kardiyovasküler ve metabolik bozukluklara neden olabilir (94).

İlk olarak Aggarwal ve arkadaşları tarafından karaciğerin reperfüzyonundan sonraki ilk 5 dakika içinde ortaya çıkan, en az 1 dakika süren, ortalama arter basıncının (OAB) başlangıç değerinin %30'dan daha fazla seviyede düşmesi durumu olarak tanımlanmıştır. Hilmi ve arkadaşları ise bu tanımlı genişleterek post-reperfüzyon sendromunu (PRS) hafif ve şiddetli olarak ele almıştır. Buna göre beş dakikadan daha kısa süren, başlangıç değerinin %30'undan daha az düşen OAB ve/veya kalp hızında azalma ile sürekli bir vazopresör infüzyonu başlamaya gerek olmaksızın intravenöz bolus Kalsiyum Klorür (1 g) ve/veya epinefrin (≤ 100 mcg) dozuna yanıt veren durumu hafif PRS; daha büyük hemodinamik instabilite, OAB ve/veya kalp hızında başlangıca göre %30'u aşan bir düşüş, asistoli veya hemodinamik açıdan anlamlı aritmiler ile tanımlanan veya vazopresör infüzyonuna intraoperatif dönemde başlanması ve postoperatif dönemde devam edilmesi gerekliliği durumunu şiddetli PRS olarak belirtmiştir (95,96).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Araştırmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Birimi'nde pandemi öncesi dönem olan 2018 Ocak-2019 Ocak tarihleri arasındaki bir yıllık dönemdeki KN hastaları ile 2020 Mart-2021 Mart tarihlerinde COVID-19 pandemisi dönemindeki bir yıllık dönemde KN yapılan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya belirtilen sürelerde nakli yapılan ve verilerine tam olarak ulaşılabilen pandemi öncesi dönemden 43; pandemi döneminden 38 olmak üzere toplamda 81 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmamıza başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.03.2022 tarih ve KAEK-233 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır (Ek 1). Ek olarak Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'ndan onay alınmıştır (Ek 2).

Tez çalışmamızda belirtilen süreçlerde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi ve Ameliyathanesi'nde KN yapılan hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları), preoperatif verileri (nakil etiyolojisi, hasta komorbiditeleri, hepatik ensefalopati öyküsü, özefagus varis durumu ve özefagus varis kanaması öyküsü, asit varlığı ve derecesi, ASA, MELD, MELD-Na, Child-Pugh skorları) ile laboratuvar verileri kaydedilmiştir.

Hastaların operasyondan önce yapılan son laboratuvar tetkiklerinde; hemogram, INR, aPTT, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, GFH, albümin, total bilirübin, direkt bilirübin, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), serum sodyum, CRP (C-Reaktif Protein) değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların preoperatif dönemde kardiyolog tarafından yapılan TTE incelemede hesaplanan EF ve PAB değerleri kaydedilmiştir.

Donör tipi ve yaşı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi tarafınca kayıt altına alınan veriler doğrultusunda kaydedilmiştir. Hastaların intraoperatif verileri (operasyon süresi, hastalara verilen kristalloid, albümin, diğer kolloid, kan ürünü transfüzyon miktarı ve cinsi, post-reperfüzyon sendromu gelişme durumu, vazoaaktif ilaç kullanılma durumu) hastalara ait anestezi fişlerinden edinilen bilgilere göre kaydedilmiştir.

Verilerde vazoaaktif ilaç dozlarına ilişkin verilerde yetersizlik olduğu için doz bilgisi değerlendirilememiştir. Donör karaciğerin sıcak ve soğuk iskemi süresi, cerrahi teknik (piggy back, vena kava total klempaj) verilerine ulaşamadığı için kaydedilememiştir.

Hastaların postoperatif verileri (yoğun bakıma kabul anında alınan ilk laboratuvar verileri, yoğun bakıma kabul anında alınan ilk arteriyal kan gazı örneğindeki pH ve laktat değerleri, hastane ve yoğun bakım yatışı süreleri, mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi, yeniden opere olup olmadığı) hastane bilgi sisteminden edinilen bilgilere göre kaydedilmiştir.

Hastalarda operasyon sonrası bir ay içerisinde ABH olup olmadığı 2012 yılında yayınlanan KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sınıflandırmasına göre belirlenmiştir. Hastaların ilk ABH gelişme zamanı, operasyon sonrası bir ay içerisindeki en yüksek kreatinin değerleri baz alınarak KDIGO sınıflamasına göre belirlenen ABH derecesi, renal replasman tedavisi alıp almadığı incelenmiştir.

Hastaların nakil sonrası süreçte COVID-19 enfeksiyonu açısından PCR ve/veya toraks bilgisayarlı tomografi (BT) pozitiflik durumları, COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyeti (evde, hastanede servis veya yoğun bakımda yatış durumu ve hastanede yatış süreleri) kaydedilmiştir.

Hastaların operasyon sonrası bir ay içerisinde gelişen komplikasyonları ile nakil sonrası süreçte gelişen rejeksiyon ve mortalite durumları hasta dosyaları, anestezi fişleri ve hastane veri tabanından retrospektif olarak taranarak kayıt altına alınmıştır.

3.2. Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım gösterdiği için, Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples T Test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testin sonucuna göre ise, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi çalıştırılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Ki-Kare testlerinde hücre içi değerler sütun yüzdesine göre verilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

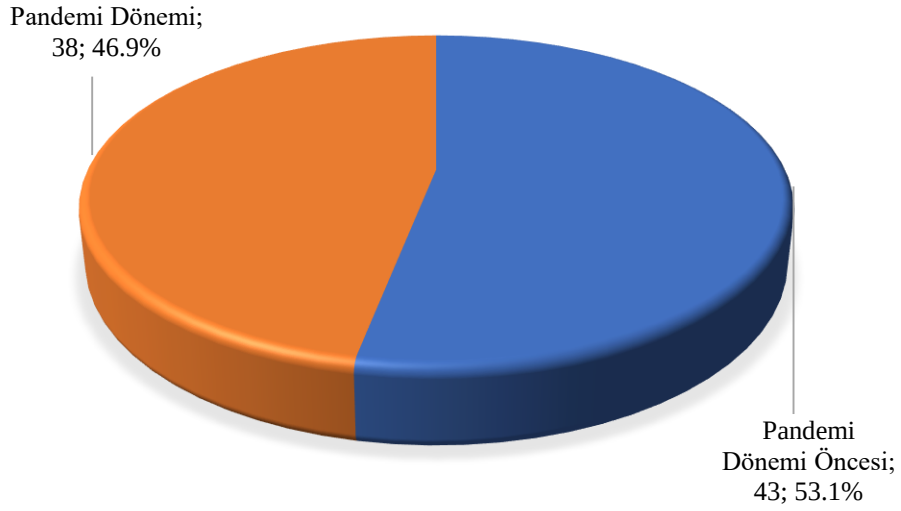
4. BULGULAR

Çalışmaya 57'si (%70.4) erkek, 24'ü (%29.6) kadın olmak üzere toplam 81 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalamaları 52.3 ± 11.44 yıl, VKİ ortalamaları $27.1(23.88-29.98)$ kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Çalışma grubundaki nakil hastalarının 38'i (%46.9) pandemi döneminde nakil olmuştur (Grafik 4.1). Katılımcıların ek hastalıkları, sigara-alkol kullanımları gibi genel özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Katılımcıların genel özellikleri

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=81)
Yaş (yıl), <i>Ort$\pm$SS</i>	52.3 $\pm$ 11.44
VKİ (kg/m^2), <i>Med(IQR)</i>	27.1(23.88-29.98)
Cinsiyet, <i>n(%)</i>	
Erkek	57(70.4)
Kadın	24(29.6)
Pandemi dönemi nakil durumu, <i>n(%)</i>	38(46.9)
Ek Hastalıklar, <i>n(%)</i>	
Tip 2 DM	28(34.6)
HT	15(18.5)
HPL	12(14.8)
KAH	14(17.3)
Astım veya KOAH	9(11.1)
İnterstisyel ve Diğer Akciğer Hastalıkları	13(16)
Kalp Yetmezliği	2(2.5)
KBH	4(4.9)
Aritmi	3(3.7)
Trombofili ilişkili Hastalık	2(2.5)
Sigara, <i>n(%)</i>	38(46.9)
Alkol, <i>n(%)</i>	15(18.5)

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı



Grafik 4.1. Nakil durumu

Son altı ayda ABH öyküsü olan 11 (%13.6) hasta bulunmaktadır. Bu 11 hastadaki ABH evreleri incelendiğinde altı hastanın (%54.5) evre 1, iki hastanın (%18.2) evre 2, üç hastanın (%27.3) evre 3 derecesinde olduğu görülmektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların operasyon öncesi dönemde akut böbrek hasarı durumu

Değişkenler	n	(n%)
Operasyon Öncesi Son 6 Ayda ABH Öyküsü, n(%)	81	11(13.6)
ABH Evresi, n(%)	11	
Evre 1		6(54.5)
Evre 2		2(18.2)
Evre 3		3(27.3)

ABH: Akut böbrek hasarı

Nakile neden olan etiyolojiler incelendiğinde en sık görülen sebep %32.1 ile Hepatit B virüsü olmuştur. Bunu sırası ile kriptojenik karaciğer sirozu (%27.2) ve alkol (%12.3) izlemektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Nakile neden olan etiyoloji

Değişkenler (n=81)	Tüm Katılımcılar (n%)
Nakile Neden Olan Etiyoloji	
Alkol	10(12.3)
Hepatit B	26(32.1)
Hepatit C	4(4.9)
KriptojenikKc-S	22(27.2)
PrimerSklerozanKolanjit	3(3.7)
Budd-Chiari	3(3.7)
Diğer	13(16)

Donörlerin yaş ortalaması 36.16 ± 11.42 yıl olarak hesaplanmıştır. Nakil %84 oranında canlı vericiden, %16 oranında kadavradan olmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Donör bilgileri

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=81)
Donör Yaşı (yıl), $Ort \pm SS$	36.16 ± 11.42
Donör Tipi, n(%)	
Canlı	68(84)
Kadavra	13(16)

Yapılan analizlere göre ortalama Child-Pugh skoru 8.14 ± 2.33 , MELD skoru 14.23 ± 5.92 , MELD-Na skoru 12.47 ± 7.13 olarak hesaplanmıştır. Hastaların Child-Pugh, MELD, MELD-Na ve ASA skorları ile Child-Pugh sınıfı Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Hastaların Child-Pugh, MELD, MELD-Na ve ASA skorları

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=81)
Child-Pugh Skoru, $Ort \pm SS$	8.14 ± 2.33
MELD Skoru, $Ort \pm SS$	14.23 ± 5.92
MELD-Na Skoru, $Ort \pm SS$	12.47 ± 7.13
Child-Pugh Sınıfı, n(%)	
Child-A	25(30.9)
Child-B	31(38.3)
Child-C	25(30.9)
ASA Skoru, n(%)	
ASA 2	19(23.5)
ASA 3	37(45.7)
ASA 4	25(30.9)

Hastaların nakil öncesi klinik özellikleri Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Buna göre hastaların 59’unda (%72.8) varis, 16’sında (%19.7) ensefalopati, 54’ünde (%64.2) asit olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların nakil öncesi klinik özellikleri

Değişkenler (n=81)	Tüm Katılımcılar (n%)
Varis Durumu Varlığı	59(72.8)
Grade 1	22(27.2)
Grade 2	25(30.9)
Grade 3	12(14.8)
Varis Kanama Öyküsü	22(27.2)
Ensefalopati Varlığı	16(19.7)
Evre 1	10(12.3)
Evre 2	4(4.9)
Evre 3	2(2.5)
Asit Varlığı	52(64.2)
Minimal	18(22.2)
Orta	5(6.2)
Masif	29(35.8)

Çalışmada nakil için ortalama operasyon süresi 483.83±94.01 dakika olarak hesaplanmıştır. Çalışmada 76 (%93.8) kişide intraoperatif inotrop/vazopressör ajan kullanıldığı ve hastaların 38’inde (%46.9) nakil esnasında PRS geliştiği belirlenmiştir.

İntraoperatif verilen kan ürünleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. İntraoperatif kan ürünü verilme durumu

Değişkenler (n=81)	Tüm Katılımcılar (Ort±SS)
İntraop Kristaloid	5540.74±2219.04
İntraop Kolloid	831.48±653.09
İntraop Eritrosit	5.75±5.51
İntraop TDP	6.84±4.83
İntraop Trombosit	0.52±0.82
İntraop Albumin	427.16±141.43

TDP: Taze donmuş plazma

Postoperatif yoğun bakım kabul anında arteriyel kan gazı pH değeri ortalama 7.37 ± 0.05 , laktat değeri ortalama 4.58 ± 2.56 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 28.32 ± 26.79 gün, yoğun bakımda yatış süreleri 5.42 ± 10.06 gün, mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri 3.21 ± 9.64 gün olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakıma tekrarlayan yatış oranı %18.5, tekrarlayan operasyon oranı ise %24.7 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların operasyon sonrasındaki klinik süreçleri

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=81)
Hastanede Yatış Süresi (gün), <i>Ort±SS</i>	28.32 ± 26.79
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün), <i>Ort±SS</i>	5.42 ± 10.06
Mekanik Ventilatöre Bağlı Kalınan Süre (gün), <i>Ort±SS</i>	3.21 ± 9.64
Yoğun Bakıma Yeniden Yatış, n%	15(18.5)
Tekrarlayan Operasyon Öyküsü, n%	20(24.7)

Çalışma grubundaki hastaların 15'inin operasyon sonrası dönemde PCR pozitifliği ya da BT bulgusu ile COVID-19 virüsü ile enfekte olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların COVID-19 enfeksiyon durumu ve enfeksiyon sürecine yönelik özellikleri Tablo 4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. COVID-19 ile enfekte hastaların enfeksiyon durumu ve enfeksiyon süreci

Değişkenler	n	Covid-19 ile Enfekte Hastalar
COVID-19 Pozitiflik Tarihi (Post-op ay), <i>Ort±SS</i>	15	22.33 ± 16.25
COVID-19 Nedenli Hastane Yatış Günü, <i>Ort±SS</i>	9	18.22 ± 20.54
Sayı (n)		
COVID-19 Durumu, n%	15	
Yalnızca PCR Pozitif		8(53.3)
Yalnızca BT Pozitif		3(20)
PCR ve BT Pozitif		4(26.7)
Covid-19 Ciddiyeti, n%	15	
Ev		6(40)
Hastane Servisi		8(53.3)
Yoğun Bakım		1(6.7)

COVID-19 ile enfekte olan 15 hastanın genel özellikleri Tablo 4.10 ile gösterilmiştir. Bu 15 hastanın 11'inin (%73.3) nakil işleminin pandemi

döneminde yapıldığı belirlenmiştir. Bu hastaların uzun dönem sonuçları incelendiğinde dokuz hastanın nakil sürecinin (%60) rejeksiyon ile beş (%33.3) hastanın ise mortalite ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile hayatını kaybeden bir hasta olmuştur. Bu hastanın COVID-19 ile ilişkili aşısının olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 4.10. COVID-19 ile enfekte hastaların genel özellikleri

