



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT NEDENİYLE KARACİĞER
NAKLİ YAPILAN HASTALARDA NAKİL SONRASINDAKİ UZUN
DÖNEM SONUÇLARIN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Zeki ÇALGIN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Muhsin Murat Muhip HARPUTLUOĞLU

MALATYA 2021



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT NEDENİYLE KARACİĞER
NAKLİ YAPILAN HASTALARDA NAKİL SONRASINDAKİ UZUN
DÖNEM SONUÇLARIN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Zeki ÇALGIN
ORCID ID: 0000-0003-1097-4215**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muhsin Murat Muhip HARPUTLUOĞLU**

MALATYA 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. PSK ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	3
2.3. Cinsiyet	4
2.4. Patogenez	4
2.4.1. Bağışıklık Aktivasyonu	5
2.4.2. Genetik Faktörler.....	6
2.4.3. Bakteriyel Enfeksiyon	6
2.4.4. İskemik Duktal Yaralanma.....	7
2.4.5. Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Düzenleyici Mutasyonları	7
2.5. Primer Sklerozan Kolanjit ve Kolanjiyosellüler Karsinom İlişkisi.....	7
2.6. Safra Kesesi Kanseri	8
2.7. Hepatoselüler Karsinom.....	8
2.8. Kolon Kanseri	8
2.9. PSK ve Karaciğer Nakli	9
2.10. Nakil Sonrası Tekrarlayan Hastalık	10
2.11. PSK Hastalarında Nakil Sonrası Komplikasyonlar.....	11
2.11.1. Vasküler Komplikasyonlar	11
2.11.2. Rejeksiyon	11
2.11.3. Enfeksiyonlar.....	11
3. MATERYAL VE METOT	12
3.1. İstatistik	12
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA	17

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	21
KAYNAKLAR	22
EKLER.....	33
EK-1. Etik Kurulu Formu	33



TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Başkanı Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN hocam başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Muhsin Murat Muhip HARPUTLUOĞLU'na;

Asistanlık sürecinde her zaman destek olan sevgili eşim Meryem Feyza ÇALGIN'a,

Bu günlere gelmem için maddi manevi desteğini esirgemeyen anneme;

Birlikte çalıştığım ve desteklerini hep hissettiğim çok kıymetli meslek arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Primer Sklerozan Kolanjit Nedeniyle Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda Nakil Sonrasındaki Uzun Dönem Sonuçların Retrospektif Araştırılması

Giriş: Karaciğer transplantasyonu, primer sklerozan kolanjit (PSK)'e bağlı ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. Çalışmamızın amacı, PSK nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrasındaki uzun dönem sonuçların retrospektif araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında Şubat 2008 ile Ekim 2020 arasında Primer Sklerozan Kolanjit nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, nakil tipleri, yaşam süreleri, nakil sonrası biliyer komplikasyon, rejeksiyon ve nüks sıklıkları araştırıldı.

Bulgular: PSK nedeniyle karaciğer nakli yapılan 18 erkek, 12 kadın toplam 30 hasta mevcuttu. Hastaların 27'sine canlı nakil (%90); 3'üne kadaverik nakil uygulandı (%10). PSK nedeniyle nakil yapılan hastalarda 1, 3, ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla; %75.9, %74.9 ve %74.9 olarak bulduk. Hastaların %50'sinde biliyer komplikasyon, %13.3'ünde ise PSK nüksü ve %10'unda kronik rejeksiyon geliştiği belirlendi. Hastaların hiçbirisine biliyer komplikasyon nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmadı. Biliyer komplikasyonlu tüm hastalar endoskopik ve perkütan tedavi yöntemleri ile başarıyla tedavi edildi.

Sonuçlar: Nakil sonrası yüksek sağkalım oranlarıyla karaciğer nakli, PSK hastalarında tek küratif tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Nakil sonrası hastalar özellikle biliyer komplikasyon açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Primer sklerozan kolanjit, karaciğer transplantasyonu, biliyer komplikasyon

ABSTRACT

Retrospective Investigation of Long-Term Results After Transplant in Patients With Liver Transplant Due to Primary Sclerosing Cholangitis

Introduction: Liver transplantation is the treatment of choice for patients with advanced liver disease due to primary sclerosing cholangitis (PSC). The aim of our study is to retrospectively investigate the long-term results after transplantation in patients who underwent liver transplantation due to PSC.

Material and Methods: Patients who underwent liver transplantation due to Primary Sclerosing Cholangitis between February 2008 and October 2020 in the Department of Gastroenterology of İnönü University Faculty of Medicine were included in the study. The patients' age, gender, transplant types, life expectancy, post-transplantation biliary complications, rejection and recurrence rates were investigated.

Results: There were 30 patients, 18 male and 12 female, who underwent liver transplantation due to PSC. Live transplant in 27 of the patients (90%); Cadaveric transplantation was performed in 3 (10%). The 1, 3, and 5-year survival rates in patients transplanted due to PSC, respectively; We found 75.9%, 74.9% and 74.9%. Biliary complications were detected in 50% of the patients, PSC recurrence in 13.3%, and chronic rejection in 10%. Surgical treatment was not applied to any of the patients due to biliary complications. All patients with biliary complications were successfully treated with endoscopic and percutaneous treatment methods.

Conclusion: Liver transplantation remains the only curative treatment option in PSC patients, with high post-transplant survival rates. Post-transplant patients should be followed closely, especially in terms of biliary complications.

Keywords: Primary sclerosing cholangitis, liver transplantation, biliary complication

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CFTR	: Kistik Fibröz Transmembran İletkenlik Regülatörü
CMV	: Sitomegalovirüs
ELF	: Karaciğer Fibröz Testi
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
HAT	: Hepatik Arter Trombozu
HLA	: Human Leucocyte Antigen
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
MELD	: Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MICA	: MHC Sınıf I ile İlgili Bir Molekül
P-ANCA	: Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PREsTO	: PSK Risk Tahmin Aracı
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
PTK	: Perkütan Transhepatik Kolanjiografi
SD	: Standart Sapma
ÜK	: Ülseratif Kolit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Biliyer komplikasyonu olan hastalar arasında donör yaşı, donör cinsiyeti, alıcı Rh ve donör Rh karşılaştırılması.....	16
Tablo 4.2. Kadavra ve canlı nakiller arasında MELD skor karşılaştırılması	16

1. GİRİŞ

Primer sklerozan kolanjit, sıklıkla ilerleyen ve son dönem karaciğer hastalığına yol açabilen, karaciğer ve safra kanallarının kronik kolestatik hastalığıdır (1-3). Genel popülasyondaki PSK epidemiyolojisi tam olarak belirlenmemiştir. Sekiz çalışmaya (Kuzey Amerika ve Avrupa'dan) odaklanan sistematik bir derlemede, genel insidans oranının yılda 100.000 de 0,77 olduğu tahmin edilmektedir (4). Ülkemizde bu konuda bir yayın bulunmamaktadır.

Karaciğer transplantasyonu, PSK'ye bağlı ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir ve hastalar genellikle Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru 15 olduğunda karaciğer transplantasyonu için yönlendirilmelidir. PSK, karaciğer transplantasyonundan sonra mükemmel sonuçlara sahiptir, ancak hastaların üçte birine kadarında tekrarlayan hastalık ortaya çıkabilir.

Bu çalışmada Primer sklerozan kolanjit (PSK) nedeniyle karaciğer nakli olan hastaların nakil sonrası sonuçlarını araştırmayı amaçladık. Bu konuda Türkiye’de yayımlanmış herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Bu tez ile ülkemizde bu konuda yayınlanmış bir çalışma sunabilmek, dünyada bu konuda yayınlanan makalelere katkıda bulunmak, PSK nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalardaki olumlu ve olumsuz sonuçları ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Primer sklerozan kolanjit, sıklıkla ilerleyen ve son dönem karaciğer hastalığına yol açabilen, karaciğer ve safra kanallarının kronik kolestatik hastalığıdır. Hastalık, progresif inflamasyon, fibroz ve intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının daralması ile karakterizedir. Teşhis en iyi, safra kanallarının diffüz, multifokal darlıkların ve fokal genişlemenin karakteristik bir resmini ortaya çıkaran ve boncuklu bir görünüme yol açan kontrast kolanjiyografi ile konulur (1-3).

Primer yani "Birincil" terimi, PSK'i benzer bir klinik ve kolanjiyografik sendroma yol açabilecek diğer durumlardan ayırmak için kullanılır. PSK'ya benzer kliniğe yol açacak nedenler arasında koledokolityazis, bakteriyel kolanjit, önceki safra cerrahisi, intra-arteriyel floksuridin ve kolanjiyopati ile ilişkili edinilmiş immün yetmezlik sendromu bulunur (1).

