

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA  
SOSYOEKONOMİK DÜZEY VE HASTA-GREFT SAĞ  
KALIMINI ETKİLEYEN DİĞER FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**Dr. ARİF HAKAN ÖNDER**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2013**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA  
SOSYOEKONOMİK DÜZEY VE HASTA-GREFT SAĞ  
KALIMINI ETKİLEYEN DİĞER FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ARİF HAKAN ÖNDER**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. MESUT AKARSU**

## İÇİNDEKİLER:

TABLO DİZİNİ.....	III
ŞEKİL DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Nakilde hasta seçimi.....	8
2.2. Karaciğer nakil endikasyonları: .....	8
2.3. Karaciğer naklinde kontrendikasyonlar: .....	11
2.4. Donör özellikleri:.....	11
2.5.Operasyona ait özellikler:.....	12
2.6. Karaciğer naklinde komplikasyonlar .....	14
2.7. Karaciğer naklinde immunsupresif tedavi:.....	16
2.8. Hasta uyumu:.....	18
2.9. Sosyoekonomik düzey ve eğitim:.....	19
2.10. Hastaların Doğdukları ve Yaşadıkları Yerin Gelişmişlik Düzeyi:.....	19
2.11. Sağkalım:.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hastalar.....	22
3.2. Etik kurul onayı.....	22
3.3. Yöntem.....	22
3.4. İstatistiksel analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31

5. TARTIŞMA.....	73
6. KAYNAKLAR.....	86

## TABLO DİZİNİ:

Tablo 1: İmmünespresif ilaçların yan etkileri.....	17
Tablo 2: İllerin gelişmişlik düzeyleri .....	23
Tablo 3: Bölgelerin gelişmişlik düzeyleri .....	24
Tablo 4: Child-Pugh Skorlaması.....	26
Tablo 5: MELD Skoru.....	26
Tablo 6: UNOS skoru .....	27
Tablo 7: Komorbid hastalıklarla anlamlı ilişkisi olan veriler .....	32
Tablo 8: Alkol-sigara kullanımının sosyoekonomik ve kültürel düzey ile olan ilişkisi .....	34
Tablo 9: Kişilerin SED ile doğum ve yaşam yeri SED arasındaki ilişki .....	37
Tablo 10: Karaciğer yetmezliğine neden olan primer hastalıkların cinsiyete göre dağılımı .....	39
Tablo 11: Etiyolojik nedenlerin doğduğu ve yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkisi .....	40
Tablo 12: Etiyolojik nedenlerin eğitim, meslek, SED ve sağlık güvencesi ile ilişkisi....	41
Tablo 13: Komplikasyonların dağılımı .....	47
Tablo 14: immünespresif ilaçlardan yan etkisi ve etkisizliği olanlar .....	50
Tablo 15: Cinsiyete göre hasta uyumu .....	52
Tablo 16: uyumsuzluk nedenleri .....	52
Tablo 17: Hasta uyumunun eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durum ile olan ilişkisi..	53
Tablo 18: Hasta uyumunun doğum ve yaşam yerinin gelişmişlik düzeyi ile olan ilişkisi .....	54
Tablo 19: Hasta uyumsuzluğu ile ölüm ve rejeksiyon arasındaki ilişki .....	55
Tablo 20: Karaciğer nakli alıcılarındaki genel özellikler, donör özellikleri ve operasyon verileri .....	58
Tablo 21: Karaciğer nakil alıcılarında eğitim düzeyi ve meslek durumu ile hasta ve greft sağ kalımı, hasta uyumu ve komplikasyonları arasındaki ilişki ait veriler .....	60
Tablo 22: Sosyoekonomik düzey ile alıcı, donör ve operasyona ait özelliklerin karşılaştırılması .....	61
Tablo 23: Karaciğer nakil alıcılarında SED ile hasta ve greft sağ kalımı, hasta uyumu ve komplikasyonları arasındaki ilişkiye ait veriler .....	63
Tablo 24: Rejeksiyon ile anlamlı ilişkisi olan veriler .....	64
Tablo 25: Ölümle anlamlı ilişki saptanan komplikasyonlar .....	66

## ŞEKİL DİZİNİ:

Şekil 1: İllere göre gelişmişlik düzeyi .....	20
Şekil 2: Hasta sayısının bölgelere göre dağılımı .....	35
Şekil 3: Gelişmişlik düzeyine göre hastaların doğduğu ve yaşadığı yerlerin dağılımı .	36
Şekil 4: Karaciğer yetmezliğine neden olan primer hastalıkların dağılımı .....	39
Şekil 5: Yıllara göre donör dağılımı .....	44
Şekil 6: Yıllara göre yaşam oranlarının donör tipine göre dağılımı .....	44
Şekil 7: Yıllara göre takip süreleri .....	45
Şekil 8: Hastaların eğitim düzeyi gruplarına göre dağılımı .....	56
Şekil 9: Karaciğer nakli yapılan hastaların meslek gruplarının cinsiyet göre dağılımı.	57
Şekil 10: Sağ kalım eğrisi .....	67
Şekil 11: HCV survey ile olan ilişkisi .....	68
Şekil 12: Eğitim düzeyine göre sağ kalım eğrisi. ....	69
Şekil 13: SED göre sağ kalım eğrisi .....	70