Değişkenler	n	COVID-19 ile enfekte hastalar
Yaş (yıl), <i>Ort±SS</i>	15	53.27±13.12
VKİ (kg/cm ²), <i>Med(IQR)</i>	15	26.89(22.14-32.65)
Rejeksiyon Zamanı (Post-op gün), <i>Ort±SS</i>	9	14±6.40
Mortalite Zamanı (Nakilden sonra-ay), <i>Ort±SS</i>	5	29.20±24.85
Cinsiyet, <i>n(%)</i>	15	
Erkek		10(66.7)
Kadın		5(33.3)
Pandemi dönemi nakil durumu, <i>n(%)</i>	15	11(73.3)
Ek Hastalıklar, <i>n(%)</i>	15	
Tip 2 DM		5(33.3)
HT		4(26.7)
HPL		3(20)
KAH		3(20)
Astım veya KOAH		1(6.7)
İnterstisyel ve Diğer Akciğer Hastalıkları		4(26.7)
Kalp Yetmezliği		0(0)
KBH		1(6.7)
Aritmi		1(6.7)
Trombofili ilişkili Hastalık		0(0)
Sigara, <i>n(%)</i>	15	8(53.3)
Alkol, <i>n(%)</i>	15	4(26.7)
Rejeksiyon Durumu, <i>n(%)</i>	15	9(60)
Mortalite Durumu, <i>n(%)</i>	15	5(33.3)

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı

Hastaların operasyon sonrasındaki komplikasyon durumları değerlendirildiğinde pulmoner komplikasyon görülme oranının %74.1 (60 kişi), ABH görülme oranının ise %71.6 (58 kişi) olduğu belirlendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastalarda görülen postoperatif komplikasyonlar

Değişkenler (n=81)	Tüm Katılımcılar (n%)
Pulmoner Komplikasyonlar	60(74.1)
Pnömoni	12(14.8)
Plevral Efüzyon	59(72.8)
Atelektazi	60(74.1)
Sepsis	20(24.7)
Akut Böbrek Hasarı	58(71.6)
Aritmi	17(21)
Akut Koroner Sendrom	2(2.5)
Emboli	2(2.4)
Deliryum	9(11.1)

Çalışmada operasyon sonrasında ABH görülen hastalar ayrıca değerlendirildiğinde ilk ABH görülme zamanı postoperatif ortalama ortalama 5.31 ± 6.99 gün, en yüksek ABH değerinin zamanı ise postoperatif ortalama 11.62 ± 10.23 gün olarak bulunmuştur (Tablo 4.12). ABH görülen 58 hastanın dördüne (% 6.9) hemodiyaliz işlemi uygulanmıştır.

Tablo 4.12. Hastaların postoperatif ABH durumlarına ilişkin özellikler

Değişkenler	n	Tüm Katılımcılar
İlk ABH Zamanı (Post-op gün), $Ort \pm SS$	58	5.31 ± 6.99
En Yüksek ABH Değerinin Zamanı (Post-op gün), $Ort \pm SS$	58	11.62 ± 10.23
ABH, n(%)	81	58(71.6)
ABH Derecesi, n(%)	58	
ABH 1		26(44.8)
ABH 2		23(39.7)
ABH 3		9(15.5)

ABH: akut böbrek hasarı

Tüm hastalarda preoperatif bazal kreatinin değeri ortalama 0.79 ± 0.88 olarak, postoperatif bir ay içindeki en yüksek kreatinin değeri ortalama 1.48 ± 0.91 ve en düşük GFH değerleri ortalama 62.8 ± 28.38 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.13 ve Tablo 4.14).

Tablo 4.13. Hastaların preoperatif bazal kreatinin değeri

Değişkenler (n=81)	Tüm Katılımcılar (Ort±SS)
Preoperatif Bazal Kreatinin Değeri	0.79±0.88

Tablo 4.14. Postoperatif 1 ay içindeki en yüksek kreatinin ve en düşük GFH değerleri

Değişkenler (n=77*)	Tüm katılımcılar (Ort±SS)
Post-op 1 ay içindeki en yüksek kreatinin değeri	1.48±0.91
Post-op 1 ay içindeki en düşük GFH değeri	62.8±28.38

*Çalışmada dört hasta operasyon sonrası ilk bir ay içerisindeki dönemde hayatını kaybettiği için veriler 77 hasta üzerinden sunulmuştur. GFH: Glomeriler filtrasyon hızı

Postoperatif komplikasyonlardan aritmi görülen hastalarda en sık aritmi sinüs taşikardisi olarak belirlenmiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Operasyon sonrası dönemde aritmi görülen hastalarda aritmi tipleri

Değişkenler (n=17)	Aritmisi olan Hastalar
Sinüs Bradikardisi	4(23.5)
Sinüs Taşikardisi	6(35.3)
Supraventriküler Taşiaritmi	4(23.5)
Atriyal Fibrilasyon	3(17.6)

Nakil süreci rejeksiyon olarak seyreden hasta sayısı 39 (%48.1) ve mortal seyreden hasta sayısı 24 (%29.6) olarak bulunmuştur (Tablo 4.16 ve Tablo 4.17).

Tablo 4.16. Hastaların rejeksiyon durumu

Değişkenler	n	Tüm Katılımcılar
Rejeksiyon Durumu, n(%)	81	39(48.1)
Rejeksiyon Zamanı (Post-op gün), Ort±SS	39	12.97±4.42

Tablo 4.17. Hastaların mortalite durumu

Değişkenler	N	Tüm Katılımcılar
Mortalite Durumu, n(%)	81	24(29.6)
Mortalite Zamanı (Nakilden sonra-ay), Ort±SS	24	23.13±21.62

Hastalar nakil zamanlarına göre pandemi dönemi öncesi ve pandemi dönemi olmak üzere iki gruba ayrılmışlar ve bu iki gruba göre diğer parametreler analiz edilmiştir.

Pandemi öncesi dönemde nakil yapılan 43 hastanın dördünde (%9.3), pandemi döneminde nakil yapılan 38 hastanın 11'inde (%28.9) COVID-19 ile enfeksiyon durumu tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.047$).

COVID-19 ile enfekte olma tarihi pandemi dönemi öncesindeki 4 hastada 44.5(38.5-49.5) ay iken pandemi dönemindeki 11 hastada 12(7-23) aydır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$). Bu anlamlı farklılık Grafik 2'de de görülmektedir. Bu grafikte, nakil işlemi pandemiden önce ve pandemi döneminde olan iki grubun COVID-19 ile enfekte olmaya ilişkin tarih skorlarının Mann-Whitney U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y eksenindeki değerler ise COVID-19 ile enfekte olma tarihi değişkeninin birleşik skorlarını ifade etmektedir. Grafikte yer alan “mean rank (sıra ortalaması)” ifadesi ise, Mann-Whitney U testinin iki grubu karşılaştırırken kullandığı temel parametredir. Bu test, tüm değerleri düşükten yükseğe olacak şekilde sıralar ve sonrasında iki grubu mean-rank parametresine göre karşılaştırır.

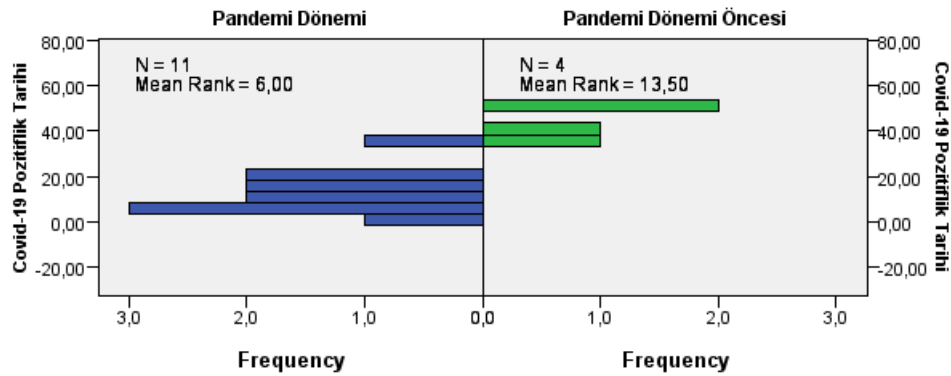
Pandemi dönemi öncesi ve pandemi döneminde nakil yapılan gruplarda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastane yatış günü ($p=0.500$), COVID-19 durumu ($p>0.999$), COVID-19 ciddiyeti ($p>0.999$), COVID-19 nedeniyle hastane yatış durumuna ($p>0.999$) yönelik anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Nakil zamanına göre COVID-19 ile enfekte hasta özellikleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Nakil Zamanı		p
		Pandemi Dönemi Öncesi	Pandemi Dönemi	
COVID-19 Pozitiflik Tarihi (Post-op ay)	4/11	44.5(38.5-49.5)	12(7-23)	0.001^u
COVID-19 Nedenli Hastane Yatış Günü	2/7	8(2-14)	10(8-23)	0.500 ^u
COVID-19 Varlığı	43/38	4(9.3) ^a	11(28.9) ^b	0.047*
COVID-19 Durumu	4/11			>0.999*
Yalnızca PCR Pozitif		2(50)	6(54.5)	
Yalnızca BT Pozitif		1(25)	2(18.2)	
PCR ve BT Pozitif		1(25)	3(27.3)	
COVID-19 Ciddiyeti	4/11			>0.999*
Ev		2(50)	4(36.4)	
Hastane Servisi		2(50)	6(54.5)	
Yoğun Bakım		0(0)	1(9.1)	
COVID-19 Nedeniyle Hastane Yatış	4/11			>0.999*
COVID-19 Pozitif-Yatış Yok		2(50)	4(36.4)	
COVID-19 Pozitif-Yatış Var		2(50)	7(63.6)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)**Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

**Grafik 4.2.** Nakil zamanına göre COVID-19 pozitiflik tarihi

COVID-19 ile enfekte olduğu belirlenen hastalardan yalnızca PCR pozitif olan sekiz hastanın altısı evde, biri hastanede serviste, biri yoğun bakımda tedavi olurken yalnızca BT pozitif olan üç hasta ve PCR ve BT birlikte pozitif olan dört hasta hastanede serviste tedavi olmuştur. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı

derecede farklı bulunmuştur. Yalnızca PCR pozitif olan hastalarda diğer iki gruba göre serviste takip edilme oranı daha düşüktür ($p=0.004$). COVID-19 nedeni ile hastanede yatış günü ($p=0.108$) ve hastaların nakil süreci sonrasındaki genel mortalite durumu (0.221) gruplar arasında benzer bulunmuştur (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. COVID-19 ile enfekte hastaların enfeksiyon ilişkili klinik seyri ve nakil süreci sonundaki genel mortalite durumu

Değişkenler	n ₁ /n ₂ / n ₃	Covid-19 Durumu			P
		PCR	BT	PCR+BT	
COVID-19 Nedenli Hastane Yatış Günü	2/3/4	9(8-10)	23(14-70)	8(5-14.5)	0.108 ^k
COVID-19 Ciddiyeti	8/3/4				0.004*
Ev		6(75) ^a	0(0) ^{a,b}	0(0) ^b	
Hastane Servisi		1(12.5) ^a	3(100) ^b	4(100) ^b	
Yoğun Bakım		1(12.5) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	
Genel Mortalite Durumu	8/3/4	3(37.5)	2(66.7)	0(0)	0.221*

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%). Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Rejeksiyon oranı pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda (%68.4) pandemi dönemi öncesi nakil yapılan hastalara (%30.2) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Mortalite zamanı pandemi dönemindeki hastalarda 7.78 ± 10.27 ay iken pandemi dönemi öncesi hastalarda 32.33 ± 21.58 ay olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Rejeksiyon zamanı ve mortalite durumu gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.20).

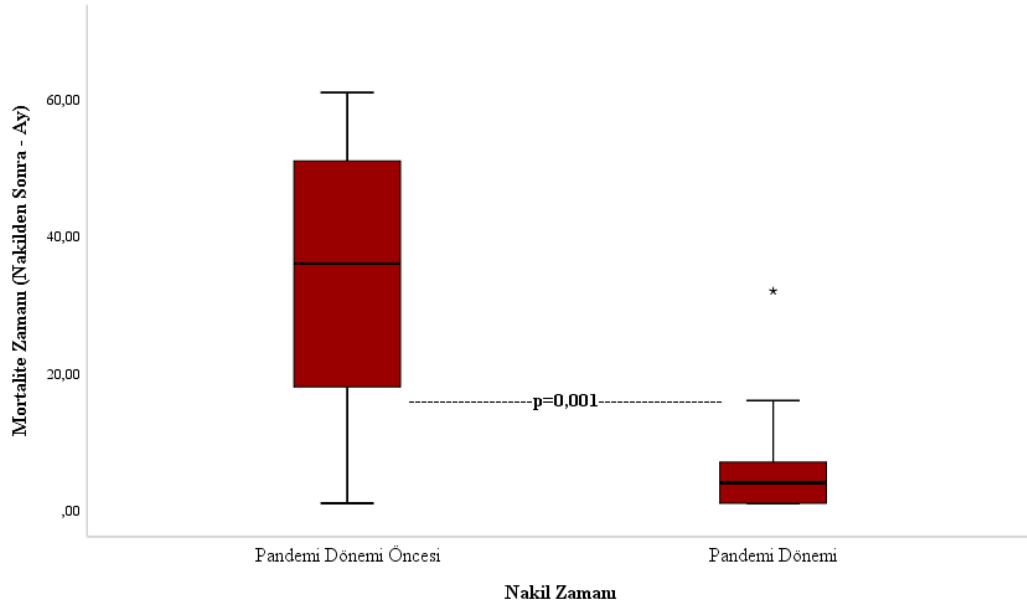
Tablo 4.20. Nakil zamanına göre rejeksiyon ve mortalite

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Nakil Zamanı		P
		Pandemi Dönemi Öncesi	Pandemi Dönemi	
Rejeksiyon Durumu	43/38	13(30.2) ^a	26(68.4) ^b	0.001*
Rejeksiyon Zamanı (Post-op gün)	13/26	14.31 $\pm$ 4.21	12.31 $\pm$ 4.45	0.187 [†]
Mortalite Durumu	43/38	15(34.9)	9(23.7)	0.391*
Mortalite Zamanı	15/9	32.33 $\pm$ 21.58	7.78 $\pm$ 10.27	0.001[†]

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

[†]Independent Samples T test, *Ort $\pm$ SD*



Grafik 4.3. Nakil zamanına göre mortalite zamanı

Cinsiyet, yaş, VKİ, donör yaşı, donör tipi, Child-Pugh skoru, MELD skoru, ASA skoru ve operasyon süresi ile hastaların rejeksiyon durumu ilişkisi değerlendirildiğinde VKİ dışında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 21). VKİ değerleri rejeksiyon olan hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (26.14 ± 4.95 ve 28.39 ± 4.32 ; $p=0.032$) (Grafik 4.4). Sigara ve alkol kullanımı rejeksiyon olan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bulunmamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Rejeksiyon durumuna göre bazı değişkenler