2.1. Epidemiyoloji

Genel popülasyondaki PSK epidemiyolojisi tam olarak belirlenmemiştir. Sekiz çalışmaya (Kuzey Amerika ve Avrupa'dan) odaklanan sistematik bir derlemede, genel insidans oranının yılda 100.000 de 0,77 olduğu tahmin edilmektedir (4). Yalnızca popülasyona dayalı çalışmalara bakıldığında, yıllık insidansın 100.000 de 1 olduğu tahmin edilmiştir. Erkeklerde görülme sıklığı daha yüksekti ve tanı anındaki ortalama yaş 41 idi. Açıklayıcı, popülasyon temelli bir çalışmada (Olmsted County, Minnesota'dan), erkeklerde yaşa göre ayarlanmış yıllık insidans 100.000 de 1,25 iken, kadınlarda 100.000 de 0,54 idi (5). 2000 yılında prevalans 100.000 erkekte 20,9 vaka ve 100.000 kadında 6,3 vaka idi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (çoğunlukla ülseratif kolit) yüzde 73 oranında mevcuttu. Başka bir popülasyon temelli çalışmada (Calgary, Alberta, Kanada'dan), yaşa göre ayarlanmış yıllık insidans oranı 100.000 erkekte 1,01 ve 100.000 kadında 0,84 idi (6). Üçüncü bir çalışmada (İsveç'in güneyindeki bir bölgeden), yetişkinlerde yıllık insidansın 100.000 de 1,22 olduğu tespit edilmişti (7). Başka bir çalışmada (Hollanda'dan), PSK yıllık insidansı 100.000 de 0,5 idi (8). Kadınlarda görülme sıklığı yıllık 100.000 de 0,4 idi ve erkekler arasında 100.000 de 0,6 idi. Yazarlar, bu verilere dayanarak, tüm kohortta PSK ile ilişkili tanıdan karaciğer transplantasyonuna veya ölüme kadar medyan sağkalımın 21,3 yıl olduğunu tespit ettiler. PSK'li hastaların birinci derece akrabalarında PSK prevalansı artmış

görülmektedir. Bir çalışmada, birinci derece akrabalar arasında PSK yaygınlığının yüzde 0,7 tespit edildi; kardeşler arasında yaygınlık yüzde 1,5 idi (9).

2.2. PSK ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Ülseratif kolit (ÜK), PSK'li hastaların yüzde 25 ila 90'ında bildirilmiştir (1,2,5,10). Örneğin, İspanya'daki 23 hastanede yapılan bir anket, 1984'ten 1988'e kadar bildirilen PSK vakalarını inceledi; ÜK bu PSK vakalarının yüzde 44'ünde mevcuttu (10). Histolojik kolitin varlığına rağmen kolon mukozası büyük ölçüde normal görüldüğünden, bu rakamın düşük olması muhtemeldir. PSK'de gerçek ÜK prevalansı, rektal ve sigmoid biyopsiler rutin olarak elde edildiğinde muhtemelen yüzde 90'a yakındır (11).

ÜK'de PSK prevalansına ilişkin çeşitli çalışmalar vardır. Örneğin İsveç'te ÜK'li 1500 hastayla yapılan bir anket, 72 hastanın (yüzde 5) yüksek serum alkale fosfatazına sahip olduğunu buldu; ERCP 65 hastada yapıldı, bunların 55'inde (yüzde 85) PSK kanıtı vardı (12). PSK, pankoliti olan hastalarda distal kolitli hastalara göre daha yaygındı (yüzde 5,5'e karşı 0,5). Ayrıca erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazlaydı. Başka bir çalışmada, ÜK'li hastaların yüzde 7'sinden fazlasının PSK ile birlikte seyrettiği tespit edildi (13). İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) bulunan 700'den fazla hastadan oluşan bir kohortta, 300'den fazla hastada manyetik rezonans kolanjiyografi (MRCP) ve uzun süreli klinik takip yapıldı. MRCP, 24 hastanın (%7,5) PSK benzeri lezyonlara sahip olduğunu gösterdi; bu hastaların sadece yedisinde (% 2,2) PSK olduğu biliniyordu. PSK'de yaygın kolit, kolektomi öyküsü ve daha şiddetli İBH daha sık görüldü (14). Bu veriler göz önüne alındığında, PSK prevalansına ilişkin tahminler, ÜK'nin yaygınlığına bağlı olarak yapılabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ÜK'nin yaygınlığının 100.000'de 40 ila 225 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1). Bu nedenle, ÜK'li hastaların % 5'inde PSK varsa ve PSK'li hastaların %50'sinde belirgin ÜK mevcutsa, yaklaşık PSK prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000'de 1 ila 6'dır (1). İspanya'da bildirilen PSK prevalansı, 1984'te milyonda 0,78 vaka iken 1988'de milyonda 2,24 vakaya yükseldi (10). Hastaların yaklaşık yüzde 16'sı asemptomatikti ve serumda alkale fosfataz yüksekliği ile taramada tespit edildi. PSK, Crohn hastalığı olan hastalarda da görülür (6). Crohn hastalığı olan 262 hastayı araştıran bir çalışmada, 38 (%15) hastanın uzun süredir anormal karaciğer biyokimyasal testleri vardı ve

endoskopik kolanjiyografi ve karaciğer biyopsisi yapıldı (15). Bu hastalardan dokuzu (%3,4) PSK tanısı aldı.

2.3. Cinsiyet

Cinsiyet dağılımı genel ÜK popülasyonunda erkekler ve kadınlar arasında eşit olmasına rağmen, PSK'li hastaların yaklaşık yüzde 70'i, ortalama tanı yaşı 40 olan erkektir. Bununla birlikte, ÜK olmayan hastaların küçük alt kümesinde, erkek: kadın oranı daha düşüktür (0.8: 1) ve hastalara daha ileri yaşta tanı konur (16). PSK'li kadınlar genellikle daha ileri yaşlarda teşhis edilir (12).

2.4. Patogenez

PSK'nin nedeni bilinmemektedir ve birden fazla mekanizmanın rol oynaması muhtemeldir. Aşağıdaki etiyolojiler ileri sürülmüştür (1) :

1. PSK ve ülseratif kolit arasındaki sıkı ilişki, bir otoimmün süreci düşündürür. Bununla birlikte, ÜK'li hastaların sadece küçük bir kısmında PSK bulunduğundan, diğer mekanizmaların önemli olması muhtemeldir.
2. Karaciğer ve safra kanallarında iltihaplı bir reaksiyon, bakterilerin portal dolaşıma kronik veya tekrarlayan girişi ile indüklenebilir. Karaciğer hasarı, kolonik bakteriler veya kronik viral enfeksiyon tarafından anormal şekilde üretilen toksik safra asitlerinin birikmesinden de kaynaklanabilir.
3. Safra kanallarında iskemik hasar meydana gelebilir.

PSK ve ÜK arasındaki ilişki olası bir ortak patogenezi öne sürse de, iki bozukluk farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. PSK, ÜK için kolektomiden yıllar sonra gelişebilir ve ÜK ilk olarak PSK için karaciğer nakli yapıldıktan sonra ortaya çıkabilir (2).

PSK'ye yol açan ana mekanizmanın immünolojik aracılı safra kanalı hasarı olması muhtemeldir. Bununla birlikte, anormal bağışıklık tepkisini ortaya çıkaran varsayılan antijen ve otoantikorların veya anormal şekilde aktive edilmiş T hücrelerinin hastalığın klinik ekspresyonuna yol açtığı mekanizma bilinmemektedir. En makul açıklamalar, PSK'nin çok faktörlü bir hastalık olması, muhtemelen uygun çevresel uyarana maruz kaldığında genetik yatkınlığı olan kişilerde gelişmesi veya PSK' nin benzer bir klinik sunumla birden fazla hastalığı temsil etmesidir (17).

2.4.1. Başışıklık Aktivasyonu

PSK için immünopatojenik bir nedeni destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Bu hastalarda humoral başışıklıkta bir dizi anormallik tanımlanmıştır:

1. Yüzde 50'ye kadar yükselmiş bir IgM seviyesi vardır ve bazılarında ayrıca artmış bir IgG fraksiyonu olabilir (18).
2. Otoantikorlar, otoimmün hepatit ile ilişkili aralıktaki titrelerle PSK'li hastalarda sıklıkla mevcuttur. En yaygın olanları, hastaların yaklaşık yüzde 75'inde bulunan anti-düz kas antikorları ve anti-nükleer antikorlardır (19).
3. Karakteristik bir perinükleer boyama paternine (P-ANCA) sahip nötrofillerin sitoplazmik ve nükleer antijenlerine yönelik antikorlar, PSK'li yetişkinlerin yüzde 80'ine kadarında bulunur (18). Antikorlar, tipik P-ANCA antikorlarında olduğu gibi miyeloperoksidaza değil, miyeloid 50 kilo dalton nükleer zarf proteinine karşı yönlendirilmiş gibi görünmektedir (20). Bir çalışmada, P-ANCA, diğer karaciğer hastalıkları olan kontroller ile karşılaştırıldığında PSK için yüzde 100 özgüllüğe sahiptir; P-ANCA ayrıca, PSK'li hastaların etkilenmemiş birinci derece aile üyelerinin yüzde 25 ila 30'unda bulunur (18). P-ANCA, PSK'li çocuklarda da tanımlanmıştır, ancak yalnızca ÜK'si olanlarda tanımlanmamıştır (21).