**KISALTMALAR:**

<b>UNOS:</b>	United Network for Organ Sharing
<b>MELD:</b>	Son dönem Karaciğer Yetmezliği Modeli
<b>TIPS:</b>	Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
<b>HBV:</b>	Hepatit B Virüsü
<b>HCV:</b>	Hepatit C Virüsü
<b>HDV:</b>	Hepatit D Virüsü
<b>PBS:</b>	Primer Biliyer Siroz
<b>PSK:</b>	Primer Sklerozan Kolanjit
<b>HSK:</b>	Hepatoselluler karsinom
<b>OİH:</b>	Otoimmün hepatit
<b>HIV:</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>UW:</b>	University of Wisconsin
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>CVKN:</b>	Canlı Vericili Karaciğer Nakli
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör nekroz faktör- $\alpha$
<b>CMV:</b>	Cytomegalovirus
<b>IL:</b>	Interlökin
<b>WHO:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>NIH:</b>	National Institute of Health, Ulusal Sağlık Enstitüsü
<b>VKİ:</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>HI:</b>	Hollingshead indeksi
<b>DPT:</b>	Devlet Planlama Teşkilatı
<b>DEUTF:</b>	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>DM:</b>	Diabetes mellitus
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>HL:</b>	Hiperlipidemi
<b>SVO:</b>	Serebro vasküler olay
<b>KAH:</b>	Koroner arter hastalığı
<b>İBH:</b>	İnflamatuar barsak hastalığı
<b>KOAH:</b>	Kronik Obstruktif Akciğer hastalığı
<b>İGE:</b>	İllerin Gelişmişlik Endeksi
<b>SED:</b>	Sosyoekonomik düzey
<b>SGD:</b>	Sağlık güvence düzeyi
<b>SSK:</b>	Sosyal sigortalar kurumu

## TEŞEKKÜR

Hayatımın zor zamanlarında hep yanımda olup destek veren, beni büyütüp bugünlere getiren, hayata karşı dik durmayı öğreten ve yüce bir çınar gibi gölgelerini hep üzerimde hissettiğim canım annem Necmiye Önder, babam Erol Önder ve ablam Tuba Önder' e, zorlu sınav döneminde maddi manevi desteğini esirgemeyen annem Rahime Demir'e, her zaman yanımda olan, en zor zamanları onun ışığı ve birlikteliğiyle aştığım , tezime en az benim kadar emek harcayan ve bana ömrümün en güzel hediyesi bir tanecik prensesim Burçe' mi veren canım eşim Kübra Demir Önder'e;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürler....

Dr. Arif Hakan ÖNDER



## ÖZET

### **KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA SOSYOEKONOMİK DÜZEY VE HASTA-GREFT SAĞ KALIMINI ETKİLEYEN DİĞER FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Arif Hakan Önder

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mesut Akarsu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

35340, Inciraltı / İZMİR

**Amaç:** Kronik ve irreversible karaciğer hastalıklarının kurtarıcı tedavisi olan karaciğer transplantasyonu, cerrahi teknikteki gelişmeler ve farklı immunsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle giderek artan sayıda uygulanmaktadır. Sağlık Bakanlığı organ bekleme listesine 21878 hasta kayıtlı olup bunların 1851 tanesi karaciğer nakli beklemektedir. Artmakta olan bu talebin çoğu ne yazık ki hala canlı vericilerden karşılanmaktadır. Nakil bekleyenlerin ortalama %8-10' unun her yıl hayatını kaybettiği düşünülürse olayın vahameti ortaya çıkmaktadır. Mevcut kısıtlı imkanlar nedeniyle uygun hastanın seçimi, nakil zamanlaması ve nakil sonrası izlemi, hasta ve greft sağ kalımı açısından oldukça önemlidir. Hasta ve greft sağ kalımını pek çok faktör belirlemektedir. Donör özellikleri, operasyona bağlı özellikler, nakil sonrası komplikasyonlar, kullanılan immunsupresif ilaçlar gibi faktörler içinde alıcıya ait özellikler ve hasta uyumu şüphesiz ki en önemli olanlardır. Sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi gibi alıcı özellikleri hasta uyumu üzerine etkili olan temel unsurlardır. Çalışmamızda tüm bu faktörlerin yanında sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyinin hasta ve greft sağ kalımı üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEUTF) Genel Cerrahi Anabilim Dalı Karaciğer Nakil Ünitesinde 2006 ile 2011 tarihleri arasında ardışık karaciğer nakli yapılmış 18 yaş ve üzeri, verilerine ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı, tedavi ve takibi esnasındaki verileri, donör özellikleri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi, hastane arşiv

dosyaları, karaciğer nakil birimi hasta takip dosyaları, karaciğer polikliniği hasta izlem formları kullanılarak ve telefon görüşmeleri yapılarak hasta verilerine ulaşıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda 278 hastanın hasta uyumu değerlendirildiğinde % 68.3'ünde uyumsuzluk saptandı. Hasta uyumunun greft ve hasta sağ kalımı üzerine ise anlamlı herhangi bir etkisi saptanmadı. Fakat eğitim düzeyi, meslek durumu ve sosyoekonomik düzey gibi parametrelerde düşüklüğün hasta uyumu ile ilişkili olduğu saptandı. Hastalarımızın % 72.4'ü düşük eğitim düzeyi, % 75.8' i düşük meslek düzeyi, % 77.6' sı ise düşük sosyoekonomik düzeye sahipti. Ancak bu faktörlerle hasta ve greft sağ kalımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tartışma:** Sosyoekonomik düzeyin hasta ve greft sağ kalımı üzerine direkt etkisi gösterilememiş olsa da, sosyoekonomik düzeyi belirleyen meslek durumu ve eğitim düzeyinin hasta ve greft sağ kalımı dışında hastaların karaciğer yetmezliği etiyolojileri, komorbid hastalıkları, alkol kullanma öyküleri, doğdukları ve yaşadıkları yerlerin gelişmişlik düzeyi, sosyal güvence durumları ile ilaç ve vizit uyumsuzluğu gibi karaciğer nakil başarısını etkileyebilecek parametrelerle olan anlamlı ilişkileri nedeniyle, hastaların nakil öncesinde ve takiplerinde eğitim düzeyi ve meslek durumu göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu nedenle hasta seçimi ve takibinde bu faktörler de göz önüne alınarak daha fazla hasta sayılı ve daha uzun takip süreli çalışmalar yapılırsa, hasta ve greft sağ kalımı üzerine olan etkileri de gösterilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer nakli, sosyoekonomik düzey, hasta uyumu, hasta sağ kalımı, greft sağkalımı

## **SUMMARY**

### **RESEARCH OF SOCIOECONOMIC LEVEL AND THE OTHER FACTORS EFFECTING PATIENT AND GRAFT SURVIVAL ON PATIENTS UNDERGOING LIVER TRANSPLANTATION**