Değişkenler	Rejeksiyon Durumu		P
	Yok (n=42)	Var (n=39)	
Cinsiyet			>0.999*
Erkek	30(71.4)	27(69.2)	
Kadın	12(28.6)	12(30.8)	
Hastanın Yaşı (Yıl)	55.5(46-62)	53(45-59)	0.256 ^u
VKİ (kg/cm ²)	26.14±4.95	28.39±4.32	0.032^t
Sigara	19(45.2)	19(48.7)	0.928*
Alkol	7(16.7)	8(20.5)	0.874*
Donör Yaşı (Yıl)	32.5(27-39)	37(30-45)	0.239 ^u
Donör Tipi			0.287*
Canlı	33(78.6)	35(89.7)	

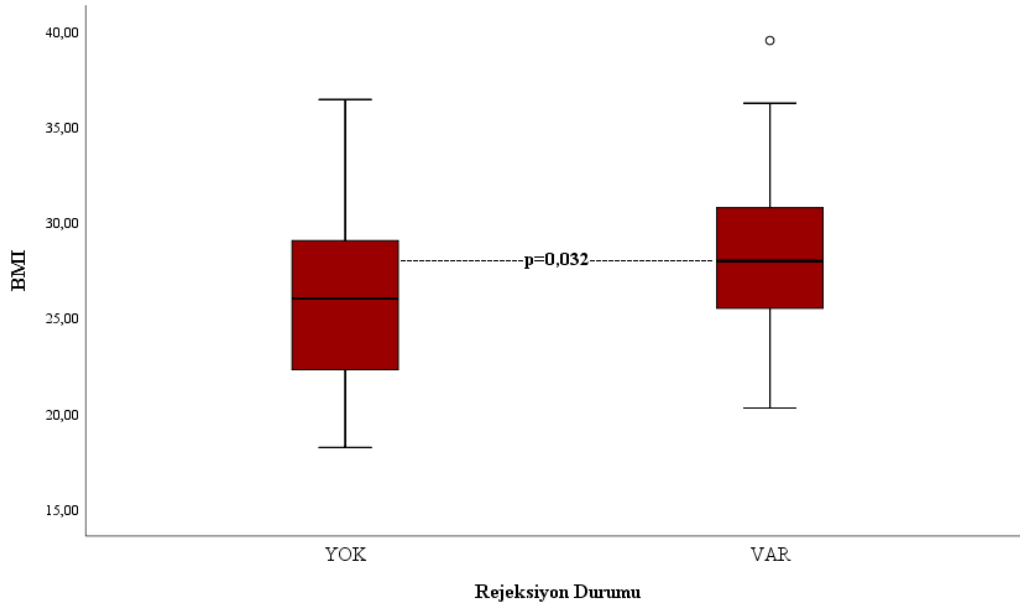
Kadavra	9(21.4)	4(10.3)	
Child-Pugh Skoru	8(6-10)	8(6-11)	0.420 ^u
Child-Pugh Sınıfı			0.677*
Child-A	12(28.6)	13(33.3)	
Child-B	18(42.9)	13(33.3)	
Child-C	12(28.6)	13(33.3)	
MELD Skoru	12.5(10-15)	14(10-19)	0.109 ^u
MELD-Na Skoru	8(6-17)	11(8-18)	0.128 ^u
ASA Skoru, n(%)			0.719*
ASA 2	9(21.4)	10(25.6)	
ASA 3	21(50)	16(41)	
ASA 4	12(28.6)	13(33.3)	
Operasyon Süresi (Dk)	480(420-540)	450(420-525)	0.259 ^u
Post-Op YB Kabul Kan Gazı- Ph	7.38(7.33-7.41)	7.39(7.33-7.42)	0.649 ^u
Preop Eko- EF (%)	65(64-65)	65(65-65)	0.533 ^u
PreopPulmoner Arter Basıncı	35(32-39)	35(31-36)	0.201 ^u
Preop HGB	11.19±2.11	10.99±2.47	0.699 [†]
Post-Op Yb Kabul HGB	9.95±1.71	10.01±1.17	0.859 [†]
İntraop TDP	6(3-9)	6(4-8)	0.563 ^u
İntraop Eritrosit	4(2-8)	5(2-9)	0.638 ^u

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

TDP: Taze donmuş plazma

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

[†]Independent Samples T test, Ort±SD



Grafik 4.4. Rejeksiyon durumuna göre VKİ

Çalışmada 24 hastanın (%29.6) nakil sürecinin mortalite ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Cinsiyet, yaş, VKİ, donör yaşı, donör tipi, Child-Pugh skoru, MELD skoru, ASA skoru ve operasyonlar ilgili bazı özellikler mortalite

durumuna göre analiz edildiğinde donör tipi dışındaki tüm değişkenler gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Donör tipi mortalite görülen hastaların %66.7'sinde canlı, %33.3'ünde kadavra iken mortalite görülmeyen hastaların ise %91.2'sinde canlı %8.8'inde kadavradır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.016) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Hastaların mortalite durumuna göre bazı değişkenler

Değişkenler	Mortalite Durumu		P
	Yok (n=57)	Var (n=24)	
Cinsiyet			0.164*
Erkek	37(64.9)	20(83.3)	
Kadın	20(35.1)	4(16.7)	
Hastanın Yaşı (Yıl)	57(46-62)	52(45-56)	0.085 ^u
VKİ (kg/cm ²)	27.03±4.84	27.69±4.66	0.568 ^t
Sigara	25(43.9)	13(54.2)	0.545*
Alkol	7(12.3)	8(33.3)	0.056*
Donör Yaşı (Yıl)	35(27-41)	36.5(28-46)	0.619 ^u
Donör Tipi			0.016*
Canlı	52(91.2) ^a	16(66.7) ^b	
Kadavra	5(8.8) ^a	8(33.3) ^b	
Child-Pugh Skoru	8(6-10)	8(6-10.5)	0.692 ^u
Child-Pugh Sınıfı			0.696*
Child-A	18(31.6)	7(29.2)	
Child-B	23(40.4)	8(33.3)	
Child-C	16(28.1)	9(37.5)	
MELD Skoru	12(10-17)	14.5(9.5-19)	0.300 ^u
MELD-Na Skoru	9(6-15)	12(8-21)	0.099 ^u
ASA Skoru, n(%)			0.707*
ASA 2	14(24.6)	5(20.8)	
ASA 3	27(47.4)	10(41.7)	
ASA 4	16(28.1)	9(37.5)	
Operasyon Süresi (Dk)	450(420-540)	455(427.5-522.5)	0.760 ^u
Post-Op YB Kabul Kan Gazı- Ph	7.38±0.05	7.36±0.06	0.084 ^t
Preop Eko- EF (%)	65(65-65)	65(62-65)	0.269 ^u
PreopPulmoner Arter Basıncı	35(32-37)	34(31-38)	0.963 ^u
Preop HGB	11.17±2.13	10.93±2.66	0.666 ^t
Post-Op Yb Kabul HGB	10.07±1.47	9.75±1.46	0.367 ^t
İntraop TDP	6(4-8)	7(4.5-10.5)	0.317 ^u
İntraop Eritrosit	4(1-8)	5.5(2-9.5)	0.467 ^u

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, Yates Düzeltmesi, n(%). TDP: Taze donmuş plazma

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

^tIndependent Samples T test, Ort±SD

Mortal seyreden 24 hastanın özellikleri Tablo 4.23’de gösterilmiştir. Bu hastaların yaş ortalamaları 49.54 ± 11.21 yıl ve nakilden sonra ortalama mortalite zamanı 23.13 ± 21.62 ay olarak bulunmuştur. Mortalite görülen hastaların %83.3’ünün erkek olduğu belirlenmiştir. Mortal seyreden hastaların dokuzunun (%37.5) nakil işlemi pandemi döneminde gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların 10’unda (%41.7) Tip 2 DM olduğu, beşinde (%20.8) HT olduğu saptanmıştır. Mortal seyreden hastalarda sigara kullanım oranı %54.2, alkol kullanım oranı %33.3 olarak bulunmuştur (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Nakil süreci mortalite ile sonuçlanan hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Mortal Seyreden Hastalar (n=24)
Yaş (yıl), <i>Ort±SS</i>	49.54±11.21
VKİ (kg/m ²), <i>Med(IQR)</i>	27.19(24.47-31.05)
Mortalite Zamanı (Nakilden sonra-ay), <i>Ort±SS</i>	23.13±21.62
Cinsiyet, <i>n(%)</i>	
Erkek	20(83.3)
Kadın	4(16.7)
Pandemi dönemi nakil durumu, <i>n(%)</i>	9(37.5)
Ek Hastalıklar, <i>n(%)</i>	
Tip 2 DM	10(41.7)
HT	5(20.8)
HPL	3(12.5)
KAH	4(16.7)
Astım veya KOAH	0(0)
İnterstisyel ve Diğer Akciğer Hastalıkları	3(12.5)
Kalp Yetmezliği	1(4.2)
KBH	1(4.2)
Aritmi	1(4.2)
Trombofili ilişkili Hastalık	1(4.2)
Sigara, <i>n(%)</i>	13(54.2)
Alkol, <i>n(%)</i>	8(33.3)

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı

Nakil sonrası rejeksiyon görülen 39 (%48.1) hastanın özellikleri Tablo 4.24'te gösterilmiştir. Mortalite durumunda olduğu gibi rejeksiyon durumunda da cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında rejeksiyon seyri olan hastaların %69.2'sinin (27 kişi) erkek olduğu belirlenmiş ve yine mortalite durumunda olduğu gibi bu gruptaki hastalara da en sık eşlik eden komorbiditenin %30.8 (12 kişi) oranı ile Tip 2 DM olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.24. Rejeksiyon görülen hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Rejeksiyon Görülen Hastalar (n=39)
Yaş (yıl), <i>Ort±SS</i>	51.51±10.25
VKİ (kg/m ²), <i>Med(IQR)</i>	28(25.36-30.85)
Mortalite Zamanı (Nakilden sonra-ay), <i>Ort±SS</i>	12.97±4.42
Cinsiyet, <i>n(%)</i>	
Erkek	27(69.2)
Kadın	12(30.8)
Pandemi dönemi nakil durumu, <i>n(%)</i>	26(66.7)
Ek Hastalıklar, <i>n(%)</i>	
Tip 2 DM	12(30.8)
HT	6(15.4)
HPL	4(10.3)
KAH	7(17.9)
Astım veya KOAH	1(2.6)
İnterstisyel ve Diğer Akciğer Hastalıkları	6(15.4)
KBH	2(5.1)
Aritmi	1(2.6)
Sigara, <i>n(%)</i>	19(48.7)
Alkol, <i>n(%)</i>	8(20.5)

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı

Nakil zamanına göre postoperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde pulmoner komplikasyon görülme oranı pandemi dönemi öncesi nakil olan hastalarda %58.1, pandemi dönemi nakil olan hastalarda %92.1 olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Benzer olarak plevral efüzyon (%55.8 ve %92.1; p=0.001), atelektazi (%58.1 ve %92.1; p=0.001) ve deliryum (%2.3 ve %21.1; p=0.011) oranları da pandemi

döneminde pandemi dönemi öncesinde göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Pnömoni, sepsis, akut böbrek hasarı, akut koroner sendrom gibi diğer komplikasyonların nakil zamanına göre anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Nakil zamanına göre postoperatif komplikasyonlar

Değişkenler	Nakil Zamanı		p*
	Pandemi Dönemi Öncesi (n=43)	Pandemi Dönemi (n=38)	
Pulmoner Komplikasyonlar	25(58.1) ^a	35(92.1) ^b	0.001
Pnömoni	5(11.6)	7(18.4)	0.585
Plevral Efüzyon	24(55.8) ^a	35(92.1) ^b	0.001
Atelektazi	25(58.1) ^a	35(92.1) ^b	0.001
Sepsis	9(20.9)	11(28.9)	0.564
Akut Böbrek Hasarı	31(72.1)	27(71.1)	>0.999
Aritmi	9(20.9)	8(21.1)	>0.999
Akut Koroner Sendrom	1(2.3)	1(2.6)	>0.999
Delirium	1(2.3) ^a	8(21.1) ^b	0.011

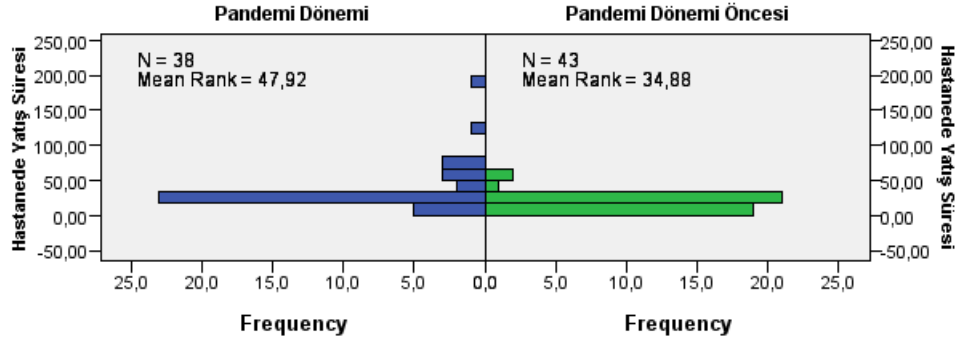
*Pearson Ki-Kare Test, FisherExact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%). Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Operasyon sonrasında hastanede yatış süresi pandemi dönemi öncesinde nakil yapılan hastalarda 20(15-25) gün iken pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda 22.5(19-35) gün olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.013$) (Grafik 4.5). Operasyon sonrasında yoğun bakımda yatış süresi ise nakil zamanına göre anlamlı olarak değişmemektedir ($p=0.947$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Hastaların nakil zamanına göre hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri

Değişkenler	Nakil Zamanı		p ^u
	Pandemi Dönemi Öncesi (n=43)	Pandemi Dönemi (n=38)	
Hastanede Yatış Süresi (gün)	20(15-25)	22.5(19-35)	0.013
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)	3(2-4)	2(2-6)	0.947

^uMann Whitney U test, Med(IQR)