PSK'li hastalarda hücrel immün yanıtın anormallikleri de tanımlanmıştır:

1. Dolaşan T hücrelerinin toplam sayısında bir artış veya azalma bildiren çelişkili veriler vardır. Bununla birlikte, karaciğerdeki CD4-pozitif T hücrelerinin sayısı artar (22).
2. PSK'deki safra kanalı epitel hücreleri, T hücrelerinin immün aracılı saldırısının hedefi olabilir (19).
3. PSK'deki safra kanalı hücreleri, kolonik epitel hücreleri ile çapraz reaksiyona giren antijenleri ifade eder (23).
4. Safra kanalı hücreleri anormal şekilde HLA sınıf II (insan lökosit antijeni) antijenleri eksprese eder ve intrasellüler adezyon molekülü ICAM -1 (hücrelerarası adezyon molekülü-1), duktuler epitel hücreleri tarafından eksprese edilir (24).

2.4.2. Genetik Faktörler

PSK'li hastaların birinci derece akrabalarında PSK ve ÜK riskinde artış vardır ve bu veri genetik yatkınlığı desteklemektedir (25). Genetik yatkınlığın temeli tam olarak anlaşılmamıştır. Hastalarda HLA-B8, DR3 ve DRw52a prevalansı artmıştır (18). Örneğin bir çalışma, HLA DRw52a'nın PSK'li hastaların yüzde 100'ünde mevcut olduğunu buldu (26). Bununla birlikte, sonraki çalışmalar, bu haplotipin yalnızca yüzde 50 yaygınlığını bulmuştur (27). Daha az sıklıkla ortaya çıkan hem HLA-DRw52a hem de DR4, şiddetli veya ilerleyen hastalık riskini artırıyor gibi görünmektedir (18).

HLA-B8, kontrol deneklerinin sadece yüzde 25'i ile karşılaştırıldığında, PSK'li hastaların yüzde 60 ila 80'inde bulunur (18). Ayrıca, HLA-B8 / DR3 haplotipi, PSK'i olmayan ÜK'li hastalarda seyrek. Bu haplotip ayrıca çölyak hastalığı, myastenia graves ve diabetes mellitus gibi bir dizi başka otoimmün hastalıkla da ilişkilidir.

Tümör nekroz faktörü-alfa ve HLA-B arasında yer alan MHC sınıf I ile ilgili bir molekül (MICA), PSK ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilebilir. Bir çalışmada, homozigot MICA008 alleli, 118 kontrole kıyasla PSK'li 112 hastada anlamlı şekilde daha sık görülmüştür (yüzde 58'e karşı 22) (28). Diğer yayınlar, ÜK ve PSK'ye duyarlılık sağlayan ek lokuslar tanımlamıştır (29-31).

PSK ve ÜK hastalarında yapılan genom çapında bir ilişki çalışması, GPR35 ve TCF4'te risk lokuslarının varlığını göstermiştir (32).

2.4.3. Bakteriyel Enfeksiyon

PSK ve ÜK arasındaki güçlü ilişki, bakterilerin iltihaplı bir kolon duvarı boyunca portal dolaşıma artan geçirgenliğinin kronik veya tekrarlayan kolanjite yol açabileceği veya bakteriyel ürünlerin karaciğer ve safra yolları iltihabına neden olabileceği ve bu da karakteristik patolojik duruma ve kolanjiyografik görünüme yol açabileceği spekülasyonlarına yol açmıştır (1). Bu hipotezleri destekleyen kanıtlar çelişkilidir. Örneğin ilk çalışmalar, PSK'li hastaların portal venöz bakteremi riskinde artış olduğunu bulmuştur. Ancak sonraki incelemeler bu hastalarda portal ven flebitini doğrulamamıştır (33, 34). Öte yandan, ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması olan bir hayvan modeli, safra kanallarının görünümünde PSK'li hastalarda görülenlere benzer değişiklikler kaydetti (35). PSK hastalarının mikrobiyomundaki değişiklikler de yakın zamanda tanımlanmıştır; bunlar bakteri türlerinin çeşitliliğinin azalması ile karakterizedir (36, 37).

2.4.4. İskemik Duktal Yaralanma

Safra kanallarında iskemik hasar, PSK'ye benzer klinik, biyokimyasal ve kolanjiyografik bir tabloyla sonuçlanır. Floksuridinin intraarteriyel infüzyonu da benzer bir görünüme neden olur (19). Bu nedenle, peribilier arteriyollere ve kılcak damarlara iskemik hasarın, PSK'nin patogeneğinde yer alması mümkündür. Bununla birlikte, bu hipotezi destekleyen veya bu bozukluğu olan hastalarda hepatik veya safra kan akışının yetersiz olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur.

2.4.5. Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Düzenleyici Mutasyonları

PSK ve kistik fibroz arasındaki radyolojik ve histolojik benzerlikler nedeniyle, PSK'li hastalarda kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatöründe (CFTR) mutasyonlar araştırılmıştır. Bir çalışma, PSK'li hastaların bir alt kümesinin CFTR aracılı iyon taşıma disfonksiyonuna dair kanıtlara sahip olduğunu ileri sürdü. Etkilenen hastalarda, kistik fibrozlu hastalar ve kontroller arasında bir klorür sekretuar yanıtı vardı (38).

Aynı yazarların sonraki bir çalışması, 35 hastalık kontrolü olan 18 PSK'li hastada CFTR mutasyonunun genotipik ve fenotipik ekspresyonunu karşılaştırdı (PSK'siz inflamatuvar bağırsak hastalığı veya primer biliyer siroz) (39). CFTR mutasyonları, PSK'li hastalarda önemli ölçüde daha sık görülmüştür (yüzde 33'e karşı yüzde 6). Tüm mutasyonlar tek bir allel üzerindeydi, dolayısıyla bir taşıyıcı durumu temsil ediyordu. Nazal potansiyel testinde azalmış bir klorür yanıtı da PSK'li hastalarda daha yaygındı (yüzde 50'ye karşı yüzde 9). Genotip ve fenotip verilerini birleştirerek, PSK'li hastaların önemli ölçüde daha fazla CFTR'sinde anormallikler vardı (yüzde 67'ye karşı yüzde 17).

2.5. Primer Sklerozan Kolanjit ve Kolanjiyosellüler Karsinom İlişkisi

PSK'li hastalarda yaşam boyu kolanjiyokarsinom gelişme riski yüzde 10 ila 15 arasındadır (1,40). PSK tanılı hastalarda yıllık kolanjiyosellüler kanser insidansının yüzde 1,5 olduğu tahmin edilmektedir (41). Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada görülen 161 hastadan oluşan bir seride, ortalama 11,5 yıllık takip süresi boyunca yüzde 7'sinde kolanjiyokarsinom geliştiği saptandı (42). Alkalen fosfataz düzeyleri normalleşen veya normale yakın olan hastalarda kolanjiyokarsinom gelişme riski daha düşük olabilir (43,44). Çalışmalar, PSK'li hastalarda kolanjiyokarsinom taramasının herhangi bir faydasının olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, yüksek insidans göz

önüne alındığında, genel yaklaşım, kolanjiyokarsinomu ultrason veya MRCP ve serum CA 19-9 ölçümü ile yıllık olarak taramaktır. Bir veya daha fazla çalışmada tanımlanan risk faktörleri arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı, siroz, varis kanaması, dominant bir darlık (aynı zamanda inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda) ve düzenli alkol tüketimi bulunmaktadır (42, 45-47). Ancak, bu ilişkilerin gücü belirsizliğini koruyor. PSK'li hastalarda kolanjiyokarsinom tanısı son derece zor olabilir. Bir çalışmada, karaciğer transplantasyonu geçiren PSK'li hastaların yüzde 10'unda beklenmedik bir kolanjiyokarsinom vardı (48). Gecikmiş tanı genellikle rezeke edilemeyecek boyutta ileri evre tümörle karşılaşılmasına neden olur. Baskın bir darlığı kolanjiyokarsinomdan ayırt etmek, görüntüleme, endoskopik biyopsi ve sitoloji ile bile zordur. Tanı koymak için kullanılan testler arasında safra fırçası sitolojisi, endobiliyer biyopsi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) taraması ve CEA veya CA 19-9 gibi serum tümör belirteçleri bulunur (49-51). Tüm bu çalışmaların sınırlamaları vardır ve hiçbirinin tarama için faydalı olduğu gösterilmemiştir. Bununla birlikte, PSK'li hastalarda yüksek kolanjiyokarsinom insidansı nedeniyle, bazıları görüntüleme çalışmaları ve bir serum CA 19-9 ile yıllık tarama yapılmasını tartışmışlardır (52). Karaciğer transplantasyonu, kolanjiyokarsinom tedavisinde tekrarlayan hastalık nedeniyle önemli ölçüde daha düşük hasta sağkalımı ile bir hayal kırıklığı olmuştur (48, 53, 54). Kötü prognoz, kolanjiyokarsinom gelişmeden önce PSK'li hastalarda daha erken karaciğer transplantasyonu önerilmesine yol açmıştır.

2.6. Safra Kesesi Kanseri

PSK'li hastalar arasında safra kesesi kanseri prevalansının yüzde 3 ila 14 olduğu tahmin edilmektedir (52). MRCP hem safra kesesi kanseri hem de kolanjiyokarsinom taraması için uygundur (52).

2.7. Hepatoselüler Karsinom

PSK'li ve sirozlu hastalar, hepatoselüler karsinom için yüksek risk altındadır ve taramaya tabi tutulmalıdır.

2.8. Kolon Kanseri

Hem PSK hem de ÜK'li hastalar, kolon kanseri ve neoplastik transformasyonun ilerlemesi açısından artmış riske sahiptir ve periyodik kolonoskopi ile tarama gerektirir (55, 56).