Dr. Arif Hakan Önder

Thesis Advisor: Prof. Dr. Mesut Akarsu

Dokuz Eylul University Hospital Medical Faculty, Department of Internal Diseases  
35340, Inciralti / IZMIR

**Aim:** Liver transplantation, which is the rescue treatment for chronic and irreversible liver diseases, is ever increasingly applied owing to the developments in surgical techniques and the availability of various immunosuppressive drugs. There are 21878 registered patients in the organ waiting list of the ministry of health and 1851 of them are waiting for liver transplantation. Unfortunately this increasing demand is still met by living donors. The severity of this fact comes into view when noticing that each year, the 8-10 % of the patients waiting for organ transplant lose their life. Because of the existing limited potentiality, appropriate patient selection, transplant timing and post-op follow-up are all substantially important regarding the patient and graft survival. There are many factors affecting the patient and graft survival. Factors such as the features of the donor, the operation related specifics, the complications after the transplant, the immunosuppressive drugs used, the features of the receiver and the patient compliance are definitely of primary significance. The receiver features like socioeconomical and educational level are the primary factors effective on patient compliance. Our research is aimed to observe the impacts of patient's socioeconomical and educational level, as well as all the other before mentioned factors on patient and graft survival.

**Material and Method:** All the patients that underwent successive liver transplantation between 2006 and 2011 in Dokuz Eylul University Medical Faculty General Surgery Department, aged over 18 years, and had accessible data were involved in this research. Patient and donor data were gathered from the data

obtained during patient diagnosis, treatment and follow-up, the computer automation system used in the hospital, the hospital archive files, the liver transplant unit's patient follow-up files, the liver polyclinic's patient follow-up forms and the telephone interviews.

**Results:** In our research patient compliance was evaluated for 278 patients and 68.3 % were found to be noncompliant. Patient compliance was not found to be significantly effective on patient and graft survival. But the lowness in the parameters like educational level, occupational level and socioeconomical level were determined to be related to the patient compliance. 72.4 % of our patients had low educational level, 75.8 % of them had low occupational level and 77.6 % of them had low socioeconomical level. But these factors were not found to be significantly related to patient and graft survival.

**Discussion:** As a result socioeconomical level did not demonstrate a direct affect on patient and graft survival. On the other hand, apart from patient and graft survival, the occupational state and educational level which determine the socioeconomical level were significantly related to the parameters such as liver failure aetiologies, comorbid diseases, alcohol usage histories, the developmental status of the place of birth and living, social assurance states, drug and visit noncompliances which have an affect on the success of liver transplant. Consequently, during the follow-ups before the transplant, the educational and occupational level of the patient should be taken into consideration. Therefore by taking these factors into account during the follow-up and selection of patients, and by carrying out studies with more patients and with extended follow-up durations, their affects on patient and graft survival can be shown.

**Keywords:** Liver transplantation, socioeconomical level, patient compliance, patient survival, graft survival

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer nakli son dönem karaciğer hastaları için uygulanan en etkili tedavi yöntemidir (1). Kronik ve irreversible karaciğer hastalıklarınının kurtarıcı tedavisi olan karaciğer transplantasyonu, cerrahi teknikteki gelişmeler ve farklı immunsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle giderek artan sayıda uygulanmaktadır. Türkiye’de ilk kez 1988 yılında yapılan karaciğer nakli, bu tarihten itibaren giderek artış göstermiştir. Türkiye genelinde 2002 yılında 159 olan karaciğer nakli sayısı 2012 yılında 1001’ e ulaşmıştır (2). Ülkemizde 23 merkez tarafından uygulanan karaciğer naklinde sağ kalım oranlarında da yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Türkiye genelinde 2012 yılında karaciğer nakli başarı oranı %83 olarak saptanmıştır (3). Dünyada ise karaciğer nakli sonrası bir ve beş yıllık yaşam süreleri sırasıyla %90-95 ve %70’ in üzerinde saptanmaktadır (4).

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’ nün verileri yeni bir hayata tutunmak için organ nakli bekleyen hastaların durumunu ortaya koymaktadır. Bakanlığın organ bekleme listesine 21 bin 878 hasta kayıtlı. Bunların 16’sı akciğer, 19 bin 466’sı böbrek, 325’i kalp, 4’ü kalp kapağı, bin 851’i karaciğer, 216’sı pankreas olduğu belirtilmiştir (5). Ne yazık ki hala artmakta olan bu talebin çoğu canlı vericilerden karşılanmaktadır. En sık yapılan organ nakli böbrek nakli olmakla birlikte, ikinci sıklıkta uygulanan karaciğer nakli önemli farklılıklar gösterir. Teknik güçlük yanında böbrek yetmezliğinde uygulanan hemodiyaliz gibi bir yöntemin karaciğer yetmezliğinde olmaması karaciğer naklinin önemini daha da artırmaktadır (6).

Günümüzde, hemen hemen tüm ülkelerde artan karaciğer yetmezliği hasta sayısını karşılayacak oranda kadavradan organ bulunamamaktadır. Ülkemiz kadavradan organ temininde ne yazık ki son sıralardadır. 2009 yılı verilerine göre yaklaşık 5.000 civarında karaciğer hastası bulunmaktadır. Ülkemizde yıllık ortalama 200-250 kadavra vericili ve 300-350 canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirilmektedir. Bu nakil bekleyenlerin ortalama %8-10’unun her yıl hayatını kaybedeceği düşünülürse olayın vahameti daha da ortaya çıkmaktadır (7). Mevcut kısıtlı imkanlar nedeniyle uygun hastanın seçimi, nakil zamanlaması ve nakil sonrası izlemi oldukça önemlidir.