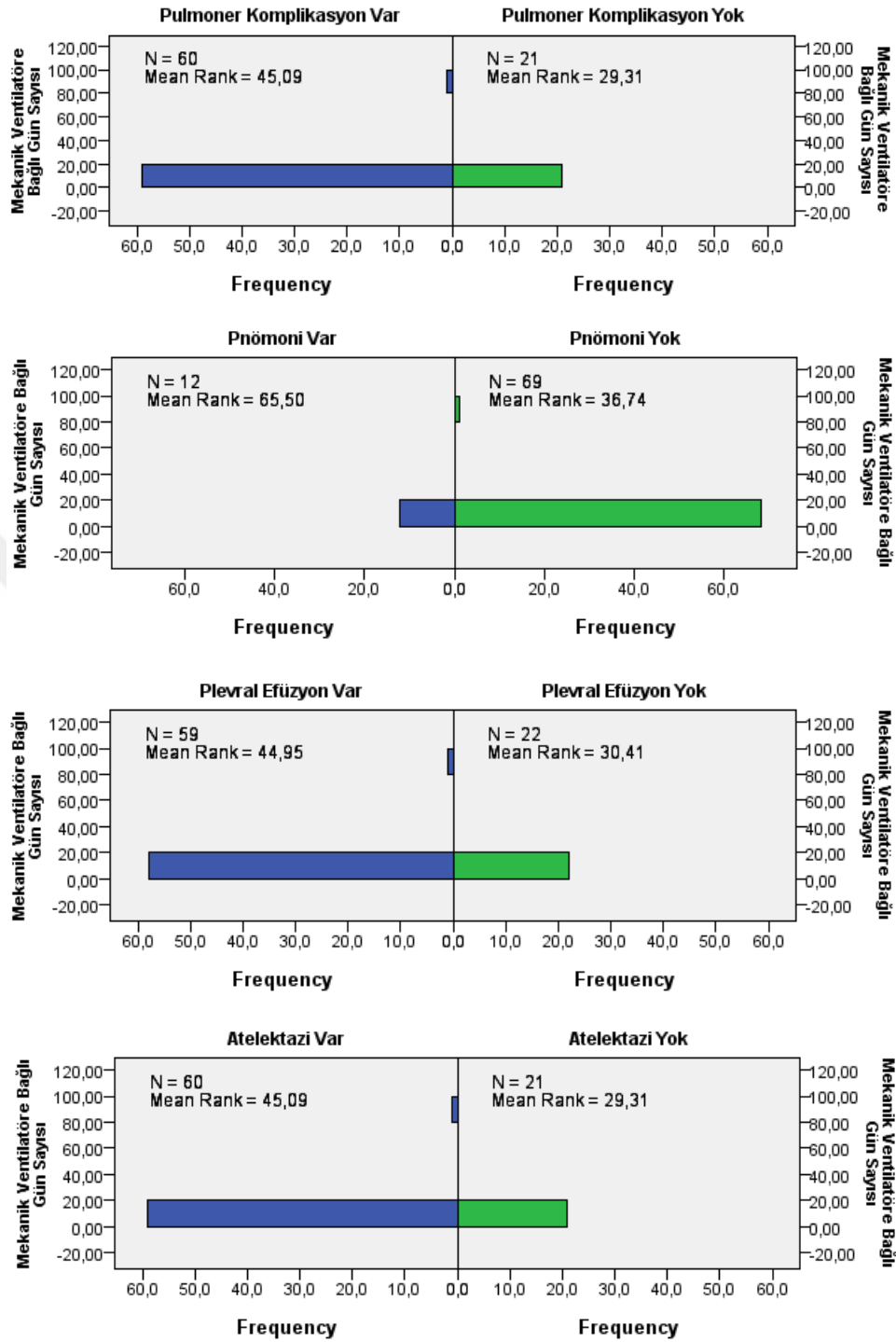
Grafik 4.5. Nakil zamanına göre hastanede yatış süresi

Mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı ile pulmoner komplikasyon, pnömoni, plevral efüzyon ve atelektazi görülme durumları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Pulmoner komplikasyon, pnömoni, plevral efüzyon ve atelektazi görülen hastalarda görülmeyen hastalara göre mekanik ventilatöre bağlı kalma süresinin anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.27) (Grafik 4.6).

Tablo 4.27. Postoperatif komplikasyonlara göre mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı

Değişkenler	Mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı	p ^u
Pulmoner Komplikasyonlar		0.004
Yok	1(1-1)	
Var	2(1-2)	
Pnömoni		<0.001
Yok	1(1-2)	
Var	4.5(2-8.5)	
Plevral Efüzyon		0.007
Yok	1(1-2)	
Var	2(1-2)	
Atelektazi		0.001
Yok	1(1-1)	
Var	2(1-2)	

^uMann Whitney U test, Med(IQR)



Grafik 4.6. Postoperatif komplikasyonlara göre mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı

PRS olan ve olmayan hastalar operasyon sonrası ABH gelişimi açısından benzer bulunmuştur ($p=0.524$). ABH gelişme oranı PRS görülen hastalarda %76,3, görülmeyen hastalarda %67,4'tür. İlk ABH zamanı ($p=0.110$),

postoperatif bir ay içindeki en yüksek kreatinin düzeyi zamanı ve ABH derecesi PRS gelişme durumuna göre farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Post-reperfüzyon sendromu varlığına göre akut böbrek hastalığı

Değişkenler	Post-reperfüzyon sendromu		P
	Yok	Var	
Akut Böbrek Hasarı	29(67.4)	29(76.3)	0.524*
İlk ABH Zamanı (Post-op gün)	4(1-7)	2(1-5)	0.152 ^u
En yüksek kreatinin zamanı (Post-op gün)	7(4-19)	5(3-25)	0.431 ^u
ABH Derecesi, n(%)			>0.999*
ABH 1	13(44.8)	13(44.8)	
ABH 2	11(37.9)	12(41.4)	
ABH 3	5(17.2)	4(13.8)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

Tablo 4.29’da operasyon süresi ile postoperatif yoğun bakım CRP düzeyleri ve mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı arasındaki korelasyon analizi sonuçları sunulmuştur. Postoperatif yoğun bakım CRP değeri ve mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı ile operasyon süresi ters ilişkili bulunmuştur ancak bu ilişkiler istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildir.

Tablo 4.29. Operasyon süresi ile postoperatif CRP düzeyi ve mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı ilişkisi

Pearson	Operasyon süresi	
Postoperatif CRP düzeyi	R	-0.073
	P	0.517
Mekanik Ventilatöre Bağlı Gün Sayısı	R	-0.011
	P	0.920

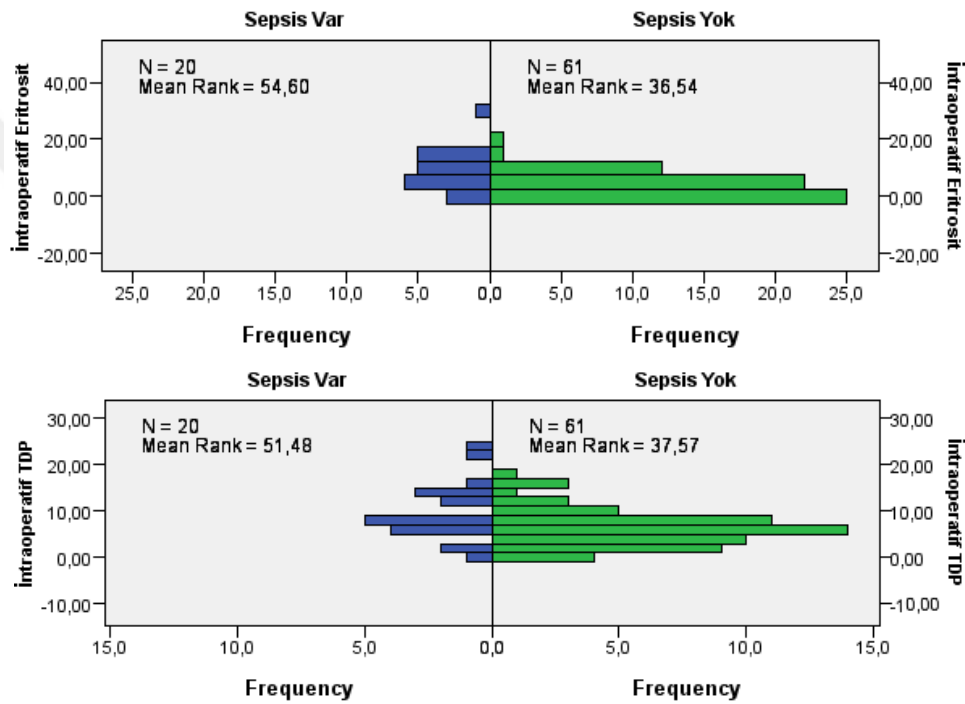
Sepsisi olan hastalarda olmayanlara göre intraoperatif verilen eritrosit ve taze donmuş plazma (TDP) miktarı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İntraoperatif verilen eritrosit miktarı sepsis olmayanlarda 4(1-7), olanlarda 10(3.5-14.5) ($p=0.003$), TDP miktarı ise sepsis olmayanlarda 5(3-8), olanlarda 7.5(6-13) ($p=0.021$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.30) (Grafik 4.7).

Tablo 4.30. Sepsis varlığına göre operasyon süresi, intraoperatif eritrosit ve intraoperatif TDP verilme durumu

Değişkenler	Sepsis		p ^u
	Yok (n=43)	Var (n=38)	
Operasyon Süresi (Dk)	450(420-540)	480(442.5-540)	0.368
İntraoperatif Eritrosit	4(1-7)	10(3.5-14.5)	0.003
İntraoperatif TDP	5(3-8)	7.5(6-13)	0.021

^uMann Whitney U test, Med(IQR)

TDP: Taze donmuş plazma



Grafik 4.7. Sepsis varlığına göre intraoperatif eritrosit ve intraoperatif TDP verilme durumu

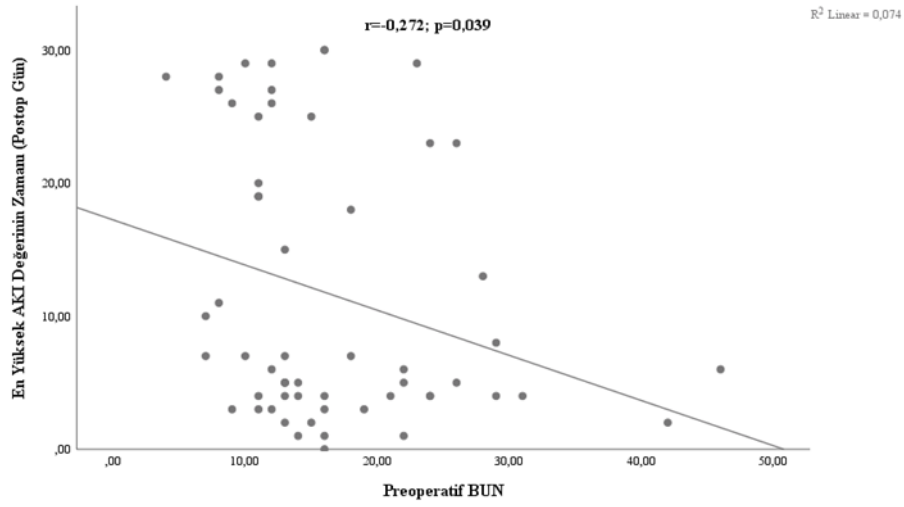
Preoperatif BUN değeri ile en yüksek kreatinin düzeyi zamanı arasında ters yönde, düşük düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=-0.272$; $p=0.039$) (Grafik 4.8). İlk ABH zamanı ile preoperatif BUN, kreatinin ve GFH değerleri arasındaki korelasyonlar ile en yüksek kreatinin düzeyi zamanı ile preoperatif kreatinin ve GFH arasındaki korelasyonlar anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Preoperatif BUN, Preoperatif Kreatin ve Preoperatif GFH düzeyleri ile ilk ABH görülme zamanı ve en yüksek kreatinin düzeyi zamanı zamanı arasındaki ilişki

Pearson		Preop BUN	Preop kreatinin	Preop GFH
İlk ABH Zamanı (Post-op gün)	r	-0.185	-0.250	0.252
	p	0.164	0.058	0.056
En yüksek kreatinin zamanı (Post-op gün)	r	-0.272*	-0.192	0.183
	p	0.039	0.149	0.169

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

GFH: Glomeriler filtrasyon hızı



Grafik 4.8. Preoperatif BUN değeri ile en yüksek kreatinin düzeyi zamanı arasındaki ilişki

Preoperatif BUN, Preoperatif kreatinin ve preoperatif GFH değerleri postoperatif ABH görülme durumu ile karşılaştırılmış ve analiz sonuçları Tablo 4.32’de sunulmuştur. Preoperatif BUN ve kreatinin değerleri ABH görülen hastalarda daha yüksek, preoperatif GFH değerleri ise ABH olmayan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildir ($p>0.05$).

Tablo 4.32. Postoperatif akut böbrek hasarı varlığına göre preoperatif BUN, preoperatif kreatinin, preoperatif GFH düzeyleri

Değişkenler	Akut Böbrek Hasarı		p ^a
	Yok (n=23)	Var (n=58)	
Preoperatif BUN	13(10-16)	14(11-22)	0.242
Preoperatif kreatinin	0.71(0.6-0.96)	0.82(0.61-0.92)	0.937
Preoperatif GFH	106(89-115)	98.5(83-113)	0.417

^aMann Whitney U test, *Med(IQR)*

BUN: Kan üre azotu, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Varis durumu ile preoperatif albümin konsantrasyonu, intraoperatif albümin verilme miktarı, hastanın preoperatif dönemdeki son 6 ayda ABH öyküsü ve ABH gelişme durumu karşılaştırıldığında yalnızca ABH gelişme durumu ile varis varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0.007). Varisi olmayan 22 hastanın %50'sinde, varisi grade 1 olan 22 hastanın %63.6'sında, grade 2 olan 25 hastanın %92'sinde, grade 3 olan 12 hastanın %83.3'ünde ABH olduğu görülmüştür. Farkın hangi gruplar arasında olduğu tespit edebilmek için yapılan ileri analizlerde varisi olmayan grup ile grade 2 varisi olan grubun birbirlerinden anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür (Tablo 4.33)

Tablo 4.33. Varis durumuna göre preoperatif albümin konsantrasyonu, intraoperatif verilen albümin miktarı, preoperatif son 6 ayda akut böbrek hasarı öyküsü ve operasyon sonrası akut böbrek hasarı gelişme durumu

Değişkenler	Varis Durumu				p
	Yok (n=22)	Grade 1 (n=22)	Grade 2 (n=25)	Grade 3 (n=12)	
Preoperatif Albümin	3.45(2.92-4.14)	3.33(2.8-3.8)	3.14(2.67-3.4)	3.26(2.98-3.85)	0.231 ^k
İntraoperatif Albümin	400(300-500)	400(400-500)	500(400-500)	400(300-550)	0.563 ^k
Preoperatif Son 6 Ayda ABH Öyküsü	2(9.1)	2(9.1)	5(20)	2(16.7)	0.666*
Akut Böbrek Hasarı	11(50) ^a	14(63.6) ^{a,b}	23(92) ^b	10(83.3) ^{a,b}	0.007*

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Varis kanama öyküsü olan hastalarda olmayan hastalara göre preoperatif albümin, preoperatif son 6 ayda ABH öyküsü oranı ve operasyon sonrasında ABH görülme oranı daha düşük, intraoperatif albümin verilme miktarı ise daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. Varis kanama öyküsüne göre preoperatif albümin düzeyi ve intraoperatif verilen albümin miktarı

Değişkenler	Varis Kanama Öyküsü		p
	Yok (n=59)	Var (n=22)	
Preoperatif Albümin	3.25(2.7-3.8)	3.2(2.97-3.91)	0.683 ^u
İntraoperatif Albümin	400(300-500)	500(400-500)	0.238 ^u
Preoperatif Son 6 Ayda ABH Öyküsü	6(10.2)	5(22.7)	0.159*
Akut Böbrek Hasarı	40(67.8)	18(81.8)	0.333*

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, FisherExact Test, Yates Düzeltmesi, *n(%)*.