2.9. PSK ve Karaciğer Nakli

Karaciğer transplantasyonu, PSK'ye bağlı ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir ve hastalar genellikle Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru 15 olduğunda karaciğer transplantasyonu için yönlendirilmelidir (17). PSK'de karaciğer transplantasyonunun sonuçları, diğer endikasyonlar için nakillere kıyasla daha olumludur ve beş yıllık sağkalım oranları yüzde 85'e kadar çıkmaktadır (57-59). Örnek olarak, 150 hastalık bir seride; 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; yüzde 94, 92, 86 ve 70 idi (60).

PSK hastalarının ortalama yaşam beklentisinin, karaciğer transplantasyonu olmaksızın tanıdan sonra 15 ila 20 yıl olduğu tahmin edilmektedir (61). Karaciğer transplantasyonuna erişimdeki değişkenlik ve kolanjiyokarsinom için transplant ile ilgili politikalardaki bölgesel farklılıklar nedeniyle nihai olarak karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duyacak hastaların oranını tahmin etmek zordur. PSK, karaciğer transplantasyonundan sonra mükemmel sonuçlara sahiptir, ancak hastaların üçte birine kadarında tekrarlayan hastalık ortaya çıkabilir. Canlı verici karaciğer nakli, kadaverik karaciğer nakline göre daha yüksek nüks oranları ile ilişkilidir (61).

PSK hastalarının karaciğer nakli için değerlendirilmesi, hastalığın seyrinin öngörülemezliği ve yüksek safra yolu malignitesi riski nedeniyle doğası gereği zordur. Klinisyenlere PSK'nin doğal seyrini tahmin etmede yardımcı olmak için çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir; en iyi bilinenlerden biri Mayo Risk Skoru'dur. PSK'deki riski değerlendirmek için 9 değişken kullanarak bir PSK Risk Tahmin Aracı (PREsTO) geliştirilmiştir: Bunlar; bilirubin, albümin, serum alkalın fosfataz normal üst sınırı, trombositler, AST, hemoglobin, sodyum, hasta yaşı ve PSK'nin teşhis edilmesinden bu yana geçen yılların sayısıdır (62). PREsTO skora sistem, PSK'de karaciğer dekompanseasyonunu öngörür. Avrupa'da dolaşımdaki fibröz belirteçlerinin bir panelini kullanan gelişmiş karaciğer fibröz testi (ELF) kullanılmaktadır ve PSK'de transplantsız sağkalımı tahmin ettiği gösterilmiştir (63). Bununla birlikte, MELD skoru, PSK'li hastalarda ve son dönem karaciğer hastalığının diğer nedenlerinde prognozu tahmin etmek için birincil araç haline gelmiştir (64). PSK hastalarında karaciğer nakli endikasyonlarının çoğu, diğer son dönem karaciğer hastalığı formlarına benzerdir (1).

Diğer karaciğer yetmezliği belirtilerinin yokluğunda sarılık, nakil için mutlak bir gösterge değildir. Düşük öncelikli MELD skoruna rağmen karaciğer transplantasyonunun endike olabileceği özel durumlar vardır. Bunlar şunları içerebilir:

- Tekrarlayan veya dirençli kolanjit
- İnatçı kaşıntı
- Periferik veya hiler kolanjiyokarsinom (<3 cm çapında) (bir klinik araştırma bağlamında)

Bu ve diğer durumlarda, bireysel nakil merkezleri, uygun bir önceliklendirme düzeyi atamak için ek MELD puanları için bölgesel inceleme kuruluna bir dilekçe sunabilir. Bu süreçlerin sonucuna göre karar verilir.

2.10. Nakil Sonrası Tekrarlayan Hastalık

Birkaç çalışma, hastaların yüzde 14 ila 20'sinde karaciğer transplantasyonunu takiben tekrarlayan PSK'yi tanımlamıştır (59, 65). Örneğin, 130 hastadan oluşan bir seride, nakil sonrası 1, 5 ve 10 yılda kümülatif rekürrens insidansı yüzde 2, 12 ve 20 idi (66). PSK için başarılı karaciğer nakli yapılan 565 hastayı içeren ikinci bir çalışmada, medyan dokuz yıllık bir takip süresinden sonra hastaların yüzde 14'ünde rekürrens görüldüğü bildirildi (67). Bu çalışmada nüks için ABO kan grubu ile uyumsuz karaciğer allogrefti, baskın anastomoz darlığı veya hepatik arter trombozu gibi bulguları açıklayabilecek diğer durumların yokluğunda tutarlı karaciğer biyopsisi ve kolanjiyografi bulguları arandı (68).

Nükseden hastaların yalnızca yaklaşık üçte biri, yeniden transplantasyona veya ölüme yol açan ilerleyici hastalık geliştirir. Nüks için risk faktörleri, özellikle immünosüpresif rejimin etkisi, tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak çeşitli serilerde yaş, cinsiyet uyumsuzluğu, erkek cinsiyet, bir arada bulunan inflamatuvar barsak hastalığı, transplantasyondan sonra sağlam bir kolonun varlığı, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, tekrarlayan akut hücresele rejeksiyon, steroide dirençli hücresele rejeksiyon, OKT3 (anti CD3) kullanımı, transplantasyon öncesi kolanjiyokarsinom varlığı, genişletilmiş donör kriterlerinin kullanımı ve uzun süreli glukokortikoid kullanımı gibi çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir (67, 69, 70). Bir çalışma, PSK için ilk karaciğer nakli öncesinde ve sırasında kolektominin nükse karşı koruyucu olduğunu bulmuştur (70).

2.11. PSK Hastalarında Nakil Sonrası Komplikasyonlar

2.11.1. Vasküler Komplikasyonlar

Hepatik arter trombozu (HAT), karaciğer naklini takiben sıklıkla greft kaybına ve retransplantasyona yol açan korkulan bir komplikasyondur (71). PSK hastalarında artmış HAT insidansının nedeni belirsizdir. HAT, arteriyel greftlerin kullanıldığı komplike arteriyel rekonstrüksiyondan sonra daha sık görülür (72).

2.11.2. Rejeksiyon

Yeni ve geliştirilmiş immünosüpresif rejimler, muhtemelen son 10-15 yıl içinde karaciğer allogreft alıcılarında rejeksiyon sayısını azaltmıştır. Akut rejeksiyonlar ilk yıl içinde karaciğer allogreft alıcılarının yaklaşık % 20-30'unda görülür (73). Primer biliyer kolanjit (PBK), PSK veya otoimmün hepatiti olan hastalar, alkolik siroz veya kronik viral hepatiti olan hastalara kıyasla daha fazla akut rejeksiyon yaşıyor gibi görünmektedir (73). Akut retlere kıyasla karaciğer naklinden sonra kronik retlere daha az rastlanır (73). Bazı merkezler, PSK'li hastalarda steroidin erken kesilmesinden sonra rejeksiyonda artış bildirmiştir (74).

2.11.3. Enfeksiyonlar

Karaciğer nakli sırasında PSK hastalarının büyük bir kısmından alınan safra örneklerinde pozitif bakteri kültürleri bulunur (75). Karaciğer nakli sırasında devam eden bakteriyel kolanjiti olan PSK hastaları, muhtemelen nakil sonrası erken dönemde ciddi bakteriyel enfeksiyon geliştirme riski altındadır. Uzun vadede, PSK hastalarında karaciğer naklini takiben ciddi enfeksiyon riskinin artması, biliyer darlıkların oluşumu ve bozulmuş safra drenajı ile yakından ilişkili görünmektedir (75).

3. MATERYAL VE METOT

Şubat 2008 ile Ekim 2020 arasında Primer Sklerozan Kolanjit nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Klinik veriler hasta çizelgelerinin geriye dönük incelemesi, demografik özellikler, eşlik eden herhangi bir hastalığın varlığı, nakil endikasyonları, nakil tipi, kullandığı immunsupresif tedaviler, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve otoimmün hastalık eşlik edip etmediği, hepatosellüler karsinom (HCC), kolon karsinomu, kolanjiyosellüler karsinom varlığı, hepatik arter trombozu ve sitomegalovirüs enfeksiyonu gelişip gelişmediği, hastaların yaşayıp yaşamadığı, hayatta kalma süreleri, hastalarda nüks gelişip gelişmediği, kolektomi yapıp yapılmadığı, ikinci veya üçüncü sefer nakil yapıp yapılmadığı kaydedildi. Ayrıca biliyer komplikasyonların varlığı, biliyer komplikasyon tipi, biliyer komplikasyonun operasyondan sonra ne zaman geliştiği, biliyer komplikasyon için cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmadığı, perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) uygulanıp uygulanmadığı, ERCP, PTK ve biyopsi bulgularının neler olduğu, alıcı-verici arasında 1. derece akrabalık olup olmadığı, safra duktus anastomoz tipi, nakil sırasındaki MELD skoru, nakil tipi, donör yaşı, cinsiyeti, alıcı-verici Rh sonuçları, alıcı ve verici arasında Rh uyumsuzluğu olup olmadığı, kanser antijeni 19-9 (CA 19-9), alfa fetoprotein (AFP), son alkalen fosfataz, son gama glutamil transferaz, son total bilirubin düzeyleri, ölen hastaların ölüm sebebi kaydedilmiştir.