Hasta ve greft sağ kalımını pek çok faktör belirlemektedir. Donör özellikleri, operasyona bağlı özellikler, nakil sonrası komplikasyonlar, kullanılan immunsupresif ilaçlar gibi faktörler içinde alıcıya ait özellikler ve hasta uyumu şüphesiz ki en önemli olanlardandır. Sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi gibi alıcı özellikleri hasta

uyumu üzerine etkili olan temel unsurlardır. Bu faktörler de göz önüne alınarak nakil öncesi efektif organ dağıtımı için uygun hasta seçimi ve nakil sonrası hasta izlemi daha etkili biçimde sürdürülebilir. Çalışmamızda tüm bu faktörlerin yanında sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyinin hasta ve greft sağ kalımı üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Karaciğer nakli kronik ve geri dönüşümsüz karaciğer hastalıklarının tedavisinde hayat kurtarıcı bir yöntem haline gelmiştir. Dünyada ilk karaciğer nakli T. Starzl ve ekibi tarafından Denver, Colorado' da 1967 yılında yapılmıştır. Ülkemizde ise ilk karaciğer nakli 8 Aralık 1988 tarihinde Ankara'da Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi'nde Mehmet Haberal ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, bu tarihten itibaren ülkemizde karaciğer nakli sayısı giderek artmıştır (6). Türkiye genelinde 2002 yılında 159 olan karaciğer nakli sayısı 2012 yılında 1001' e ulaşmıştır (2).

Organ nakilleri arasında karaciğer nakli önemli farklılıklar gösterir. Teknik güçlükler yanında böbrek yetmezliğinde uygulanan hemodiyaliz gibi bir yöntemin olmaması, karaciğer naklinin önemini daha da artırmaktadır. Günümüzde mevcut gelişmelerle birlikte kronik karaciğer hastalarının tek etkin ve kesin tedavi yöntemi karaciğer naklidir. 1970' lerdeki 1 yıllık sağ kalım ile ölçülen başarı %30' dan, iyileşerek %90' lar düzeyine ulaşmıştır (8). Bugün için karaciğer nakli sonrası 1 yıllık sağ kalım oranları % 90 civarındadır. Beş yıllık sağ kalım oranları da %75' i bulmuştur (6, 4).

Sağ kalım süresinin uzaması; operasyon tekniklerinde gelişmeden, organ tedarik edilmesi ve saklanmasıdaki düzelmeden, immünsüpresif tedavilerdeki gelişmelerden ve belki de bunlar arasında en etkili olan hasta seçimi ve zamanlamanın aydınlatılmasından kaynaklanmaktadır. Şu anki başarı düzeyinde, karaciğer nakli her yıl artmaya devam etmektedir; 2005 yılı içinde Birleşik Devletler' de yaklaşık 6000 hasta karaciğer nakli olmuştur. Hala yeni karaciğere olan talep eldeki mevcut ihtiyaca göre daha fazladır; aynı dönem içinde Birleşik Devletler' de 17.000' den fazla hastanın, donör karaciğer için bekleme listesinde olduğu bildirilmiştir (8).

En yaygın karaciğer nakil yöntemi ortotopik karaciğer naklidir. Bu yöntemde hastalıklı organ çıkarılarak kadavradan alınan bütün karaciğer sağ üst kadrındaki normal anatomik yerine yerleştirilmektedir. Artık kullanılmayan bir yöntem ise hastalıklı karaciğerin yerinde bırakılarak, bütün veya parsiyel bir karaciğerin karın içinde farklı bir yere naklidir (auxillary nakil). Karaciğer naklinde en önemli sorun organ temin etmedeki zorluklardır. Bu nedenle farklı yöntemler de geliştirilmiştir. Bunlardan birisi de split karaciğer transplantasyonudur. Burada karaciğer iki parçaya ayrılarak iki farklı kişiye nakledilir. Diğer yeni gelişen yöntem ise canlı vericiden

karaciğerin bir kısmının alınarak alıcıya nakledildiği, canlı vericili karaciğer naklidir. Canlı karaciğer nakli bazı etik ve teknik sorunlar taşısa da organ teminindeki zorluklar nedeniyle ülkemiz başta olmak üzere yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir (6).

### **2.1. Nakilde hasta seçimi:**

Nakil merkezi seçici komitesi hastaları genellikle dört kategoride birine uygun olacak şekilde değerlendirmeye alırlar. Bunlar : 1) Uygun ve hazır, nakil için listede; 2) uygun fakat henüz fazla iyi, inaktif duruma yerleştirilir ve sevk eden doktorla takibe devam edilir; 3) muhtemelen geri dönebilir rölatif kontrendikasyon, tedavi ve tekrar sınıflama için daha sonra tekrar değerlendirilir; 4) mutlak kontrendikasyon ve nakil talebi reddedilir. Karaciğer nakli onaylanmış ve listelenmiş hastalar bir donör organ için birleşik organ ortak kullanım ağına (UNOS: United Network for Organ Sharing) listelenirler. Amerika' da bu işlemde sonra hastanın sigorta şirketiyle işlemin onaylanması için görüşme yapılır (9).

Cerrahi tekniklerde, yoğun bakım şartlarında, tanı testlerinde ve immünsüpresif ilaçlardaki gelişmelere rağmen karaciğer nakil işlemi hala riskli bir operasyondur. Bu nedenle başarılı bir naklin gerçekleşmesi için uygun alıcının seçilmesi önem arz etmektedir (10, 11). Başarılı sonuç; uygun hasta seçimi ve doğru nakil zamanlaması gerektirdiğinden, organ dağıtım sisteminin kanıta dayalı ölçümleri olan, adil, eşit, maksimum yarar ve şeffaflık sağlayan bir sistem olması gerekmektedir. Bu açıdan bir çok ülkede karaciğer naklinde organ dağıtımının düzenlenmesi için MELD (Son dönem Karaciğer Yetmezliği Modeli) skoru kullanılır (12).

Mevcut UNOS sisteminde, fulminan karaciğer yermezliği birinci öncelikli organ alıcısıdır. MELD karaciğer naklinde geçerli bir modeldir. MELD skoru üç biyokimyasal değişken ile (bilirubin, kreatinin ve INR) her an kullanılabilir, tekrarlanabilir ve objektif olarak hesaplanabilir. MELD ilk başlarda TIPS (Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant) uygulaması sonrası sağ kalım tahmininin değerlendirilmesi için kullanılmış olsa da, ileri karaciğer hastalarında kısa dönem mortalitenin tahmininde diğer faktörlerden bağımsız olarak hassas bulunmuştur (9).