ABH: Akut böbrek hasarı

Preoperatif albümin asidi olmayan hastalarda 3.69(3.17-4.19), minimal asidi olan hastalarda 3.46(3.18-3.87), orta derecede asidi olan hastalarda 3(2.84-3.36) ve masif asidi olan hastalarda 2.97(2.46-3.2) olarak hesaplanmıştır ve aradaki farklar anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda farkın asidi olmayanlar ile masif asidi olanlar arasında olduğu görülmüştür ($p=0.001$) (Grafik 4.9).

İntraoperatif albümin asidi olmayan hastalarda 400(250-400), minimal asidi olan hastalarda 500(400-500), orta derecede asidi olan hastalarda 400(400-500) ve masif asidi olan hastalarda 500(450-600) olarak hesaplanmıştır ve aradaki farklar anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda farkın asidi olmayanlar ile masif asidi olanlar arasında olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (Grafik 4.9).

Preoperatif ABH oranı asidi olmayan hastalarda %0, minimal asidi olan hastalarda %16.7, orta derecede asidi olan hastalarda %0 ve masif asidi olan hastalarda %27.6 olarak hesaplanmıştır ve aradaki farklar anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda farkın asidi olmayanlar ile masif asidi olanlar arasında olduğu görülmüştür (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Asit varlığına göre preoperatif albümin düzeyi ve intraoperatif albümin verilme miktarı ile preoperatif dönemdeki akut böbrek hasarı ve postoperatif dönemde akut böbrek hasarı durumu

Değişkenler	Asit Varlığı				P	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ¹⁻⁴	p ²⁻³	p ²⁻⁴	p ³⁻⁴
	Yok (n=22)	Minimal (n=22)	Orta (n=25)	Pasif (n=12)							
Preoperatif Albümin	3.69(3.17-4.19)	3.46(3.18-3.87)	3(2.84-3.36)	2.97(2.46-3.2)	0.002^k	>0.999	0.806	0.001	>0.999	0.125	>0.999
İntraoperatif Albümin	400(250-400)	500(400-500)	400(400-500)	500(450-600)	0.001^k	0.191	>0.999	<0.001	>0.999	0.934	>0.999
Preoperatif ABH Öyküsü	0(0) ^a	3(16.7) ^{a,b}	0(0) ^{a,b}	8(27.6) ^b	0.008*						
Akut Böbrek Hasarı	19(65.5)	13(72.2)	4(80)	22(75.9)	0.880*						

^kKruskal-Wallis H Test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)* ABH: Akut böbrek hasarı

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Asit yok

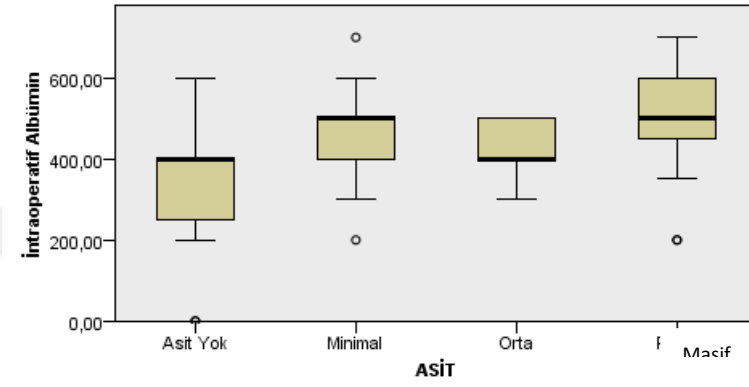
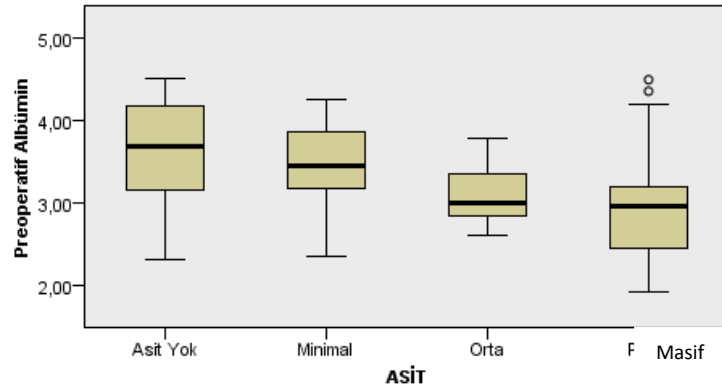
2: Minimal

3: Orta

4: Masif

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.



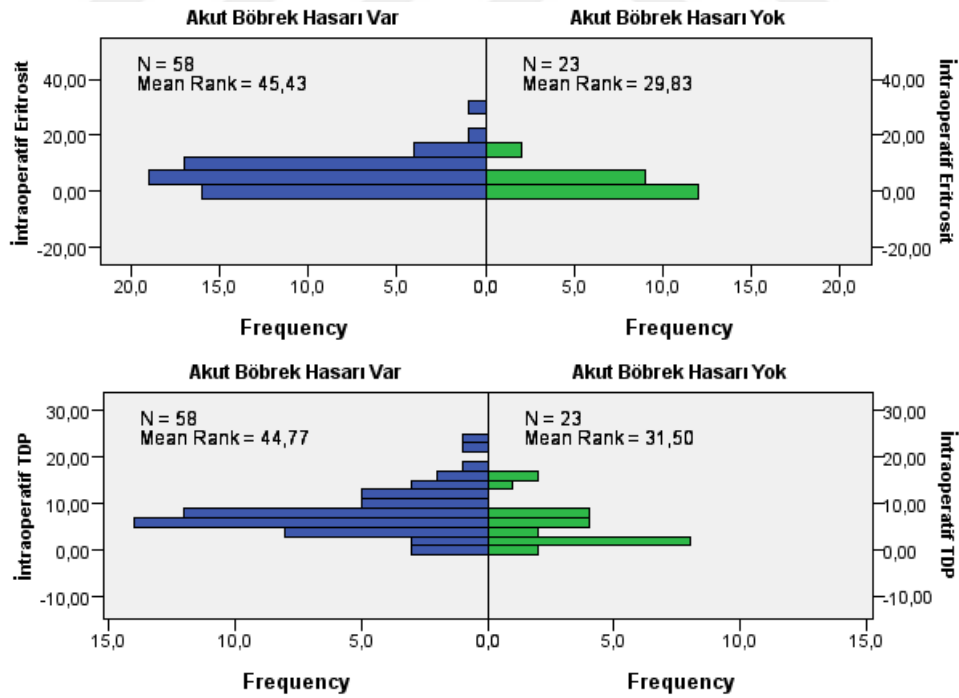
Grafik 4.9. Asit varlığına göre preoperatif albümin düzeyi ve verilen intraoperatif albümin miktarı

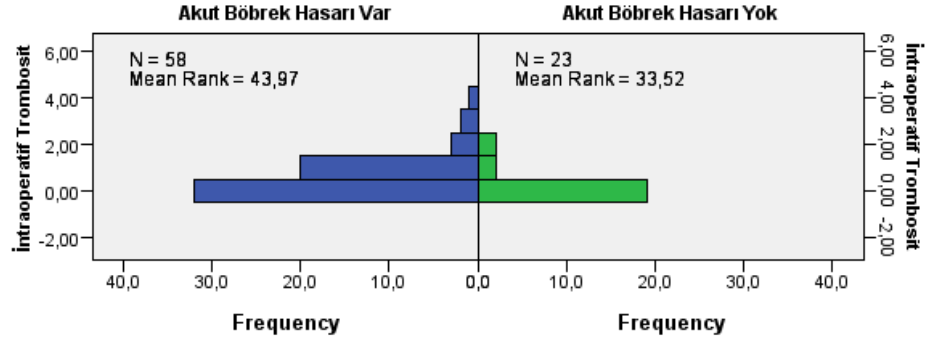
Nakil işlemi sırasında verilen eritrosit ($p=0.007$), TDP ($p=0.022$) ve trombosit ($p=0.035$) miktarları ABH gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Grafik 4.10). Operasyon sırasında verilen kristaloid, kolloid ve albümin miktarlarının ise ABH gelişme durumuna anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. İntraoperatif kan ürünü verilme ile operasyon sonrasında akut böbrek hasarı gelişme ilişkisi

Değişkenler (n=81)	Akut Böbrek Hasarı		p^u
	Yok (n=23)	Var (n=58)	
İntraop Kristaloid	5000(4000-7000)	5000(4250-6800)	0.732
İntraop Kolloid	500(500-1000)	1000(500-1500)	0.656
İntraop Eritrosit	2(0-6)	6(2-9)	0.007
İntraop TDP	4(2-7)	7(5-9)	0.022
İntraop Trombosit	0(0-0)	0(0-1)	0.035
İntraop Albumin	400(300-500)	500(400-500)	0.291

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)* TDP: Taze donmuş plazma





Grafik 4.10. Akut böbrek hasarına göre bazı intraoperatif kan ürünü verme durumları

ABH derecesi ile intraoperatif verilen kan ürünü miktarı analiz edilmiş ve sonuçlar Tablo 4.37 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre intraoperatif verilen kan ürünü miktarının ABH derecesine göre anlamlı olarak değişmediği görülmüştür ($p < 0.05$).

Tablo 4.37. Akut böbrek hasarı derecesine göre verilen intraoperatif kan ürünü miktarı

Değişkenler	ABH Derecesi			p^k
	ABH 1 (n=26)	ABH 2 (n=23)	ABH 3 (n=9)	
İntraop Kristaloid	5000(4000-6500)	5500(4500-6500)	5500(5000-7000)	0.363
İntraop Kolloid	500(0-1500)	1000(500-1500)	1000(500-1500)	0.858
İntraop Eritrosit	5.5(2-9)	7(3-11)	3(2-6)	0.314
İntraop TDP	7(4-9)	6(5-12)	7(5-9)	0.976
İntraop Trombosit	0(0-1)	0(0-1)	1(0-1)	0.942
İntraop Albumin	475(300-500)	500(400-600)	500(400-500)	0.702

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)* TDP: Taze donmuş plazma

ABH operasyon sonrasında ilk 7 günde gelişen 48 hasta ve 7 günden sonra gelişen 10 hasta şeklinde iki gruba ayrılmıştır ve intraoperatif verilen kan ürünü miktarı bu iki gruba göre ayrıca analiz edilmiştir. ABH görülme zamanı 7 günden sonra olan hastalarda intraoperatif kristaloid miktarı daha yüksek, kolloid, eritrosit, TDP ve albümin miktarı daha düşük olmakla birlikte bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Akut böbrek hasarı görülme zamanına göre intraoperatif verilen kan ürünü miktarı

Değişkenler (n=81)	Akut böbrek hasarı		p ^u
	7 Gün ve Öncesi (n=48)	7 Günden Sonra (n=10)	
İntraop Kristaloid	5000(4000-6500)	6500(5000-7000)	0.080
İntraop Kolloid	1000(500-1500)	500(500-1500)	0.784
İntraop Eritrosit	6(2.5-9.5)	3.5(2-8)	0.288
İntraop TDP	7(5-11.5)	5.5(4-7)	0.154
İntraop Trombosit	0(0-1)	0(0-1)	0.737
İntraop Albumin	500(400-500)	400(300-500)	0.229

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)* TDP: Taze donmuş plazma

İntraoperatif verilen kan ürünü miktarı ile pulmoner komplikasyon ilişkisi incelendiğinde kolloid haricindeki tüm kan ürünlerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Pulmoner komplikasyon görülen hastalarda intraoperatif kristaloid (p=0,001), eritrosit (p=0,001), TDP (p=0,016), trombosit (p=0,002) ve albumin (p=0,003) verilme miktarı, pulmoner komplikasyon görülmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Pulmoner komplikasyon görülme durumuna göre intraoperatif kan ürünü verilme durumu

Değişkenler (n=81)	Pulmoner Komplikasyon		p ^u
	Yok (n=21)	Var (n=60)	
İntraop Kristaloid	4500(4000-5000)	5500(4500-7000)	0,001
İntraop Kolloid	1000(500-1500)	500(175-1000)	0,398
İntraop Eritrosit	2(1-4)	6(2,5-10)	0,001
İntraop TDP	5(3-7)	7(4-11,5)	0,016
İntraop Trombosit	0(0-0)	0(0-1)	0,002
İntraop Albumin	400(200-500)	500(400-500)	0,003

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)* TDP: Taze donmuş plazma

5. TARTIŞMA

Pandemi döneminde cerrahi aktivitelerde uygulanan kısıtlamalar, immunsuprese bireylerde olası COVID-19 enfeksiyon yükü ve seyri gibi konular ülkemizde ve dünyada transplant programlarının yürütülmesini önemli ölçüde etkilemiştir.

Donörden alıcıya SARS-CoV-2 bulaş ihtimali, donörle ilgili olmayan kaynaklardan nakil sonrası COVID-19 gelişme riski, sosyal mesafenin etkileri hakkında belirsizlik, tesis, lojistik ve organizasyonel konular ile takip gerekliliği verimli bir nakil programını güvenli bir şekilde sürdürmeyi etkileyen ana konulardandır (97). Ayrıca, pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonuna bağlı hastaneye yatışların ve YBÜ kabullerinin zirve yapması yalnızca yeni yapılacak nakilleri değil nakil hastalarının takip süreçlerini de etkilemiştir (98).

Bu tez çalışmasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Birimi'nde pandemi dönemini de kapsayan 2018-2021 yılları arasında yapılan KN hastalarının nakil etiyolojileri, nakil öncesi ve sonrası dönemdeki klinik özellikleri, nakil sonrası komplikasyon, rejeksiyon ve mortalite durumları incelenmiştir.

Veriler sınırlı olmakla birlikte, erken nakil sonrası COVID-19 insidansının %38'e kadar çıkabildiği ve bu durumun genellikle toplumda veya hastanede yatış sırasında edinildiği ifade edilmektedir. Ayrıca altta yatan komorbiditelerin COVID-19 enfeksiyonunda genel mortalite riskini arttırdığı, bu nedenle de siroz veya otoimmün hepatit gibi kronik karaciğer hastalığı olan hastaların daha savunmasız olduğu belirtilmektedir (98).