Çalışmamızda hepatik arter trombozu, hepatik arter stenozu, kronik duktopenik rejeksiyon, izole anastomotik darlık, 90 gün öncesinde gelişen non-anastomotik darlık, donör-alıcı arası kan uyumsuzluğu gibi durumların yokluğunda, karaciğer naklinden en az 90 gün sonra kolanjiyografide multiple biliyer darlık veya karaciğer biyopsisinde fibröz kolanjit ve/veya fibroobliteratif lezyon saptandığında PSK nüksü olarak değerlendirilmiştir.

3.1. İstatistik

Veriler sayı (Yüzde) ve ortalama $\pm$ Standart sapma ile özetlendi. Gruplar arası normallik dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. İki grup arasında nicel değişkenler için istatistiksel olarak anlamlı farklılıklarda Mann-Whitney U ve İki örneklem t-testi ve nitel değişkenler için istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerde Pearson

kikare, Yates'in düzeltmeli Ki-Kare, Fisher Exact Ki-kare testleri uygun olan yerlerde kullanıldı. P değeri $<0,05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

PSK nedeniyle Karaciğer nakli yapılan toplam 30 hasta mevcuttu. Hastaların 27'sine canlı nakil (%90); 3'üne kadaverik nakil yapıldı (%10). Hastaların 18 i (%60) erkek; 12 si (%40) kadındı. Erkeklerde yaş ortalaması $40,72 \pm 15,92$; kadınlarda yaş ortalaması $50,92 \pm 11,11$; totalde yaş ortalaması $44,80 \pm 14,87$ olarak saptandı. Tüm hastalarda transplantasyon endikasyonu bilürubin yüksekliği idi. Hastalardan birinde nakil sonrasında trombositopeni gelişmesi üzerine trombosit desteği aldı ve immüsupresif tedavi almadan 10.gün sonunda vefat etti. Hastalardan 2 tanesinde sepsis ve akut böbrek yetmezliği tablosu gelişmiş olup immüsupresif tedavi alamadan 1 hafta sonunda vefat ettiler. Toplam 27 hasta immüsupresif alıyordu. Hastaların %85,2'i tacrolimus, siklosporin, mikofenolat mofetil, everolimus; %11,1'i tacrolimus ve mikofenolat mofetil; %3,7'si sadece takrolimus alıyordu. Nakil yapılanların 21'i (%70) yaşıyordu; 9'u (%30) vefat etti. Hastaların 3'ü bir ay içinde vefat etmişti. Ölüm sebebi 9 hastada da biliyer sepsis olarak değerlendirildi. Yaşayanların takip süresi 3-93 ay idi. Hastaların 1, 3, 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %75,9, %74,9 ve %74,9 idi.

Hastaların hiçbirinde kolektomi yoktu. Hastaların birinde kolanjiyosellüler karsinom vardı (%3,3). Hastaların hiçbirinde kolon kanseri yoktu. Hastaların hiçbirinde hepatosellüler karsinom yoktu. İnflamatuvar barsak hastalığı 12 hastada vardı (%40), 18 hastada ise yoktu (%60). Hastaların birinde sitomegalovirüs vardı (%3,3). Hastaların 4'ü ikinci kez nakil oldu (%12,9). Hastalardan biri üçüncü kez nakil oldu (%3,3).

Hastaların hiçbirinde alıcı verici arasında Rh uyumsuzluğu yoktu. Hastaların 11'inde donörle alıcı arasında 1.derece akrabalık ilişkisi vardı (%36,7), 19 hastada ise (%63,3) yoktu. HAT 1 hastada saptandı (%3,3). CA 19-9 düzeyi 15 hastada (%50) normal, 10 hastada (%33,3) yüksek ve 5 hastada (%16,7) belirtilmemişti. CA 19-9 düzeyi, 2 hastada (%8) >125 U/mL, 23 hastada ise (%92) <125 U/mL olarak saptandı. CA 19-9 düzeyi >125 U/mL olan 2 hastadan 1 inde kolanjiyosellüler karsinom vardı. AFP düzeyi 1 hastada yüksek saptandı (206 ng/mL) (%3,3). Hiçbir hastada eşlik eden otoimmün hastalık saptanmadı.

Biliyer komplikasyon 15 hastada (%50) görüldü. Hastaların 5'inde darlık (%33,3), 3'ünde kaçak (%20), 7'sinde ise darlık ve kaçak (%46,7) saptandı. Postoperatif biliyer komplikasyon saptanma süresi $5,6 \pm 8,7$ aydı (1-33 ay). Nakil olan

hastalardan 17'sine duct-to-duct anastomoz (%56,7), 13'üne ise hepatikojejunostomi anastomoz (%43,3) yapıldı. Duct-to-duct anastomoz yapılan hastaların 7 sine ERCP yapıldı (%41,1), 3 üne PTK (%17,6) uygulandı. ERCP nakil olan 7 hastaya uygulandı (%23,3), 23 hastaya ise uygulanmadı (%76,7). ERCP yapılan 7 hastadan 1'ine PTK uygulandı, hiçbirine cerrahi uygulanmadı. ERCP yapılan 7 hastadan 6 sı işlem den fayda gördü. ERCP nin başarı oranı %85,7 (6/7) idi. ERCP yapılan hastaların 2 sinde kaçak (%28,5), 2 sinde darlık (%28,5), 2 sinde darlık ve kaçak (%28,5), 1 inde komplikasyon görülmedi (%14,2). Hastalardan 9'una PTK uygulandı (%30). PTK bulguları; 1 normal (%11,1), 1 kaçak (%11,1), 7 darlık (%77,8) idi. Biliyer komplikasyonlu 15 hastadan hiçbirine cerrahi tedavi uygulanmadı. ERCP ve PTK ile biliyer komplikasyonlu hastalarda başarı oranı %100 idi. Biliyer komplikasyonu olan hastalar arasında donör yaşı ($p=0,853$), donör cinsiyeti ($p=1,000$), alıcı Rh ($p=0,691$) ve donör Rh ($p=0,509$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.1). PTK yapılan hastalar arasında donör yaşı ($p=0,076$), donör cinsiyeti ($p=0,704$), alıcı Rh ($p=0,730$) ve donör Rh ($p=0,823$) karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı.

Hastalardan 7'sine biyopsi yapıldı (%23,3). Biyopsi yapılan hastaların biyopsi sonuçlarına göre 3 hastada kronik rejeksiyon (%10), 2 hastada akut rejeksiyon (%6,6), 2 hastada ise PSK nüksü (%6,6) saptandı. Çalışmamızda kullandığımız PSK nüks kriterlerine göre toplamda 4 hastada (%13,3) PSK nüksü geliştiği belirlendi. Karaciğer biyopsisi ile kronik rejeksiyon tespit edilen hastalardan biri; 2.kez karaciğer nakli oldu ve sonrasında vefat etti, 2. hasta vefat etti, 3. hasta ise yaşıyor. Yaşayanların takip süresi 3-93 ay idi.

Tablo 4.1. Biliyer komplikasyonu olan hastalar arasında donör yaşı, donör cinsiyeti, alıcı Rh ve donör Rh karşılaştırılması

BİLİYER KOMPLİKASYON					
		Var		Yok	
		Ortalama±SD		Ortalama±SD	
Yaş		36,69±7,543		36±11,191	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	6	60	6	40
	Erkek	9	40	9	60
Alıcı Rh	A	7	63,6	4	36,4
	B	3	42,9	4	57,1
	AB	2	50	2	50
	0	3	37,5	5	62,5
Verici Rh	A	7	63,6	4	36,4
	B	2	40	3	60
	AB	0	0	1	100
	0	5	41,7	7	58,3

Son ALP düzeyi 20 hastada (%66,7) normal; 10 hastada (%33,3) anormal saptandı. Son GGT düzeyi 15 hastada (%50) normal; 15 hastada (%50) anormal saptandı. Son bilirubin düzeyi 18 hastada (%60) normal; 12 hastada (%40) anormal saptandı. Kadavra ve canlı nakiller arasında MELD skor karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,774).

Tablo 4.2. Kadavra ve canlı nakiller arasında MELD skor karşılaştırılması

TRANS TİPİ			
Kadavra		Canlı	
Ortalama±SD		Ortalama±SD	
Meld	19,33±9,50	Meld	20,15±6,07

5. TARTIŞMA

PSK nedeniyle nakil yapılan hastalarımızda 1, 3, ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla; yüzde 75,9, 74,9 ve 74,9 olarak bulduk. Hastaların %50 sinde biliyer komplikasyon, %13,3'inde ise PSK nüksü geliştiği belirlendi. Hastaların hiçbirisine biliyer komplikasyon nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmadı. Biliyer komplikasyonlu tüm hastalar endoskopik ve perkütan tedavi yöntemleri ile başarıyla tedavi edildi. Üç hastada (%10) ise kronik rejeksiyon gelişti. PSK nedeniyle nakil olan hastaların 4'ünün (% 12,9) 2.kez nakil olduğunu; birinin (% 3,3) ise 3. kez nakil olduğunu saptadık.