### **2.2. Karaciğer nakil endikasyonları:**

Karaciğer nakli için olası adaylar, alternatif tıbbi veya cerrahi tedavilerin hepsinin denendiği veya bu tedavilerin mümkün olmadığı kontrendikasyonu



olmayan, ciddi, irreversible karaciğer hastalığı olan çocuklar ve erişkinlerdir. Operasyon zamanlaması kritik öneme sahiptir. Hastalığın spontan düzelebilen ve medikal tedavi altında kontrol altına alınabilen erken dönemde öncelikli olarak nakil düşünülmemesine rağmen, karaciğer nakli cerrahi işleme iyi bir başarı şansı vermek için yeterince erken zamanda uygulanmalıdır. İdeal olarak nakil, hepatik dekompanseasyonun yaşamı tehdit eden komplikasyonlarını geçirmiş veya geçirmekte olan kişiler ya da hayat kalitesi kabul edilmeyecek düzeyde bozulmuş olan son dönem karaciğer hastalarında düşünülmelidir (8). Bu durumda transplantasyon kararı hastanın yaşam kalitesinin ya da karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasına dayanılarak verilebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde en anlamlı olanları serum albumin düzeyi ve protrombin zamanı gibi karaciğerin sentetik işlevini gösteren tetkiklerdir. Karaciğer hasarının yaşam kalitesinde bozulmaya yol açarak nakil için endikasyon oluşturduğu durumlar; Hepatik ensefalopati, tedaviye dirençli asit, spontan bakteriyal peritonit, tekrarlayan kolanjit atakları (primer sklerozan kolanjitte), inatçı kaşıntı, ciddi halsizlik ve yorgunluk ve ilerleyici malnutrisyondur.

Hangi nedene bağlı olursa olsun siroz gelişen hastalarda karaciğer nakli endikasyonu vardır (8). Erişkinlerde karaciğer nakli ile tedavi edilen başlıca hastalıklar; siroz (Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV), Hepatit D Virüsü (HDV), Alkolik siroz, kriptojenik siroz, Primer Biliyer Siroz (PBS), Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)), fulminan karaciğer yetmezliği, metabolik hastalıklar (Alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, Hemokromatozis, Tirozinemi, Galaktozemi), Primer karaciğer tümörleri (Hepatosellüler karsinom (HSK), Kolanjiyokarsinom) ve diğer nedenler (Caroli hastalığı, Alveolar kist hidatik, travma) şeklindedir. Erişkinlerde karaciğer naklinin en sık nedeni viral hepatitlere bağlı gelişen karaciğer sirozudur. Türkiye’de Hepatit B, batı dünyasında Hepatit C ilk sırada yer almaktadır. Bunun dışında akut fulminan karaciğer yetmezliği de önemli karaciğer nakli endikasyonlarından (6).

HSK karaciğerin en sık görülen primer tümörü olmasının yanında tüm kanserler içinde beşinci sıklıkta yer almaktadır. Rezeksiyon yapılamayan HSK olgularında tek kütatif girişim karaciğer naklidir. HSK olgularının çoğuna siroz da eşlik ettiği için karaciğer nakli kanseri ortadan kaldırmanın yanında, onkolojik potansiyeli olan sirotik karaciğeride ortadan kaldırarak çok yönlü tedavi olanağı sağlamaktadır. HSK için karaciğer naklinde en önemli sorun endikasyonun konmasıyla ilgilidir. Mazzaferro ve arkadaşlarının 1996 yılında geliştirdiği Milan kriterleri ve daha sonra

Yao ve arkadaşlarının kriterleri genişleterek ortaya koydukları San Francisco kriterleri benzer olarak %75 oranında 4 yıllık sağ kalım oranı bildirmişlerdi. Genel olarak karaciğerle sınırlı, çapı 5 cm' i geçmeyen, vasküler invazyon bulguları olmayan ve düşük dereceli hepatosellüler karsinomlarda iyi sonuç alınabilmektedir. HSK' nın hızlı seyri ve kadavradan bekleme listelerinin uzun olması , bu hastalar için canlıda karaciğer naklinin HSK' da yaygınlaşmasına neden olmuştur. Canlı vericisi olmayan hastalar için tümör büyümesinin engellenmesi amacıyla radyofrekans ablasyon ve kemoembolizasyon gibi yöntemler kullanılabilmektedir (6).

Alkole bağlı karaciğer hastalığı nedeni ile nakil yapılmış hastaların sağ kalım oranları diğer nedenlerle nakil yapılmış hastaların sağ kalım oranları ile benzer bulunmuştur (13). Bu hastalarda bir yıllık sağ kalım oranları %81-84, beş yıllık sağ kalım oranları ise %66-72 arasında iken nakil yapılmayan alkolik sirozlu hastalarda bu oran beş yıllık dönemde %23' lerde kalmaktadır. Bu hastalarda işlemin başarısı dikkatli hasta seçimine bağlıdır. Bazı çalışmalarda nakil sonrası alkole dönüş oranları %10 ile %50 arasında değişmektedir (14).

1980'lerde kronik HBV enfeksiyonu sebebi ile yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası rekürrens oranı %80-100, iki yıllık sağkalım oranı ise %50' ler civarındaydı (15). Günümüzde ise yeni geliştirilen tedaviler ile rekürrenslerin önlenmesi ve tedavisinde önemli başarılar elde edilmektedir. Bugün HBV' ye bağlı siroz sebebi ile yapılan nakillerde 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile % 85 ve %75 civarındadır (16, 17).

HCV hastalarının %20'sinde yaklaşık on yılda siroz oluşmakta ve bu kişilerde de yıllık %2- 8 arasındaki bir riskle HSK gelişmektedir (18, 19). HCV' ye bağlı sirozda 10 yıllık ortalama sağ kalım oranı % 80 iken siroza bağlı herhangi bir komplikasyon varlığında bu oran %50'nin altına inmektedir (20). Nakil sonrası HBV ve HCV nüksünün azaltılması için nakil öncesi dönemde saptanabilir düzeyde HBV DNA ve HCV RNA olan hastalara anti viral tedavi verilmektedir.

Akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın sebepleri viral ya da toksin ile uyarılmış hepatitdir. Diğer nedenler arasında otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, Budd Chiari Sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve Reye sendromu sayılabilir. Bu hastalarda sonuçlar üzerinde olumlu etkileri gösterilebilmiş tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir ve karaciğer nakli yapılmış hastalarda bir yıllık sağ kalım oranları % 80 ve üzerindedir (21).

PBS; son zamanlarda erken tanı konabildiği için daha az sıklıkta karaciğer nakline neden olmaktadır. Ortalama altı aylık sağ kalım oranı %80 den düşük ise

karaciğer nakli düşünülmelidir. Pek çok merkezde şu an bir yıllık sağ kalım oranları %90-95 arasındadır, beş yıllık rekürrens oranı %8, 10 yıllık rekürrens oranı %22 olarak bildirilmiştir (22).

PSK; diğer transplantasyon endikasyonlarına göre artmış re-transplantasyon ve azalmış sağ kalım oranlarına sahiptir. Beş yıllık sağ kalım oranları %85'ler civarındadır. Bu hastalar kolanjiokarsinom için artmış riske sahip olduklarından nakil öncesi malignite mutlak şekilde ekarte edilmelidir (23).

Otoimmün hepatiti (OİH) olup medikal tedaviye dirençli ya da intoleransı bulunan ve son dönem karaciğer hastalığı gelişmiş olan hastalar karaciğer nakli için adaydırlar. Bu hastalarda karaciğer naklinden sonra beş yıllık sağkalım oranları %83-92 arasında değişebilmekteyken on yıllık sağ kalım oranları ise yaklaşık %75 civarındadır (24).

### **2.3. Karaciğer naklinde kontrendikasyonlar:**

Nakil için mutlak kontrendikasyon; hayatı tehdit edici sistemik hastalıklar, kontrol edilemeyen ekstrahepatik bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar, önceden var olan ileri kardiyovasküler veya pulmoner hastalıklar, multiple ve düzeltilemez hayatı tehdit eden konjenital anomaliler, metastatik maligniteler ve aktif ilaç veya alkol kullanımını kapsar. Rölatif kontrendikasyonlar ise; İlerlemiş yaş (>70), portal ven trombozu, Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu, karaciğer yetmezliğiyle ilişkili olmayan böbrek yetmezliği, intrapulmoner şant nedeniyle ağır hipoksemi ( $PO_2 < 50$ ), ortalama pulmoner arter basıncı yüksek (>35 mmHg) olan portapulmoner hipertansiyon, önceden ekstansif hepatobiliyer cerrahi, kontrol altında olmayan herhangi şiddetli psikiyatrik bozukluk ve sosyal destek eksikliğidir. Bu rölatif kontrendikasyonlardan hiç biri tek başına nakil için engel teşkil etmez. Örneğin, portal ven trombozu sorunu donör karaciğer portal veninden alıcının süperior mezenterik venine greft yapılmasıyla çözülebilir. HIV pozitif hastalarda da mevcut anti retroviral tedavilerle kontrol altına alınan vakalarda şu an başarıyla karaciğer nakli yapılmaktadır (8).

### **2.4. Donör özellikleri:**

Kadaverik karaciğer naklinde verici beyin ölümü gerçekleşen kimselerdir. Beyin ölümü tanısı kranial reflekslerin ve spontan hareketlerin olmaması, başka bir nedene bağlanamayan koma hali ve pozitif apne testi ile konabilir. Primer beyin tümörü dışı kanserler, aktif enfeksiyon varlığı, HIV pozitifliği ve HBs Ag pozitifliği organ vericisi

olmak için kontrendikasyonlardır. Kadaverik karaciğer University of Wisconsin (UW) solusyonu içinde saklanarak 24 saate kadar karaciğer nakli için kullanılabilir. Soğuk iskemi zamanının kısa oluşu prezervasyon hasarını azaltacağından daha iyi sonuç alınmasına neden olur. Transplantasyon kararı alınması bir dizi işlemi gerektirir. Kan tetkikleri, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, doppler ultrasonografi (USG), 40 yaşın üzerindekiilere ekokardiyografi gibi tetkikler yapılır (6). Doku uygunluk antijenlerine bakılmaz. ABO uyum kurallarına göre transplante edilirler. Çoğu cerraha göre alıcı ve donör arasında vücut ağırlıkları birbirinin %20 aralığında ise boyut konusunda problem yaşanmaz.

Kadavra organ bulunmasındaki zorluklar nedeniyle başlıca Türkiye’ de olmak üzere giderek artan oranda Canlı Vericili Karaciğer Nakli (CVKN) uygulanmaktadır. Bu yöntemle kullanılan greft tam sağ lob, tam sol lob ve sol lateral segmenttir. Sağ lob kullanımı teknik olarak zor fakat sonuçları daha iyi olması nedeniyle artık daha sık uygulanmaktadır. CVKN’ de donör güvenliği en hassas konudur. Geniş serilerde canlı donör vericilerinde görülen komplikasyon oranı %9-67 arasında değişmektedir. Kyoto üniversitesinde 222 hastalık canlı vericili sağ lob karaciğer naklinde donörlerde cerrahi komplikasyon görülme oranı %18.5 olarak bildirilmiştir. CVKN’ de diğer bir sorun ise greft hacminin yeterli olup olmadığıdır. Bunun için başlıca kullanılan iki yöntem vardır. Birincisi greft hacminin, alıcının standart karaciğer hacmine oranıdır. Standart hacim alıcının boy ve kilosuna göre hesaplanır. İstenilen oran %30-40’ dan fazla olmasıdır. İkinci yöntemde ise greft ağırlığının alıcı vücut ağırlığına bakılır. Oranın 0.6-0.8 olması hedeflenir (6).

Donör tipiyle survey arasındaki ilişkide; primer greft fonksiyon kaybı, hiperakut rejeksiyon ve hasta sağ kalımı açısından her iki grupta benzer sonuçlar saptanmışken, greft sağ kalımının canlı vericili karaciğer nakil hastalarında belirgin olarak daha düşük olduğu tespit edilmiş ( $p<0.001$ ) (25).