Çalışmamızda COVID-19 virüsü ile enfekte olduğu belirlenen 15 hastanın dokuzunun (%60) nakil sürecinin rejeksiyonla, beşinin ise mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür. Bu nedenle nakil planlanan hastaların rutin olarak ve özellikle preoperatif dönemde COVID-19 açısından değerlendirilmesi ve tüm transplant hastaları için operasyon sonrası izolasyon ile yakın takip planlanması nakil sürecine olumlu etki sağlayabilir.

Belli ve arkadaşlarının Avrupa Karaciğer ve Bağırsak Nakli Derneği (ELITA) ve ELTR’de yer alan verilere göre yaptıkları değerlendirmeye göre nakil hastalarında enfeksiyon nedenli mortalitenin yalnızca 60 yaş ve üzeri hastalarda görüldüğü ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en az iki yıl önce transplantasyon yapılmış olan hastaların son iki yıl içinde transplant yapılanlara göre daha fazla hayatını kaybettiği belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda COVID-19 ile enfekte nakil hastalarının yaş ortalaması $53,27 \pm 13,12$ olarak bulunurken enfeksiyon nedeni ile hayatını kaybeden bir hasta olup hasta yaşı 43 olarak belirlenmiştir. Ek olarak süreci mortalite ile sonuçlanan beş hastanın ikisinin naklinin pandemi dönemi öncesinde üçünün naklinin ise pandemi döneminde yapıldığı belirlenmiştir.

Colmenero ve arkadaşlarının İspanya’da 111 COVID-19 ile enfekte KN hastasının klinik durumunu inceledikleri çalışmalarında COVID-19 insidansının KN hastalarında daha yüksek olduğu, ölüm oranlarının genel popülasyonda gözlenenden daha düşük olduğu, Mikofenolat kullanımının doza bağlı bir şekilde şiddetli COVID-19 riskini artırabileceği ancak kalsinörin inhibitörleri ve everolimus kullanımının böyle olumsuz bir riske neden olmayacağı belirtilmiştir (10). Bizim çalışmamızda genel popülasyona karşı bir kıyas yapılmamıştır. Çalışmamızda nakil hastalarının COVID-19 seyrine yönelik şiddeti incelediğimizde ise COVID-19 ile enfekte 15 kişinin dokuzunun (%60) hastane servisi ya da yoğun bakım yatışı olduğu belirlenmiştir.

İtalya Lombardiya’da bir nakil merkezinde Bhoori ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada KN 10 yıldan önce yapılan 111 hasta ile 2 yıl içerisinde nakli yapılan 40 hastanın süreci incelenmiş ve üç hastanın COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile hayatını kaybettiği ve bu üç hastanın tamamının da yakın zamanda nakli gerçekleşen tamamen bağışıklığı baskılanmış hastalar yerine, minimal immünsupresif rejimler alan nakil süresi 10 yıldan önce olan hastalardan olduğu belirtilmiştir. Çalışmada bağışıklığın baskılanmasının ciddi COVID-19 hastalığı riskini artırmıyor olarak görüldüğü belirtilmiştir (100). Ancak COVID-19’un KN alıcıları üzerindeki etkisini inceleyen bir meta-analizde bir yıl içinde enfekte olanlar ile bir yıl sonra enfekte olanlar arasında ölüm oranı açısından fark olmadığı ve COVID-19 enfeksiyonu zamanlamasının mortaliteyi etkilemediğini

belirtilmiştir (101). Bizim çalışmamızda COVID-19 ile enfekte 15 hastanın 11'inin (%73.3) nakil işleminin pandemi döneminde yapıldığı belirlenmiştir. Pandemi öncesi dönemde nakil yapılan 43 hastanın dördünde (%9.3), pandemi döneminde nakil yapılan 38 hastanın 11'inde (%28.9) COVID-19 ile enfeksiyon durumu tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile hayatını kaybeden bir hasta olduğu saptanmış ve bu hastanın nakilden sonraki yedinci ayında COVID-19 ile enfekte olarak hayatını kaybettiği belirlenmiştir. Bu bulgu Bhoori ve arkadaşlarının görüşü ile ters düşmektedir. Bhoori ve arkadaşlarının aksine karaciğer transplantasyonundan sonra bağışıklığı baskılanmış bireylerde enfeksiyon riskinin artış göstereceğini öngören ve bunun da klinikte mortalite artışı olarak karşımıza çıkacağını belirten görüşler de vardır (12). Çalışmamızda COVID-19 ile enfekte olarak hayatını kaybeden hastanın naklin yedinci ayında oluşu bu görüş ile örtüşmektedir. Çalışmamızda pandemi dönemi öncesi ve pandemi döneminde nakil yapılan gruplarda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastane yatış durumu, hastane yatış günü ve COVID-19 ciddiyetine yönelik anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular bağışıklık baskılanma süresinin COVID-19 enfeksiyon seyri ile yakın ilişkisi olmadığını desteklemektedir.

Batı Avrupa ve ABD'de viral hepatit B veya viral hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu, alkolik siroz, hepatosellüler karsinom veya hemokromatoz gibi genetik bozuklukların OKN için ana endikasyonlardan olduğu, ülkemiz Türkiye'de ise en sık OKN nedeninin viral hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu olduğu bilinmektedir. Ek olarak ülkemiz için viral hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu, alkolik siroz, otoimmün hastalıklar, Wilson hastalığı, Budd-Chiari sendromu ve kriptojenik karaciğer sirozu da OKN için ana endikasyonlar arasında yer almaktadır (33,34).

Çalışmamızda nakile neden olan etiyolojik faktörleri incelediğimizde en sık nedenin %32.1 ile hepatit B virüsü olduğu, bunu %27.2 ile kriptojenik karaciğer sirozu, %12.3 ile alkolik sirozun takip ettiği belirlenmiştir.

SDKH'de sonucu tahmin etmeye yönelik yöntemlerden olan MELD skorunun sirotik hastalarda cerrahi sonrası sağkalımı doğru bir şekilde öngördüğü

ancak buna rağmen %15-20 vakada sağkalımı tahmin etmedeki yanlışlığı dahil olmak üzere bazı sınırlamaların olduğu belirtilmektedir (66). Çalışmamızda rejeksiyon ve mortalite durumunu etkileyen faktörleri değerlendirdiğimizde yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanımı ve hastaların MELD, MELD-Na, Child-Pugh ve ASA skorlarının rejeksiyon ve mortalite durumu ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir.

Kilo fazlalığı cerrahi süreci olumsuz etkileyebilecek faktörlerdendir. VKİ 40 ve üzeri olan hastalarda KN sürecinde istenmeyen sonuçların doğabileceği ve bu hastaların nakil öncesi dönemde kilo verme konusunda desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (102). Araştırmamızda bu görüşleri destekler nitelikte rejeksiyon görülen hastaların VKİ değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Canlı vericiden KN, özellikle kadavradan organ temini sıkıntısı çeken birçok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de KN'nin yaygınlaşmasını sağlamıştır. Kadaverik KN ile kıyaslama yapıldığında canlı naklin; hastalara elektif operasyon şansı vermesi, greft iskemi süresinin çok az olması, bekleme listesinde ölümleri ortadan kaldırması gibi üstünlüklerinin olduğu belirtilmektedir (103). Çalışmamızda donör tipi ile mortalite ilişkisini araştırdığımızda kadavradan yapılan nakillerde anlamlı olarak mortalitenin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Atlas ve arkadaşlarının KN yapılan 28 hastada mortaliteye etki eden faktörleri inceledikleri çalışmalarında sekiz hastanın nakil sonrası yaşamını kaybettiği ve bu hastaların çoğunluğunun (beş kişi) erkek cinsiyette olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada hayatını kaybeden hastaların ortalama yaşlarının 53 ± 12.7 yıl olduğu ve EF'nin mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı, operasyon süresinin uzamasının ise mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı belirtilmiştir (4). Bizim 81 hastanın KN sürecini incelediğimiz bu çalışmada, 28 hastanın sürecinin mortalite ile sonuçlandığı ve hayatını kaybeden hastaların çoğunluğunun %83,3'ünün (20 kişi) Atlas ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde erkek cinsiyette olduğu belirlenmiş, fakat cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum hasta sayımızın kısıtlılığı ile ilişkili olabilir. Araştırmamızda hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması 49.54 ± 11.21 yıl

olarak, hayatını kaybedene kadar geçen süreç ise ortalama 23.13 ± 21.62 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda mortaliteye etki eden faktörleri değerlendirdiğimizde operasyon süresi, EF, PAB ve operasyon öncesindeki hemoglobin değerinin mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Merkezimizde 81 hastanın KN sürecini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, süreci rejeksiyon ile sonuçlanan hastaların %48.7'sinin, mortalite ile sonuçlanan hastaların %54.2'sinin sigara kullandığı belirlenmiştir. Leithead ve arkadaşlarının sigara kullanım durumunun KN hastalarında nakil sonrası mortalite ve morbiditeye etkisini inceledikleri çalışmalarında aktif sigara içen hastalarda nakil sonrası mortalitenin artmış olduğu ve bu durumun greftle ilişkisiz olduğu ve artan kardiyovasküler ve sepsis bağlantılı ölümün bir sonucu gibi görüldüğü belirtilmektedir (104). Sigara özellikle kardiyovasküler sisteme ilişkin olumsuz etkileri nedeni ile nakil başarısını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle nakil öncesi dönemden itibaren hastalara sigara kullanımı yönünden caydırıcı önerilerde bulunmak nakil başarısına olumlu katkı sağlayabilir.

SDKH'de operasyon sonrası süreçte bazı komplikasyonların görülebildiği ve nakil öncesi eşlik eden hastalıklar, cerrahi zorluklar ve ameliyat sonrası immüsupresyon gibi durumların morbiditenin %40-92'sinden sorumlu olduğu belirtilmektedir (77). Tez çalışmamızda mortal seyreden hastaların komorbiditelerini incelediğimizde % 41.7'sinin diyabetik olduğu, %20.8'inin hipertansif olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda operasyon sonrası dönemde %74.1 oranı ile en sık pulmoner komplikasyonların görüldüğü bunu %71.6 oranı ile ABH'ın takip ettiği görülmüştür. Aho ve arkadaşlarının KN hastalarında hızlı postoperatif ekstübasyon ile pulmoner komplikasyon gelişme durumunu değerlendirdiği çalışmada hızlı ekstübasyonun pulmoner komplikasyon riskini önemli ölçüde azalttığı, intraoperatif 12 ünite ve üzeri kan transfüzyonunun ise pulmoner komplikasyon riskini önemli ölçüde artırdığı belirtilmiştir (80). Araştırmamızda nakil zamanına göre postoperatif komplikasyonları değerlendirdiğimizde pulmoner komplikasyon görülme oranı pandemi dönemi öncesi nakil olan hastalarda %58.1, pandemi dönemi nakil olan hastalarda %92.1 olarak

hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ek olarak pulmoner komplikasyon görülen hastalarda mekanik ventilatöre bağlı kalma süresinin anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda intraoperatif kan transfüzyon miktarının pulmoner komplikasyonlarla ilişkisi değerlendirildiğinde pulmoner komplikasyon görülen hastalarda intraoperatif kristaloid, eritrosit, TDP, trombosit ve albumin verilme miktarı, pulmoner komplikasyon görülmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu bulgular intraoperatif dönemde verilen kan ürünlerinin ve miktarlarının pulmoner komplikasyon gelişmesi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Operasyon sürecinde verilen kan ürünleri ve miktarları nakil başarısını da etkileyebilmektedir. Yaprak ve arkadaşlarının KN yapılmış 81 hastanın seyrine kan transfüzyonlarının etkisini incelediği çalışmalarında, yüksek transfüzyon yapılan grupta (>4 ünite eritrosit süspansiyonu) postoperatif mortalite ve reoperasyon oranlarının daha yüksek olduğu ve intraoperatif kan transfüzyonu gereksinimi üzerinde hasta yaşı, primer hastalık olarak HCV varlığı ve hastanın Child skorunun anlamlı olarak etkisi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada yüksek transfüzyon yapılan grupta postoperatif enfeksiyon gelişiminin daha fazla olduğu ifade edilmiştir (105). Bizim çalışmamızda nakil işlemi sırasında verilen eritrosit, TDP ve trombosit miktarları ABH gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak operasyon sonrasında sepsis görülen hastalarda intraoperatif verilen eritrosit ve TDP miktarı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Portal ven klempinin açılmasından sonra ortaya çıkan ve alıcının morbiditesini ve mortalitesini etkileyebilecek kardiyovasküler ve metabolik bozukluklara neden olabilen PRS'nin ciddi bir intraoperatif komplikasyon olduğu bilinmektedir (94). Jochmans ve arkadaşlarının Belçika'da tamamına kadaverik donörden nakil yapılan 80 KN hastasının nakil sonrası bir yıllık süreçlerini inceledikleri araştırmalarında hepatik iskemi/reperfüzyon hasarının ABH ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada ABH görülmesi için belirlenen sürenin genellikle açıklananlardan çok daha erken olarak reperfüzyondan ortalama 12,0 saat sonra olduğu belirtilmiştir (106). Bizim çalışmamızda hastaların 38'inde

(%46.9) PRS geliştiği belirlenmiş, PRS gelişen hastalarda ABH gelişme oranı %76.3; PRS gelişmeyen hastalarda ise %67.4 olarak belirlenmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tez çalışmamızda 81 hastanın KN süreci değerlendirilmiş ve 24 kişide (%29.6) sürecin mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür. Araştırmamızda hayatını en erken kaybeden hasta naklin dördüncü gününde, en geç kaybeden hasta nakil sonrası 61. ayda olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda mortalite için herhangi bir süre kısıtlaması yapılmamış oluşu hastaların mortalite sürecine uzun dönemde etki edebilecek faktörlerin araya girebilmesi yönüyle bir kısıtlılıktır.

KN alıcılarında hiperakut rejeksiyonun nadir görüldüğü, akut ve kronik rejeksiyon insidansının ise gelişen immünsüpresif rejimler nedeniyle günümüzde azaldığı belirtilmektedir (107). Araştırmamızda %48.1 ile (39 kişi) rejeksiyon insidansı yüksek bulunmuştur.