Dickson ve ark., yaptığı bir çalışmada 150 hastalık bir seride; 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; yüzde 94, 92, 86 ve 70 idi (60). Avrupa Karaciğer Nakli Kayıt Verileri'nde, PSK için 5 yıllık sağkalım oranı %83 idi (79). Oldakowska-Jedynak ve ark., yaptığı 17 hastalık bir çalışmada kümülatif 1, 5 ve 7 yıllık greft ve hasta sağkalım oranları sırasıyla %80, %60 ve %60 ve %88, %65 ve %65 olarak tahmin edildi (80). Goss ve ark., tek bir merkezde yaptığı bir çalışmada 5 yıllık hasta sağkalım oranı %90'dı (81). Türkiye'de Astarcioglu ve ark., yaptığı bir çalışmada 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları %87,4 ve %83,2'dir (78). Bizim merkezimizde PSK nedeniyle nakil yapılan hastaların; 1, 3, 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; yüzde 75,9, 74,9, 74,9 idi. Merkezimizdeki survi oranları dünya ve ülkemizdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında survi oranlarının benzer olduğunu söyleyebiliriz. Karaciğer naklinden başka hiçbir medikal etkili tedavisi olmayan PSK hastalığında 5. Yılda %74,9 luk bir survi oranı oldukça tatmin edicidir ve PSK hastalığında gerekli durumlarda karaciğer nakli uygulanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Alabraba ve ark., yaptığı bir çalışmada dünyada PSK nedeniyle karaciğer nakli yapılan 1399 hastanın 259'unda (%18,5) nüks gelişti (70). Şimdiye kadar bildirilen en büyük seride (n=230) karaciğer naklinden sonra medyan 4,6 yıl içinde hastaların %23,5'inde nüks meydana geldi (70). En büyük serilerden birinde Hildebrand ve ark., karaciğer naklinden 4,6 yıl sonra %20,3'lük bir PSK nüksü insidansı bildirmiştir, PSK nüksü hastaların %45'inde histoloji ve kolanjiyografiye, %32'sinde sadece kolanjiyografiye, %19'unda ise sadece histolojiye dayanıyordu (76). Türkiye'den Emek ve ark., 15 hasta üzerinde yaptığı tek merkezli bir çalışmada PSK nüksü %13 olarak tespit edildi (77). Goss ve ark., tek bir merkezin PSK için 127 karaciğer nakli ile 12

yıllık deneyimini bildirdi. Bu çalışmada 11 hastada (%8,6) PSK nüksü geliştiği bildirildi (81). Yine Türkiye’den Astarcioglu ve ark., yaptığı 11 hastalık bir çalışmada PSK nüks oranı %18,1 idi. Bu çalışmada karaciğer naklinden 142 ay sonra radyolojik olarak 1 hastada nüks saptandı ve nüks karaciğer biyopsisi ile doğrulandı. Diğer hastada karaciğer naklinden 84 ay sonra PSK nüksü gelişti (78). Çalışmamızda karaciğer biyopsisi ile 2 hastada nüks saptanmış olup; kullandığımız PSK nüks kriterlerine göre ise toplam 4 hastada (%13,3) nüks geliştiği belirlenmiştir. Çalışmamızda hepatik arter trombozu, hepatik arter stenozu, kronik duktopenik rejeksiyon, izole anastomotik darlık, 90 gün öncesinde gelişen non-anastomotik darlık, donör-alıcı arası kan uyumsuzluğu gibi durumların yokluğunda, karaciğer naklinden en az 90 gün sonra kolanjiyografide multiple biliyer darlık veya karaciğer biyopsisinde fibröz kolanjit ve/veya fibroobliteratif lezyon saptandığında PSK nüksü olarak değerlendirilmiştir. PSK nüksü gelişen hastaların ikisi halen yaşıyor, diğer iki hasta ise 2.kez karaciğer nakli yapıldıktan sonra hayatını kaybetti. Bu kriterlerle karaciğer biyopsisi yapılmadan PSK nüksü saptanabilmektedir. Bu şekilde girişimsel işlem yapılmadan yukarıda sıralanan kriterler ile PSK nüksü tespit edilebilmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz %13,3 lük PSK nüks oranı, PSK hastalarının nakil sonrasında düşük bir oranda da olsa nüksedebileceğini ve hastaların takibinde PSK nüksünün de akla getirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

PSK hastalarında karaciğer nakli sonrası en büyük endişe, tekrar nakil öncesi gibi biliyer sorunların yaşanıp yaşanmamasıdır. Hildebrand ve ark., yaptığı çalışmada PSK nedeniyle nakil sonrası takip sırasında 110 hastada (%36,1) biliyer darlık tanısı kondu. Bu hastada 24 hastada (%21,8) sadece anastomoz darlığı ve 38 hastada (%34,5) sadece anastomoz dışı darlık, 48 hastada (%43,6) ise hem anastomoz darlığı hem de anastomoz dışı darlık tespit edildi. Biliyer darlık tanısına kadar geçen ortalama süre 3,9 yıldır (76). Ołdakowska-Jedynak ve ark., yaptığı 17 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, PSK ile ilişkili transplantasyonlardan sonra 2 hastada (%12) anastomoz dışı biliyer darlık gelişti (80). Schmitz ve ark., yaptığı 51 hastadan oluşan bir çalışmada koledokoduodenostomi yapılan hastalardan 2’sinde (%8) anastomoz ile ilgili kaçak tespit edildi. Bu 2 hastaya yeniden cerrahi yapıldı. Hastaların birinde (%4) anastomoz ile ilgili darlık tespit edildi. Bu hastaya ERCP ile stent takıldı. Koledokojejunostomi yapılan hastalardan birinde anastomoz ile ilgili darlık (%5) tespit edildi. ERCP denendi ancak başarılı olunamadı, bu nedenle PTK uygulandı. Segmental safra kanalı ve

anastomoz darlığı olan diğer hasta ise endoskopik stent ile tedavi edildi. Koledokoduodenostomili 3 hastada ekstrahepatik, anastomotik olmayan darlık (%12) tespit edildi ve bu hastalar ERCP ile tedavi edildi. Koledokoduodenostomili 1 hastada ekstrahepatik diffüz biliyer skleroz (%4) tespit edildi ve hastaya ERCP uygulandı (83). Türkiye’den Astarcioglu ve ark., yaptığı bir çalışmada hastaların hiçbirinde safra kaçağı gelişmedi ve sadece 1 hastada (%9,1) safra kanalı darlığı gelişti. Perkütan transhepatik kolanjiyografi ile safra yolu drenajına rağmen bir hasta sepsis nedeniyle kaybedildi (78). Bizim yaptığımız çalışmada ise biliyer komplikasyon hastaların %50’sinde görüldü. Biliyer komplikasyonlu hastaların %33,3’ünde darlık, %20’sinde kaçak, %46,7’sinde ise darlık ve kaçak saptandı. Hastaların hiçbirisine biliyer komplikasyon nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmadı, biliyer komplikasyonlu tüm hastalar endoskopik ve perkütan tedavi yöntemleri ile başarıyla tedavi edildi. Çalışmamızda 17 duct-to duct anastomoz yapılan hastadan 7 hastaya ERCP uygulandığı ve ERCP yapılan hastalardan iki hastada kaçak (%28,5), iki hastada darlık (%28,5), iki hastada darlık ve kaçak (%28,5) olduğu ve bir hastanın normal (%14,2) ERCP bulgularına sahip olduğu saptandı. ERCP uygulanan 7 hastadan sadece bir hastaya PTK işlemi uygulandığı ve bu nedenle endoskopik tedavi başarı oranının %85,7 gibi oldukça yüksek bir oran olduğu belirlendi. Bu oran PSK da duct-to duct anastomozlu hastalarda biliyer komplikasyon durumunda ilk seçenek tedavi olarak endoskopik tedavilerin tercih edilmesi gerektiğini ve endoskopik tedavilerin oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda hastalardan 9’una (%30) PTK işlemi uygulandığını saptadık. Bu hastaların birisi duct-to duct anastomozlu, diğer sekiz hasta ise hepatikojejunostomiliydi. Çalışmamızda PTK bulguları 1 hastada normal (%11,1), 1 hastada kaçak (%11,1) ve 7 hastada darlık (%77,8) idi. Biliyer komplikasyon nedeniyle PTK yapılan hiçbir hastaya cerrahi tedavi uygulanmaması PTK’nin bu hasta grubunda %100 başarılı bir tedavi yöntemi olduğunu ve özellikle hepatikojejunostomili hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda 4 hastanın (% 12,9) 2.kez nakil olduğunu; birinin (% 3,3) ise 3. kez nakil olduğunu saptadık. Oldakowska-Jedynak ve ark., yaptığı 17 hastalık bir çalışmada 2 hastada (%11) 2. kez transplantasyon gerekti (80). Türkiye’de PSK hastalarında yeniden transplantasyon ile alakalı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz oranlar literatürle benzerdir ve PSK hastalığında karaciğer

nakli sonrası düşük oranda da olsa yeniden karaciğer naklinin uygulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Fosby ve ark., tarafından akut rejeksiyon insidansı hakkında spesifik veriler içeren on bir yayının sonuçları incelenmiştir. Bu çalışma PSK nedeniyle karaciğer nakli yapılan toplam 656 hastayı içermektedir ve bunların 373'ünde (%57) alıcıda bir veya daha fazla akut rejeksiyon saptanmıştır. PSK için ardışık 150 transplantasyonu içeren en büyük çalışmada, alıcıların 103'ünde (%69) en az bir akut rejeksiyon epizodu meydana geldiği bildirilmiştir (83). Türkiye'den Emek ve ark., yaptığı 15 hastalık bir çalışmada karaciğer naklinden 15 ve 28 ay sonra kronik rejeksiyon (%13,3) geliştiği bildirilmiştir (77). Bizim yaptığımız çalışmada ise 3 hastada kronik rejeksiyon (%10), 2 hastada akut rejeksiyon (%6,6) saptanmıştır. Sonuçlarımız PSK hastalarında nakil sonrası dönemde düşük bir oranda da olsa rejeksiyon gelişebildiğini ve bu hasta grubunun rejeksiyon yönünden de yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