## **2.5. Operasyona ait özellikler:**

Donör insizyonu bilateral subkostal ile üst orta çizgiye kadar genişletilir. Standart hepatektomi işlemi esnasında karaciğer ve vena kava çıkarılır. Pompa yardımı ile venovenöz bypass yapılarak inferior vena kava ve portal venöz akım aksiller ven aracılığı ile kalbe yönlendirilir. Popüler alternatif diğer metod ise retrohepatik vena kavanın korunmasıdır. Hepatektomi sonrasında donör karaciğeri yeni yerine yerleştirilir, portal reperfüzyon sağlanır, hepatik arter rekonstruksiyonu yapılır ve son olarakta ortak safra kanalı kanal-kanala anastomoz yapılır. Primer

sklerozan kolanjit veya ortak safra kanalının çıkarıldığı gibi durumlarda kanal-kanala anastomoz yapılamıyorsa Roux-en-Y koledokojejunostomi ile ortak safra kanalı rekonstrüksiyonu yapılır (9).

Ameliyat sonrası hastalar entübe olarak yoğun bakımda izlenirler. Genellikle aynı gün veya 1. günde ekstübe edilerek 1-2 günde yoğun bakımda çıkacak hale gelirler. Eşlik eden kardiyovasküler ve renal hastalıklar, nakil öncesi genel durum ve beslenme durumu, operasyon sonrası gelişebilecek erken dönem komplikasyonlarında belirleyici özelliklerdir. Nakil sonrası hastalara, merkezler arası farklılıklar gösterebilen bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara karşı profilaktik tedaviler uygulanır. Operasyon sonrası yakın vital takibi ve hepatik konjesyonun gelişmemesi için santal venöz basıncı 10 mmHg altında olacak şekilde sıvı dengesi sağlanır (6). Genel olarak tüm hastalara operasyon sırasında yüksek dozda kortikosteroid verilir. Steroid dozları ilk 5 gün içinde hızlıca düşürülür ve hastanın altta yatan hastalığının türüne ve rejeksiyon olup olmadığına bağlı olarak birçok hastada 3-12 ay arasında tamamen kesilebilir. Nakil esnasında siklosporin veya takrolimus başlanır ve akut veya kronik rejeksiyonu engellemek için uzun dönemde kullanılırlar (9).

Organ prezervasyonu (korunması) transplante edilecek organın, alınma kararı verildikten alıcıya takılıp fonksiyonu başlayıncaya kadar olan süreyi kapsar. Amaç vericiden alınan organın transplante edilinceye kadar fonksiyonlarının ve hücre bütünlüğünün korunmasını sağlamaktır (26). Organ prezervasyonu kadavra kaynaklı organlarda beyin ölümü tanısının konulması, canlı donör kaynaklı organlarda ise donörün ameliyat anında başlar ve alıcıda vasküler anastomozlar tamamlanıp organın fonksiyon görmeye başladığı ana kadar devam eder (27).

Herhangi bir tip iskemi sonrası reperfüzyon, karaciğer hasarına neden olur. Hasar, normalde inaktif halde olan lökosit ve trombositlerin aktive olarak endotelyuma yapışmasına ve enflamatuar mediatörlerin yayılımına bağlıdır. Metabolik olayların yavaş ilerlediği soğuk depolama periyodunun tersine, reperfüzyon periyodundaki olaylar saniyeler ve dakikalar içinde gelişir. Soğuk prezervasyonun uzadığı durumlarda, hiperakut rejeksiyona benzer şekilde yaygın trombosit ve beyaz küre adezyonu ve intravasküler tromboz meydana gelir (28). Alıcıya bağlı faktörlerde reperfüzyon periyodunun sonucunu etkiler. Örneğin alıcı hipotansifse, greft reperfüzyonu sırasında diğer organların yanı sıra greftte de sıkıntı yaşanma riski artar. Sistemik inflammatuar yanıt sendromuna bağlı olarak alıcı kanında aktive trombosit, lökosit ve artmış enflamatuar mediatörlerin varlığında

hasarı artıran faktörlerdir. Deneysel çalışmalarda, portal venin uzun süre klemplenmesine bağlı olarak barsaklardan endotoksin salınımı olduğu, bunun sonucunda kupffer hücrelerinin aktive olarak tümör nekroz faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) salgıladığı ve sistemik şok benzeri bir tablo oluştuğu gösterilmiştir (29).

## **2.6. Karaciğer naklinde komplikasyonlar:**

Karaciğer nakli sonrası komplikasyon gelişme olasılığı yüksektir. Fakat uygun tedavi ile bu komplikasyonların çoğu mortaliteye yol açmaksızın düzeltilebilir. Ameliyat sonrası ilk birkaç gün, teknik ile ilgili komplikasyonlar açısından önemlidir. Enfeksiyonlar genellikle 4-5 günden önce görülmez. Enfeksiyonlar açısından ilk 1-2 ay hassas dönemdir. Akut rejeksiyon en sık 7. gün civarında görülür ve ilk 3 aydan sonra seyrek olur. Erken dönemde görülen önemli bir komplikasyon olan primer greft nonfonksiyonu genellikle uygun olmayan prezervasyona bağlıdır. Bu sorun genelde ileri yaşı donörden alınan ve yağ oranı yüksek karaciğerde daha sıktır. Tek tedavisi tekrar nakil yapılmasıdır. Organ bulunana kadar plazmaferez işlemi uygulanabilir (6).

En sık görülen teknik komplikasyonlar ise kanama, hepatik arter tromboz ve stenozu, safra yolları darlıkları, kaçakları ve portal ven trombozudur. Karın içi kanama %20, hepatik arter trombozu %2-10, portal ven trombozu %1-3 ve safra yolu komplikasyonları %20' ye varan oranlarda görülür (6).

Teknik olarak başarılı bir karaciğer naklinden sonra operasyon sonrası dönemde en sık greft kaybı nedeni primer greft non fonksiyonu veya gecikmiş iskemi –reperfüzyon hasarıdır. Klinik olarak hastalık fulminan karaciğer yetmezliğine benzer özellik gösterir (9).