Araştırmalarda rejeksiyon durumunun genellikle nakil sonrası ilk 3 ayda ortaya çıktığı belirtilmektedir (108). Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyici şekilde nakil sonrası rejeksiyon görülme zamanı ortalama 12.97 ± 4.42 gün olarak belirlenmiştir. Mugaanyi ve arkadaşlarının 244 KN hastasında rejeksiyona etki eden faktörleri inceledikleri çalışmalarında hastaların 27'sinde (%11.1) rejeksiyon görüldüğü ve bu hastaların 22'sinin (%81.5) erkek, 5'inin (%18.5) kadın olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada rejeksiyon üzerine alıcı yaşı, donör yaşı, VKİ, MELD skoru, sıcak iskemi süresi, soğuk iskemi süresi, ameliyat süresi ve intraoperatif kan kaybı açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (108). Bizim çalışmamızda rejeksiyona etki eden faktörleri değerlendirdiğimizde hastanın yaşı, cinsiyeti, donör yaşı, donör tipi, Child-Pugh skoru, MELD skoru, ASA skoru ve operasyon süresinin hastaların rejeksiyon durumu ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadığı ancak rejeksiyon görülen hastaların VKİ'nin anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda rejeksiyon durumunda cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunmasa da Mugaanyi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde rejeksiyon seyri olan hastaların çoğunluğunun (%69.2) erkek olduğu belirlenmiştir. Araştırmamızda pandemi öncesi döneme göre değerlendirme yapıldığında ise rejeksiyon oranı pandemi dönemindeki hastalarda (%68.4)

pandemi dönemi öncesindeki hastalara (%30.2) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar rejeksiyona etki eden faktörlerin daha geniş kapsamlı çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Araştırmamızda mortalite zamanını değerlendirdiğimizde pandemi dönemindeki hastalarda nakil sonrası mortalite ortalama 7.78 ± 10.27 ay iken pandemi dönemi öncesi hastalarda 32.33 ± 21.58 ay olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda operasyon sonrasında hastanede yatış süresi ise pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda pandemi öncesi nakil yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur. Pandemi döneminde yapılan nakillerden sonra gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde pnömoni ve sepsis görülme oranının pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Buradan çıkarımla pandemi dönemindeki nakil hastalarında yatış süresinin anlamlı olarak daha uzun seyretmesi ancak mortalite zamanının anlamlı olarak daha kısa olması pandemi döneminde nakil hastalarına eşlik eden enfeksiyon durumunun daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir.

Araştırmamızda pandemi öncesi dönem olan 2018 Ocak-2019 Ocak tarihleri arasındaki bir yıllık dönemde 43 hastaya; 2020 Mart-2021 Mart tarihlerinde COVID-19 pandemisi dönemindeki bir yıllık dönemde 38 hastaya KN yapılmış ve birer yıllık süreler içinde pandemi dönemi öncesinde pandemi dönemine göre daha fazla sayıda KN yapıldığı belirlenmiştir. Nakil yapılan hastalardan COVID-19 ile enfekte olan 15 hastanın özellikleri ve klinik seyri detaylı olarak incelendiğinde 11'inin (%73.3) nakil işleminin pandemi döneminde yapıldığı belirlenmiştir. Bu 15 hastanın uzun dönem sonuçları incelendiğinde ise dokuz hastanın nakil sürecinin (%60) rejeksiyon ile beş (%33.3) hastanın ise mortalite ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Ek olarak çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile hayatını kaybeden bir hasta olduğu saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

Tez araştırmamızda pandemi döneminin KN'ne etkisi yönünden elde ettiğimiz veriler kısıtlı olmakla birlikte sonuçlarımız pandemi döneminin KN hastalarının klinik seyrine olumsuz yönde etkisi olduğu ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda postoperatif dönemde pulmoner komplikasyonların pandemi öncesi döneme göre anlamlı olarak yüksek bulunması da bu olumsuz ilişkiyi destekler niteliktedir. Çalışmamızda pandemi dönemi öncesi ve pandemi döneminde nakil yapılan gruplarda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastane yatış durumu, hastane yatış günü ve COVID-19 ciddiyetine yönelik anlamlı fark bulunmamış olması bağışıklık baskılanma süresinin COVID-19 enfeksiyon seyri ile yakın ilişkisi olmadığını ve nakil hastalarında COVID-19 enfeksiyon seyrini etkileyen daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu desteklemektedir. Ek olarak operasyon sonrası dönemde uygun hasta grubunda erken ekstübasyon yaklaşımının hastanın klinik seyri üzerine olumlu etki sağlayacağı akılda tutulmalıdır.

Başarılı bir KN, operasyon öncesi hasta merkezli faktörler, donör uyumu, cerrahi başarı ve iyi bir anestezi yönetimine dayalı hasta takibi ile mümkün olabilir. Bu nedenle operasyon öncesi dönemde hastalar komorbidite durumları ve tedavi uyumları ile kilo fazlalığı gibi faktörler yönünden klinisyenlerce kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve hastaların klinik yönden optimizasyonunun sağlanması hedeflenmelidir. Hastanın operasyon sonrası süreçteki takibi de uzun döneme dayalı nakil başarısı yönünden önemlidir. Bu nedenle nakil hastaları pandemi döneminde COVID-19 virüsü gibi enfeksiyona neden olabilecek faktörlerden korunmalı, hastalara uzun dönem kişisel korunma ve izolasyon sağlamaya yönelik tedbirler yönünden önerilerde bulunulmalıdır.

7. ÖZET

COVID-19 Pandemisi Döneminde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Postoperatif Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Günümüzde ortotopik karaciğer nakli, son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda tek kesin tedavi olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyonlar ise nakil hastalarında sağkalımı etkileyen önemli bir sorundur. COVID-19'a bağlı enfeksiyon durumunun karaciğeri nasıl etkilediğinin patofizyolojik mekanizmaları halen net olarak bilinmemektedir ve immunsuprese kişilerde COVID-19 enfeksiyon seyri ve COVID-19'a bağlı pandemi durumunun nakil hastalarına yansması tartışmalı bir konudur.

Araştırmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Birimi'nde COVID-19 pandemisini de kapsayan 2018-2021 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan 18 yaş ve üzeri toplam 81 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların nakil etiyolojileri, nakil öncesi ve sonrası dönemdeki klinik özellikleri ile hastaların pandemi öncesi süreç ve pandemi sürecinde nakil olma durumlarına göre nakil sonrası komplikasyon, rejeksiyon ve mortalite durumlarının pandemi dönemi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Hasta verilerine hasta dosyaları, anestezi fişleri ve hastane veri tabanı kullanılarak ulaşılmıştır. Veriler; hastaların demografik özelliklerini, komorbiditelerini, MELD, MELD-Na, CHILD skorlarını, laboratuvar değerlerini, intraoperatif dönemde transfüze edilen kan ve kan ürünü miktarını, postoperatif komplikasyonlarını, hastane-yoğun bakım kalış sürelerini, rejeksiyon ve mortalite durumlarını içermektedir. Ayrıca çalışmamızda hastaların nakil sonrası süreçte COVID-19 ile enfekte olma durumu, enfeksiyon seyri ve enfeksiyona bağlı mortalite durumu hastane veri tabanından yararlanılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya 43'ü (%53.1) pandemi dönemi öncesinden, 38'i (%46.9) pandemi döneminden nakil olan toplamda 81 hasta dahil edilmiştir. Nakile neden olan etiyolojiler incelendiğinde en sık görülen sebebin %32.1 ile Hepatit B virüsü olduğu belirlenmiştir. Çalışmada nakil sonrası rejeksiyon görülen hasta sayısı 39

(%48.1) ve nakil süreci mortal seyreden hasta sayısı 24 (%29.6) olarak bulunmuştur. Rejeksiyon oranı pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda (%68.4) pandemi dönemi öncesi nakil yapılan hastalara (%30.2) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Tüm grupta rejeksiyon durumu incelendiğinde VKİ değerleri rejeksiyon olan hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (26.14 ± 4.95 ve 28.39 ± 4.32 ; $p=0.032$). Tüm grupta mortalite ile ilişkili durumlar değerlendirildiğinde cinsiyet, yaş, VKİ, donör yaşı, Child-Pugh skoru, MELD skoru, ASA skorunun mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır. Donör tipi mortalite görülen hastaların %66.7'sinde canlı, %33.3'ünde kadavra iken mortalite görülmeyen hastaların ise %91.2'sinde canlı %8.8'inde kadavradır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.016$). Nakil zamanına göre postoperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde pulmoner komplikasyon görülme oranı pandemi dönemi öncesi nakil olan hastalarda %58.1, pandemi dönemi nakil olan hastalarda %92.1 olarak hesaplanmıştır ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0.001$).

Çalışma grubundaki hastaların 15'inin operasyon sonrası dönemde PCR pozitifliği ya da BT bulgusu ile COVID-19 virüsü ile enfekte olduğu belirlenmiş ve bu 15 hastanın dokuzunun (%60) nakil sürecinin rejeksiyonla, beşinin ise mortalite ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile hayatını kaybeden bir hasta olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda operasyon sonrasında hastanede yatış süresi pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda pandemi öncesi nakil yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur. Ek olarak mortalite zamanı pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Pandemi döneminde yapılan nakillerden sonra gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde pnömoni ve sepsis görülme oranının pandemi döneminde nakil yapılan hastalarda daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Buradan çıkarımla pandemi dönemindeki nakil hastalarında yatış süresinin anlamlı olarak daha uzun seyretmesi ancak mortalite zamanının anlamlı olarak daha kısa olması pandemi

döneminde nakil hastalarına eşlik eden enfeksiyon durumunun daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir.

Sonuçlarımız pandemi döneminin karaciğer nakli hastalarının klinik seyrine olumsuz yönde etkisi olduğu ile ilişkili bulunmuştur. Operasyon öncesi dönemde hastaların komorbidite durumları, kilo fazlalığı, tedavi uyumları gibi faktörlerin klinisyenlerce değerlendirilmesi ve hastaların klinik yönden optimizasyonunun sağlanması nakil başarısına olumlu katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, karaciğer nakli, komplikasyon, mortalite, pandemi



8. ABSTRACT

Evaluation of Postoperative Complications in Patients Who Had Liver Transplantation at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital During the COVID-19 Pandemic

Today, orthotopic liver transplantation is considered the only definitive treatment for patients with end-stage liver disease. Infections are an important problem affecting survival in transplant patients. The pathophysiological mechanisms of how COVID-19-related infection affects the liver are still not clearly known, and the reflection of the COVID-19 infection course in immunosuppressed people and the COVID-19-related pandemic situation on transplant patients is a controversial issue.

A total of 81 patients aged 18 and over who underwent liver transplantation between 2018 and 2021, including the COVID-19 pandemic, at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital Organ Transplantation Unit were included in our research.

In our study, we aimed to examine the transplant etiology of the patients, their clinical characteristics in the pre- and post-transplant period, and the relationship between the post-transplant complication, rejection and mortality situations and the pandemic period according to the patients' transplantation status before and during the pandemic period. Patient data was accessed using patient files, anesthesia charts and hospital database. Data; It includes the demographic characteristics of the patients, comorbidities, MELD, MELD-Na, CHILD scores, laboratory values, amount of blood and blood products transfused in the intraoperative period, postoperative complications, hospital-intensive care stay duration, rejection and mortality situations. In addition, in our study, the status of patients being infected with COVID-19 in the post-transplant period, the course of infection and infection-related mortality were evaluated by using the hospital database.

A total of 81 patients were included in the study, 43 (53.1%) of whom were transferred before the pandemic period and 38 (46.9%) of whom were transferred during the pandemic period.

When the etiologies leading to transplantation were examined, it was determined that the most common cause was Hepatitis B virus with 32.1%.

In the study, the number of patients who experienced rejection after transplantation was 39 (48.1%) and the number of patients whose transplantation process was mortal was 24 (29.6%). The rejection rate was found to be significantly higher in patients transplanted during the pandemic period (68.4%) than in patients transplanted before the pandemic period (30.2%) ($p = 0.001$). When the rejection status was examined in the whole group, BMI values were found to be significantly higher in patients with rejection than in patients without (26.14 ± 4.95 and 28.39 ± 4.32 ; $p=0.032$). When the conditions associated with mortality were evaluated in the whole group, no significant effect of gender, age, BMI, donor age, Child-Pugh score, MELD score, and ASA score on mortality was found. Donor type was alive in 66.7% of the patients with mortality and cadaver in 33.3%, while 91.2% of the patients without mortality were alive and 8.8% were cadaveric, and these differences were found to be statistically significant ($p=0.016$). When postoperative complications were evaluated according to the time of transplantation, the rate of pulmonary complications was calculated as 58.1% in patients transplanted before the pandemic period and 92.1% in patients transplanted during the pandemic period, and this difference was determined to be statistically significant ($p = 0.001$).

It was determined that 15 of the patients in the study group were infected with the COVID-19 virus with PCR positivity or CT findings in the postoperative period, and the transplantation process of nine of these 15 patients (60%) resulted in rejection and five of them resulted in mortality.

In our study, it was determined that there was a patient who died due to COVID-19 infection.

In our study, the duration of hospitalization after the operation was found to be statistically significantly longer in patients transplanted during the pandemic period than in patients transplanted before the pandemic. Additionally, mortality time was found to be significantly shorter in patients transplanted during the pandemic period. When the complications that developed after transplantations during the pandemic period were evaluated, it was determined that the incidence of pneumonia and sepsis was higher in patients transplanted during the pandemic period, but this difference was not statistically significant.

In conclusion, the significantly longer length of stay but significantly shorter mortality time in transplant patients during the pandemic period may be associated with the higher number of infections accompanying transplant patients during the pandemic period.

Our results were found to be associated with the negative impact of the pandemic period on the clinical course of liver transplant patients. Evaluating factors such as patients' comorbidities, overweight, and treatment compliance by clinicians in the preoperative period and ensuring clinical optimization of patients can contribute positively to transplant success.

Key words: COVID-19, liver transplantation, complications, mortality, pandemic

9. KAYNAKLAR

1. Kaçmaz N, Ünsal Barlas G. Karaciğer Nakli Yapılan Hasta ve Hasta Yakınlarının Psikososyal Durumlarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi - Journal of Psychiatric Nursing 2014;5(1):1-8.
2. Edirne T. Türkiye’de organ ve doku nakli uygulamaları: Sonuçları ve Strateji önerileri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004. 24: 261-266.
3. Yücecin L, Keçecioğlu N, Ersoy FF. Türkiye’de organ bağışı ve nakline bir bakış. Diyaliz Transplantasyon ve Yanık 2003; 14: 115-18.
4. Atlas A, Tatlı F, Büyükfırat E, Karahan MA. Karaciğer Transplantasyonu Cerrahisinde Postoperatif Mortalite ve Morbiditeye Etki Eden Faktörlerin Retrospektif İncelenmesi. JARSS 2021;29(1):18-24.
5. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. Liver transplantation. 2004;10:886-97. <https://doi.org/10.1002/lt.20137>.
6. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. Journal of Hepatology. 2015;62:170-85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.042>
7. Itri JN, Heller MT, Tublin ME. Hepatic transplantation: postoperative complications. Abdominal Imaging. 2013;38:1300-33.
8. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71:762-768.
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression Lancet. 2020;395(10229):1033-1034.
10. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. Journal of Hepatology. 2021;74(1):148-155.

11. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 18(7):1561-1566.
12. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2021; 74(4): 944-951.
13. Haylamaz R. İslam Hukukuna Göre Organ ve Doku Nakli. Bursa Uludağ Üniversitesi İlahiyat Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, Bursa 1992.
14. Demirhan E. Tıbbi Deontoloji ve Genel Tıp Tarihi. 1996:109-120.
15. Ayteş Canevello S. Erken Hıristiyanlık Döneminde Cilicalı Şifavericiler: Dioscorides, Cosmas ve Damianus. *Seleucia*. 2013; 3:217-233.
16. Koçak Süren Ö. Organ ve Doku Naklinin Yasal ve Etik Açısından İncelenmesi. *TBB Dergisi*. 2007;73:174-195.
17. Birtan D. Organ Donörü ve Potansiyel Organ Donörlerinde Yoğun Bakım Hekimi ile Aile İlişkisinin Yapılandırılması. TC İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2015.
18. Akyolcu N, Kula Şahin S. Organ Naklinin Tarihsel Gelişimi. Özbaş A, editör. *Organ Nakilleri ve Hemşirelik Bakımı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021:1-5.
19. Diniz G, Tugmen C, Sert İ. Türkiye ve Dünyada Organ Transplantasyonu. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi*. 2019;29(1):1-10
20. Yılmaz E. Organ ve Doku Nakli. Ankara Barosu Sağlık Hukuku Digestası Dergisi. 2012; Yıl:2 Sayı:2. Ankara Barosu Yayınları. Sayfa 211.
21. Adam R, Karam V, Cailliez V, Grady JGO, 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; 31:1293-1317.
22. Müller PC, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *International Journal of Surgery*. 2020; 82 supp.:22-29.

23. Solak M. Hepatik Sistem Fizyolojisi. Keçik Y, ed. Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara 2012; 311-8.
24. Yılmaz S. Sağ Lob Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu: Teknik ve Özel Sorunlar. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2009; 2: 21-3.
25. Yaprak O, Yüzer Y, Tokat Y. Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda cerrahi teknikler. Polat C, editör. Hepatopankreatobiliyer Cerrahi.1.Baskı. İstanbul. Nobel 2010; 237-44
26. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1. Cilt, Güneş Kitabevi, ISBN. 2006.
27. Başak M, Akan D. Karaciğerin ve Safra Yollarının Radyolojik Anatomisi. Trd Sem 2015; 3: 336-48.
28. Ertuğrul G, Yanaral T. Akut Yetmezlikte Karaciğer Nakli; Tek Merkez Deneyimi. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2019, Cilt 4, Sayı 4, 519-525.
29. Doğruer K, Ocak İ, Koçak B, Kanmaz T, Acarlı K, Kalayoglu M. Karaciğer Transplantasyonunda Yoğun Bakım Yönetimi. Yoğun Bakım Dergisi. 2007;7(4):417-425.
30. Bayram Y, Türkay C. Akut Karaciğer Yetmezliği. Güncel Gastroenteroloji. 2010;14(3):138-144.
31. Sharma A, Nagalli S. Chronic liver disease. In StatPearls [Internet]; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
32. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and Contraindications for Liver Transplantation. International Journal of Hepatology. 2011;1-9. doi:10.4061/2011/121862.
33. Udompap P, Kim D, Kim WR. Current and future burden of chronic nonmalignant liver disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13:2031-41. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.015>
34. Türkiye Organ Nakli Vakfı. Erişim tarihi: 02.07.2022. Erişim adresi: <https://www.tonv.org.tr/karaciger-nakli/>
35. Linecker M, Krones T, Berg T. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the “sickest first” policy - A search for the upper limits. J Hepatol. 2018;68(4):798-813.
36. Ersoy Z, Çekmen N, Torgay A. Karaciğer Transplantasyonunda Anestezi. GKDA Derg 2021;27(2):111-30.

37. Liu H, Chahal D, Marquez V, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Cardio-Hepatology, Chapter 15. Academic Press 2023: 217-246.
38. Kaur H, Premkumar M. Diagnosis and Management of Cirrhotic Cardiomyopathy. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2022; 12(1):186-199.
39. (Carvalho MVH, Kroll PC, Kroll RTM, Carvalho VN. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. Braz J Med Biol Res. 2019;52e7809 <https://doi.org/10.1590/1414-431X20187809>
40. Kalluru R, Gadde S, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Cherukuri SP. Cirrhotic Cardiomyopathy: The Interplay Between Liver and Heart. Cureus. 2022;14(8):e27969. DOI 10.7759/cureus.27969
41. Izzy M, Wagner VBV, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, et al. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy For The Modern Era. Hepatology. 2020;71(1):334-345. doi: 10.1002/hep.30875.
42. Habas E, Ibrahim AR, Moursi MO, Shraim BA, Elgamal ME, Elzouki AN. Update on hepatorenal Syndrome: Definition, Pathogenesis, and management. Arab Journal of Gastroenterology. 2022;23(2):125-133
43. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. Journal of Hepatology. 2007;46(5):935-946.
44. Wijdicks EFM. Hepatic Encephalopathy. New England Journal of Medicine. 2016;375(17):1660-1670.
45. Erbay MF. Hepatik Ensefalopati. Trd Sem 2023;11(1):1-6.
46. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020;15(Suppl 1):S13-S24.
47. Raevens S, Boret M, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. JHEP Reports. 2022; 4(9): 100527.
48. Lejealle C, Paradis V, Bruno O, de Raucourt E, Francoz C, Soubrane O, et al. Evidence for an Association Between Intrahepatic Vascular Changes and the Development of Hepatopulmonary Syndrome. Chest. 2019;155:123-136.

49. Rolla G. Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects. *Dig Liver Dis.* 2004;36:303–308.
50. Gandhi KD, Taweeseedt PT, Sharma M, Surani S. Hepatopulmonary syndrome: An update. *World J Hepatol.* 2021; 13(11): 1699–1706.
51. Deroo R, Trép E, Holvoet T, De Pauw M, Geerts A, Verhelst X, et al. Vasomodulators and liver transplantation for portopulmonary hypertension: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2020;72(5):1701-1716.
52. Cartin-Ceba R, Burger C, Swanson K, Vargas Hugo, Aqel B, Keaveny AP, et al. Clinical Outcomes After Liver Transplantation in Patients with Portopulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2021;105(10):2283-2290.
53. Dülgeroğlu M, Çekmen N. Ortotopik Karaciğer Transplantasyonu Hastalarında Perioperatif Yönetim. *Turk J Intensive Care.* 2019;17:176-89.
54. Hu X, Huang X, Hou J, Ding L, Su C, Meng F. Diagnostic accuracy of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and esophageal varices in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021;31:2392–2404.
55. Paternostro R, Reiberger T, Bucsics T. Elastography-based screening for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2019;25(3):308-29.
56. Güzelant G, Karaca Ç. Siyanoakrilat Uygulanan Gastrik Varisli Hastalarda Endoskopik Ultrasonografi ile Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi 2014.
57. Fraquelli M, Vranić L, Nadarevic T, Štimac D, Manzotti C, Fichera A, et al. Liver and spleen stiffness for the diagnosis of oesophageal varices in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023;2:CD015547. DOI: 10.1002/14651858.CD015547.
58. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *American Journal of Gastroenterology.* 2000; 95(10):2915-20.

59. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology* 2021;75(3):659-89.
60. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018;69(2):406-60.
61. Wray CL. Advances in the anesthetic management of solid organ transplantation. *Adv Anesth.* 2017;35(1):95-117.
62. Akdoğan Meral, Özçay N, Doğrucan N, Kaçar S, Kayhan B, Kılıç ZMY, et al. Karaciğer transplantasyon önceliğini belirlemede hangi model etkin; MELD skoru? CHILD Skoru?. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2008;7(2):73-76.
63. Karadağ Erkoç S, Başkan EB, Altunbaş Y, Kırımker EO, Balcı D, Bayar MK, et al. Yüksek MELD-Na Skoru ile Canlı Donörden Karaciğer Transplantasyonu Planlanan Hastalarda Erken Dönem Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2022;75(2):259-267.
64. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.
65. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology.* 2005;42(5):700-706.
66. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(1):50-60.
67. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl.* 2005;11(3):336-343.
68. Freitas AC, Rampim AT, Nunes CP, Coelho JCU. Impact of MELD Sodium on Liver Transplantation Waiting List. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(3):e1460.
69. Vaa BE, Asrani SK, Dunn W, Kamath PS, Shah VH. Influence of serum sodium on MELD-based survival prediction in alcoholic hepatitis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):37-42

70. Nagai S, Chau LC, Schilke RE, Yoshida A, Abouljoud MS, Moonka D, et al. Effects of allocating livers for transplantation based on model for end-stage liver disease-sodium scores on patient outcomes. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1451-1482.
71. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score in Liver Disease. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID:31194448.
72. Bakal H, Karasu Z. Hiperdinamik Dolaşım Sendromu ve Sirotik Kardiyomiyopati. *Güncel Gastroenteroloji* 2018; 22(4): 223-226.
73. (Nandhakumar A, McCluskey SA, Srinivas C, Chandy TT. Liver transplantation: Advances and perioperative care. *Indian J Anaesth* 2012;56:326-35).
74. Yalçın K, Ayyıldız O. Karaciğer sirozunda hemostatik bozukluklar. *Dicle Tıp Dergisi*, 2009; 36(2):127-133.
75. Deshpande R, Chadha RM, Doane MA, Poon C. Anaesthesia for Orthotopic Liver Transplantation. *Anaesthesia Tutorial of the Week* 2018;377:1-7
76. Birlikbaş S, Bölükbaş N. ERAS Rehberleri cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme protokolleri. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*. 2019;2(3):194-205.
77. Brustia R, Monsel A, Skurzak Stefano, Schiffer E, Carrier FM, Patrono D, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Transplantation: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations. *Transplantation*. 2022;106(3):552-561, DOI: 10.1097/TP.0000000000003808.
78. Akdur A, Sevmiş Ş, Karakayalı H. Erişkin karaciğer naklinde postoperatif bakım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9(2):85-97.
79. Altieri MH, Liu H, Lee SS. Cardiovascular events after liver transplantation: MACE hurts. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022;23(3):91.
80. Acho C, Morita Y, Fernandez V, Safwan M, Galusca D, Abouljoud M, et al. Immediate Postoperative Extubation Decreases Pulmonary Complications in Liver Transplant Patients. *Transplantation* 2021;105(9):2018-2028.
81. Akan M. Erişkin Karaciğer Transplantasyonunda Yoğun Bakım Yönetimi. *J Turk Soc Intensive Care*. 2017;15:1-20.

82. Chandel K, Jain R, Siddiqui Z, Kumar H, Singh M, Kumar M. A study to assess the prevalence of pulmonary complications in patients of chronic liver disease. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2023;14(7):1303-1309.
83. Que X, Zhu M, Li Z, Zhu J, Xiao F, Liu F, et al. Enhanced recovery after surgery protocols in patients undergoing liver transplantation: A retrospective comparative cohort study. *International Journal of Surgery*. 2020;78:108-112.
84. Berkowitz RJ, Engoren MC, Mentz G, Sharma P, Kumar SS, Davis R, et al. Intraoperative risk factors of acute kidney injury after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2022;28(7):1207-1223.
85. Tan L, Yang Y, Ma G, Zhu T, Yang J, Liu H, et al. Early acute kidney injury after liver transplantation in patients with normal preoperative renal function. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019;43(4):475-482.
86. Norén A, Aberg F, Mölne J, Bennet W, Friman S, Herlenius G. Perioperative kidney injury in liver transplantation: a prospective study with renal histology and measured glomerular filtration rates. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2022;57(5):595-602.
87. Postacı NA, Özcan NN, Ersoy UC. Majör Jinekolojik-Onkoloji Cerrahi Geçiren Geriatrik Hastalarda KDİGO Kriterlerine Göre Akut Böbrek Hasarı Gelişimi: Olgu Serisi. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2022;19(3):1491-1494.
88. Aydın Ö. Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalarda Akut Böbrek Hasarının Tanısında RIFLE ve KDIGO Kriterlerinin Klinik Değerinin Karşılaştırılması. TC Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi. Konya, 2017.
89. Portal AJ, McPhail MJ, Bruce M, Coltart I, Slack A, Sherwood R, et al. Neutrophil gelatinase--associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010;16(11):1257-66.

90. Gad EH, Alsebaey A, Lotfy M, Eltabbakh, Sherif AA. Complications and mortality after adult to adult living donor liver transplantation: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2015;4(2):162-171.
91. Otan E, Aydın C, Yönder H, Kayaalp C, Kaplan Y, Yılmaz S. Evaluation of early postoperative neurological complications following living donor liver transplantation. *Noro Psikiyatı Ars*. 2015;52(1):15-18.
92. Demir Korkmaz F, Öden TN. Karaciğer Nakli Yapılan Hastanın Yoğun Bakım Süreci. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 2021;13(1):139-51.
93. Kırtıl İ, Ongün P, Öztekin D. Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Nörolojik İşlev Bozuklukları ve Hemşirelik Bakımı. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 2018;1(2):53-59.
94. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1551-69.
95. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987;19:54–55.
96. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14(4):504-508.
97. Bellini MI, Lewis C, N. Welch, Anderson I, Papalois V. COVID-19 and surgical life: cross-sectional survey. *British Journal of Surgery*. 2021;108(4):e177–e178.
98. Bellini MI, Fresilli D, Lauro A, Mennini G, Rossi M, Catalano C, et al. Liver Transplant Imaging prior to and during the COVID-19 Pandemic. *Biomed Res Int*. 2022; Article ID:7768383. <https://doi.org/10.1155/2022/7768383>.
99. Belli LS, Duvoux C, Karam V, Adam R, Cuervas-Mons V, Pasulo L, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(8):724-725.

100. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(6):532-533.
101. Kulkarni AV, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Kumar K, et al. Impact of COVID-19 on liver transplant recipients—A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2021;38:101025. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101025.
102. Taşkıran E, Akar H, Yıldırım M, Erbaş O. Karaciğer nakli: Endikasyonlar, kontrendikasyonlar, rejeksiyon ve uzun dönem takip. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*. 2016;1(2):59-66. doi: 10.5606/fng.transplantasyon.2016.011.
103. Yaprak O, Dayangaç M, Demirbaş BT, Güler N, Yüzer Y, Tokat Y. Canlı vericiden sağ lob karaciğer nakli sonuçlarımız. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2011;27(2):82-85.
104. Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2008;14(8):1159-1164.
105. Yaprak O, Dayangaç M, Balcı D, Duran C, Uraz S, Ayanoglu Ö, et al. Karaciğer Nakli Sonuçları Üzerinde Kan Transfüzyonlarının Etkisi ve Transfüzyon Gereksinimini Etkileyen Faktörler. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;15(2):87-91.
106. Jochmans I, Meurisse N, Neyrinck A, Verhaegen M, Monbaliu D, Pirenne J. Hepatic ischemia/reperfusion injury associates with acute kidney injury in liver transplantation: Prospective cohort study. *Liver Transplantation*. 2017;23(5):634-644.
107. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Sain AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2017;7(4):358-366.

108. Mugaanyi J, Tong J, Lu C, Mao S, Huang J, Lu C. Risk factors for acute rejection in liver transplantation and its impact on the outcomes of recipients. *Transplant Immunology*. 2023;76(2023):101767.