PSK nedeniyle nakil yapılan hastalarımızda 1, 3, ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla; % 75,9, %74,9 ve %74,9 olarak bulduk. Karaciğer naklinden başka etkili hiçbir medikal etkili tedavisi olmayan PSK hastalığında 5. Yılda %74,9 luk bir survi oranı oldukça tatmin edicidir ve PSK hastalığında gerekli durumlarda karaciğer nakli uygulanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda biliyer komplikasyonlu tüm hastalar endoskopik ve perkütan tedavi yöntemleri ile başarıyla tedavi edildi. Hastaların hiçbirisine biliyer komplikasyon nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmadı. Bu sonuçlar endoskopik ve perkütan tedavi yöntemlerinin bu hasta grubunda %100 başarılı olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlarımız duct-to duct anastomozlu PSK hastalarında nakil sonrası biliyer komplikasyon varlığında endoskopik tedavi yöntemlerinin, hepatikojejunostomili hastalarda ise perkütan tedavi yöntemlerinin ilk seçenek tedavi yöntemi olarak kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz %13,3 lük PSK nüks oranı, PSK hastalarının nakil sonrasında düşük bir oranda da olsa nüksedebileceğini ve hastaların takibinde PSK nüksünün de akla getirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Primer sklerozan kolanjit, sıklıkla ilerleyen ve son dönem karaciğer hastalığına yol açabilen, karaciğer ve safra kanallarının kronik kolestatik hastalığıdır. Karaciğer transplantasyonu, PSK'ye bağlı ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir ve hastalar genellikle Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru 15 olduğunda karaciğer transplantasyonu en önemli tedavi seçeneğidir.

PSK için bilinen medikal tedavinin olmaması nedeniyle karaciğer nakli tek küratif seçenek olmaya devam etmektedir. Nakilden sonra hastalar nüks, rejeksiyon ve biliyer komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine* 1995, 332: 924-33.
2. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Seminars in Liver Disease* 1991, 11: 31-9.
3. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999, 30: 325-32.
4. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, Kaplan GG. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2011, 53: 1590-9.
5. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV Jr, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ 3rd. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003, 125: 1364-9.
6. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007, 102: 1042-9.
7. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Björnsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* 2010, 52: 571-7.
8. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Drenth JP, Witteman BJ, Tuynman HA, Naber AH, Kingma PJ, van Buuren HR, van Hoek B, Vleggaar FP, van Geloven N, Beuers U, Ponsioen CY; EpiPSCPBC Study Group. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013, 58: 2045-55.
9. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broomé U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *Journal of Hepatology* 2005, 42: 252-6.

10. Escorsell A, Parés A, Rodés J, Solís-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 1994, 21: 787-91.
11. Tung BY, Brentnall T, Kowdley KV, Emond M, Kimmey MB, Stevens AC, Haggitt RC. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1996, 24: 170
12. Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Lindström E, Lööf L, Rolny P, Rydén BO, Tysk C, Wallerstedt S. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991, 100: 1319-23.
13. Schrumpf E, Elgjo K, Fausa O, Gjone E, Kolmannskog F, Ritland S. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1980, 15: 689-97.
14. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, Viktil E, Henriksen M, Hovde Ø, Huppertz-Hauss G, Høie O, Høivik ML, Monstad I, Solberg IC, Jahnsen J, Karlsen TH, Moum B, Vatn M, Negård A. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016, 151: 660-9.
15. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997, 32: 604-10.
16. Rabinovitz M, Gavalier JS, Schade RR, Dindzans VJ, Chien MC, Van Thiel DH. Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease? A study of sixty-six subjects. *Hepatology* 1990, 11: 7-11.
17. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 2015, 110: 646-59
18. van Milligen de Wit AW, van Deventer SJ, Tytgat GN. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies. *American Journal of Gastroenterology* 1995, 90: 893-900.

19. Woolf GM, Vierling JM. Disappearing intrahepatic bile ducts: the syndromes and their mechanisms. *Seminars in Liver Disease* 1993, 13: 261-75.
20. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 2000, 119: 310-22.
21. Lo SK, Chapman RW, Cheeseman P, Charlton CP, Walker-Smith JA, Mieli-Vergani G, Fleming KA. Antineutrophil antibody: a test for autoimmune primary sclerosing cholangitis in childhood? *Gut* 1993, 34: 199-202.
22. Broomé U, Hultcrantz R, Scheynius A. Lack of concomitant expression of ICAM-1 and HLA-DR on bile duct cells from patients with primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1993, 28: 126-30.
23. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990, 98: 464-9.
24. Bloom S, Fleming K, Chapman R. Adhesion molecule expression in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1995, 36: 604-9.
25. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, Prytz H, Hultcrantz R, Lööf LA, Sandberg-Gertzén H, Almer S, Askling J, Ehlin A, Ekbom A. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008, 6: 939-43.
26. Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS, Goldstein LI, Busuttil RW. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a. *New England Journal of Medicine* 1990, 322: 1842-4.
27. Zetterquist H, Broomé U, Einarsson K, Olerup O. HLA class II genes in primary sclerosing cholangitis and chronic inflammatory bowel disease: no HLA-DRw52a association in Swedish patients with sclerosing cholangitis. *Gut* 1992, 33: 942-6.

28. Norris S, Kondeatis E, Collins R, Satsangi J, Clare M, Chapman R, Stephens H, Harrison P, Vaughan R, Donaldson P. Mapping MHC-encoded susceptibility and resistance in primary sclerosing cholangitis: the role of MICA polymorphism. *Gastroenterology* 2001, 120: 1475-82.
29. Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Muri Boberg K, Melum E, Folseraas T, Schrumpf E, Bergquist A, Björnsson E, Fu J, Jan Westra H, Groen HJ, Fehrmann RS, Smolonska J, van den Berg LH, Ophoff RA, Porte RJ, Weismüller TJ, Wedemeyer J, Schramm C, Sterneck M, Günther R, Braun F, Vermeire S, Henckaerts L, Wijmenga C, Ponsioen CY, Schreiber S, Karlsen TH, Franke A, Weersma RK. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology* 2011, 53: 1977-85.
30. Melum E, Franke A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Offner FA, Juran BD, Laerdahl JK, Labi V, Björnsson E, Weersma RK, Henckaerts L, Teufel A, Rust C, Ellinghaus E, Balschun T, Boberg KM, Ellinghaus D, Bergquist A, Sauer P, Ryu E, Hov JR, Wedemeyer J, Lindkvist B, Wittig M, Porte RJ, Holm K, Gieger C, Wichmann HE, Stokkers P, Ponsioen CY, Runz H, Stiehl A, Wijmenga C, Sterneck M, Vermeire S, Beuers U, Villunger A, Schrumpf E, Lazaridis KN, Manns MP, Schreiber S, Karlsen TH. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nature Genetics* 2011, 43: 17-9.
31. Hov JR, Keitel V, Laerdahl JK, Spomer L, Ellinghaus E, ElSharawy A, Melum E, Boberg KM, Manke T, Balschun T, Schramm C, Bergquist A, Weismüller T, Gotthardt D, Rust C, Henckaerts L, Onnie CM, Weersma RK, Sterneck M, Teufel A, Runz H, Stiehl A, Ponsioen CY, Wijmenga C, Vatn MH; IBSEN Study Group, Stokkers PC, Vermeire S, Mathew CG, Lie BA, Beuers U, Manns MP, Schreiber S, Schrumpf E, Häussinger D, Franke A, Karlsen TH. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis. *PLoS One* 2010, 5: e12403.

32. Ellinghaus D, Folseraas T, Holm K, Ellinghaus E, Melum E, Balschun T, Laerdahl JK, Shiryaev A, Gotthardt DN, Weismüller TJ, Schramm C, Wittig M, Bergquist A, Björnsson E, Marschall HU, Vatn M, Teufel A, Rust C, Gieger C, Wichmann HE, Runz H, Sterneck M, Rupp C, Braun F, Weersma RK, Wijmenga C, Ponsioen CY, Mathew CG, Rutgeerts P, Vermeire S, Schrumpf E, Hov JR, Manns MP, Boberg KM, Schreiber S, Franke A, Karlsen TH. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis identifies risk loci at GPR35 and TCF4. *Hepatology* 2013, 58: 1074-83.
33. Palmer KR, Duerden BI, Holdsworth CD. Bacteriological and endotoxin studies in cases of ulcerative colitis submitted to surgery. *Gut* 1980, 21: 851-4.
34. Vinnik IE, Kern F Jr, Struthers JE Jr, Hill RB, Guzak S. Experimental chronic portal vein bacteremia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1964, 115: 311-4.
35. Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, Schwab JH. Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990, 98: 414-23.
36. Hov JR, Kummen M. Intestinal microbiota in primary sclerosing cholangitis. *Current opinion in gastroenterology* 2017, 33: 85-92.
37. Liwinski T, Zenouzi R, John C, Ehlken H, Rühlemann MC, Bang C, Groth S, Lieb W, Kantowski M, Andersen N, Schachschal G, Karlsen TH, Hov JR, Rösch T, Lohse AW, Heeren J, Franke A, Schramm C. Alterations of the bile microbiome in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2020, 69: 665-672.
38. Sheth SG, Bishop MD, Shea JC, Hopper IK, Chopra S, Ellis L, Freedman SD. Primary sclerosing cholangitis is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *Gastroenterology* 2000, 118: A958.
39. Sheth SG, Bishop MD, Shea JC, Hopper IK, Ellis L, Malmberg E, Freedman SD. Association of primary sclerosing cholangitis (PSC) with the cystic fibrosis (CF) carrier state: Results of extensive genotypic and phenotypic analysis. *Gastroenterology* 2001, 120: A75.

40. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ Jr, LaRusso NF. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Annals of Surgery* 1991, 213: 21-5.
41. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Lööf L, Danielsson A, Hultcrantz R, Lindgren S, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Almer S, Granath F, Broomé U. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2002, 36: 321-7.
42. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *American Journal of Gastroenterology* 2004, 99: 523-6.
43. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2013, 58: 329-34.
44. Stanich PP, Björnsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease* 2011, 43: 309-13.
45. Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P, Rost D, Kulaksiz H, Stiehl A. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *Journal of Hepatology* 2010, 53: 313-7.
46. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broomé U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology* 1998, 27: 311-6.
47. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, McCashland TM, Reddy KR, Zervos X, Anbari MA, Hoen H. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2000, 31: 7-11.
48. Marsh JW Jr, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel CO, Gordon RD, Todo S, Tzakis A, Miller C, Van Thiel D, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Annals of Surgery* 1988, 207: 21-5.

49. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clinic Proceedings* 1993, 68: 874-9.
50. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, Abu-Elmagd K, Madariaga JR, Slivka A. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002, 56: 40-7.
51. Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrumpf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology* 2006, 45: 568-74.
52. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011, 54: 1842-52.
53. Calne R, Yamanoi A,oura S, Kawamura M. Liver transplantation for hepatocarcinoma. *Surgery Today* 1993, 23: 1-3.
54. Steenstraten IC, Sebik Korkmaz K, Trivedi PJ, Inderson A, van Hoek B, Rodriguez Gironde MDM, Maljaars PWJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2019, 49: 636-643.
55. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Ruskone-Fourmestraux A, Svrcek M, Beaugerie L, Cosnes J. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *American Journal of Gastroenterology* 2010, 105: 2405-11.
56. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, Bosch S, Iqbal T, Ferguson J, Hirschfield GM. Effects of primary sclerosing cholangitis on risks of cancer and death in people with inflammatory bowel disease, based on sex, race, and age. *Gastroenterology* 2020, 159: 915-928.
57. Lagnas AN, Grazi GL, Stratta RJ, Wood RP, Marujo W, Markin RS, Donovan J, Burnett D, Zetterman R, Sorrell M, et al. Primary sclerosing cholangitis: the emerging role for liver transplantation. *American Journal of Gastroenterology* 1990, 85: 1136-41.

58. McEntee G, Wiesner RH, Rosen C, Cooper J, Wahlstrom E. A comparative study of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Transplantation Proceedings* 1991, 23: 1563-4.
59. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, Poterucha JJ, Rosen CB, Gores GJ, LaRusso NF, Krom RA. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999, 30: 1121-7.
60. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, LaRusso NF, Malinchoc M, Chapman RW, Kaplan MM, Langworthy A. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992, 103: 1893-901.
61. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver Research* 2017, 1: 221-30.
62. Eaton JE, Vesterhus M, McCauley BM, Atkinson EJ, Schlicht EM, Juran BD, Gossard AA, LaRusso NF, Gores GJ, Karlsen TH, Lazaridis KN. Primary sclerosing cholangitis risk estimate tool (PREsTo) predicts outcomes of the disease: a derivation and validation study using machine learning. *Hepatology* 2020, 71: 214-24.
63. de Vries EMG, Färkkilä M, Milkiewicz P, Hov JR, Eksteen B, Thorburn D, Chazouillères O, Pares A, Nygård S, Gilja OH, Wunsch E, Invernizzi P, Carbone M, Bernuzzi F, Boberg KM, Røsjø H, Rosenberg W, Beuers UH, Ponsioen CY, Karlsen TH, Vesterhus M. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. *Liver International* 2017, 37: 1554-61.
64. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001, 33: 464-70.
65. Harrison RF, Davies MH, Neuberger JM, Hubscher SG. Fibrous and obliterative cholangitis in liver allografts: evidence of recurrent primary sclerosing cholangitis? *Hepatology* 1994, 20: 356-61.

66. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, Kam I. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transplantation* 2008, 14: 181-5.
67. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, Gunson B, Iyer V, Madanur M, Manas D, Monaco A, Mirza D, Owen N, Roberts K, Sen G, Srinivasan P, Wigmore S, Fusai G, Fernando B, Burroughs A. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2015, 63: 1139-46.
68. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Charlton MR, Ludwig J, Poterucha JJ, Steers JL, Krom RA. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999, 29: 1050-6.
69. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Recurrence of primary sclerosing cholangitis: what do we learn from several transplant centers? *Liver Transplantation* 2008, 14: 130-2.
70. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, Hubscher S, Olliff S, Mirza D, Neuberger J. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transplantation* 2009, 15: 330-40.
71. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transplantation* 2001, 7: 75-81.
72. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003, 9: 612-20.
73. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transplantation* 1999, 5: S30-6.
74. Kugelman M, Spiegelman P, Osgood MJ, Young DA, Trotter JF, Steinberg T, Wachs ME, Bak T, Kam I, Everson GT. Different immunosuppressive regimens and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003, 9: 727-32.

75. Olsson R, Björnsson E, Bäckman L, Friman S, Höckerstedt K, Kaijser B, Olausson M. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: a study of explanted livers. *Journal of Hepatology* 1998, 28: 426-32.
76. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, Gotthardt DN, Kirchner G, Reiter FP, Sterneck M, Herzer K, Lenzen H, Rupp C, Barg-Hock H, de Leuw P, Teufel A, Zimmer V, Lammert F, Sarrazin C, Spengler U, Rust C, Manns MP, Strassburg CP, Schramm C, Weismüller TJ; German PSC Study Group. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a retrospective multicenter analysis. *Liver Transplantation* 2016, 22: 42-52.
77. Emek E, Serin A, Sahin T, Yazici P, Yuzer Y, Tokat Y, Bozkurt B. Experience in liver transplantation due to primary sclerosing cholangitis: a single center experience. *Transplantation Proceedings* 2019, 51: 2439-41.
78. Astarcioglu I, Egeli T, Unek T, Akarsu M, Sagol O, Obuz F, Ozbilgin M, Aysal Agalar A, Ağalar C. Liver transplant in patients with primary sclerosing cholangitis: long-term experience of a single center. *Exp Clin Transplant* 2018, 16: 434-38.
79. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FS, Burroughs A; All contributing centers (www.eltr.org); European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology* 2012, 57: 675-88.
80. Ołdakowska-Jedynak U, Nowak M, Mucha K, Foronczewicz B, Nyckowski P, Zieniewicz K, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Patkowski W, Górnicka B, Paczkowska A, Michałowicz B, Pilecki T, Pawlak J, Krawczyk M, Paczek L. Recurrence of primary sclerosing cholangitis in patients after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2006, 38: 240-3.
81. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, Arnaout WS, Seu P, Markowitz JS, Martin P, Stribling RJ, Goldstein LI, Busuttil RW. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Annals of Surgery* 1997, 225: 472-81

82. Schmitz V, Neumann UP, Puhl G, Tran ZV, Neuhaus P, Langrehr JM. Surgical complications and long-term outcome of different biliary reconstructions in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis-choledochoduodenostomy versus choledochojejunostomy. *American Journal of Transplantation* 2006, 6: 379-85.
83. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World Journal of Gastroenterology* 2012, 18: 1-15.



EKLER

EK-1. Etik Kurulu Formu

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU (Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)			
Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı	
09.02.2021	3	2021/1603	
Çalışma Adı:	Primer Sklerozan Kolanjit Nedeniyle Karaciğer Nakli Yapılan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi		
Araştırmacılar:	Prof. Dr. Muhsin Muhip Murat HARPUTLUOĞLU (Yürütücü) Araştırma Görevlisi Mehmet Zeki ÇALGIN (Yardımcı Araştırmacı)		
Başvurunuz; üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup-olmadığı hususundaki başvurusuna ilişkin raportör raporu görüşüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde <u>çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna;</u> oy birliği ile karar verilmiştir.			
Prof. Dr. Osman CELBİŞ Etik Kurul Başkanı			
Prof. Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Başkan Yrd.	KATILDI	Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Barış OTLU Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Sermin TİMUR TAŞHAN Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Dinçer ÖZGÖR Etik Kurul Üyesi	KATILDI