Karaciğer nakli sonrası oligüri ve böbrek fonksiyon testlerinde yükselme neredeyse kural gibidir. Bunun en önemli nedeni immünsüpresif olarak kullanılan siklosporin veya takrolimus toksisitesidir. Anhepatik dönemde oluşan böbrek iskemisi, hipotansiyon, diğer nefrotoksik ilaçlar böbrek yetmezliği gelişimine neden olabilirler (6).

Postoperatif ilk haftadan sonraki en sık allogreft disfonksiyonu sebebi akut hücresel rejeksiyondur. Bu vakların üçte ikisinde olur ve 5. günden naklin ilk 3 haftasına kadar geçen dönemde olabilir. Nakilde 6 hafta sonrasında gelişen akut rejeksiyon; subteropatik immünsüpresif kullanımını veya tedaviye hasta uyumsuzluğunu düşündürmektedir. En önemli belirtisi alkalin fosfataz, gama glutamil transpeptidaz ve bilirubin başta olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesidir (6). Ateş, sağ üst kadranda ağrısı ve safra pigment ve miktarında

azalma görülebilir fakat genel durum çok bozulmaz. Rejeksiyonun en güvenilir göstergeleri serum bilirubin ve aminotransferaz düzeylerinde artmadır. Bu testler spesifik olmadığı için, biliyer obstruksiyon, primer greft nonfonksiyonu, vasküler sorunlar, viral hepatit, Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu, ilaç hepatotoksitesisi ve primer hastalıktan ayrımları zor olabilir (8). Tanı mutlaka karaciğer biyopsisiyle konulur. Histolojik incelemede destrüktif süpüratif kolanjit ve endotelite neden olan miks portal ve periportal inflamatuvar infiltratlar tespit edilir. İlk basamak tedavi steroid bolusudur (1 gr metil prednizolon) ve atakların %90'ı tedaviye cevap verir. Steroide dirençli olgularda OKT3 kullanımı önerilir (6, 9). Tekrarlayan akut rejeksiyon ataklarını izleyebilen ve öncesindeki rejeksiyon ataklarında bağımsız şekilde ortaya çıkabilen kronik rejeksiyon oldukça nadir görülmektedir. Duktopeni şeklinde ortaya çıkabilir ve yeniden karaciğer nakli yapılması umut verici sonuçlar sağlamıştır (8).

Karaciğer nakli sonrası görülen enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonları sık görülen komplikasyonlardandır. Sağ plevral effüzyon nerdeyse kural gibidir. Çoğunlukla asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Sağ alt lobda atelektazi de görülebilir. Karaciğer nakli sonrası reentübasyonun en sık nedeni pulmoner ödemdir (6).

Nakil sonrası dönemdeki enfeksiyonların çoğu ilk 2 ay içerisinde, hasta yüksek doz immünsüpresif ilaç kullanmaktayken oluşmaktadır. Her hastada nakil sonrası ortalama 1.5-2.5 enfeksiyon atağı vardır. Hastaların %85' inde en az bir enfeksiyon atağı gelişir. En sık bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Enfeksiyonların % 50-60' ı bakteriyel, %20-40' ı viral, %4-15'i fungaldir. İlk ay içerisinde gelişen bakteriyel enfeksiyonlar çoğunlukla Gram pozitif koklara bağlıdır. İkinci sırada gram negatif basiller yer alır. Kateter enfeksiyonları, üriner enfeksiyonlar, pnömoni, kolanjit ve karın içi enfeksiyonlar başlıca bakteriyel enfeksiyonlardır. Viral enfeksiyonlar içinde en sık görüleni CMV enfeksiyonudur. En sık görüldüğü dönem karaciğer transplantasyonu sonrası 5. haftadır. Akut rejeksiyona benzer belirtiler verir (6).

Fungal enfeksiyonların mortalitesi yüksektir. En sık Candida albicans' a bağlı enfeksiyonlar görülür. Genellikle %80'i ilk ay içerisinde görülür. Nakil sonrası ilk 6 hafta boyunca profilaktik olarak kullanılan oral flukanazol 100 mg/gün dozunda bir çok fungal enfeksiyonu önleyebilmektedir. Transplantasyon sonrası 6. aya gelindiğinde, normal allograft fonksiyonu olan ve standart dozlarda immünsüpresif ilaç alan hastalarda toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar açısından immün sistemi normal bireylerle aralarında bir fark kalmamıştır ve fırsatçı enfeksiyon riski de artmamıştır (9).

İmmünsüpresyon kanser gelişimini artırmaktadır. Nakil sonrası hastaların %6' sında kanser gelişir. En sık karşılaşılan kanser deri kanseridir. Squamöz hücreli deri kanser, diğerlerine göre daha sık görülmektedir. Bunu kolon kanseri ve lenfoma izler. Kanser gelişmesi halinde immünsüpresiflerin azalması bazen de kesilmesi gerekebilir (6, 9).

## **2.7. Karaciğer naklinde immunsupresif tedavi:**

Karaciğer nakli sonrası organ reddini önlemek için yaşam boyu immünsüpresif tedavi alınması gerekmektedir. Fakat bu tedavi yönetilmesi zor iki ucu keskin bıçak gibidir. Yetersizliği rejeksiyona neden olurken, aşırılığı enfeksiyon ve kansere neden olmaktadır. Nakil sonrası farklı kliniklerde farklı protokollere göre ikili veya üçlü immünsüpresif ilaç türü kullanılmaktadır.

Başlıca immünsüpresif ilaçlar:

-Antiinflamatuvar ilaçlar: Kortikosteroid

-Hücre bölünmesi özgül olmadan inhibe eden ilaçlar: Azatiopurin

-Lenfositlerde pürin sentezini selektif olarak inhibe edenler: Mikofenolat mofetil

-İnterlökin-2 (IL-2) gen transkripsiyonunu inhibe edenler: Siklosporin, Takrolimus

-Monoklonal antikolarlar

Sıçan anti-CD3 monoklonal antikoru: Muromonab-CD3

Anti IL-2 reseptör antikoru: Baziliksimumab ve Daklizumab

-Efektör hücreler üzerinde IL-2 etkisinin inhibisyonu: Rapamisin, Everolimus (6).

Alınan bu immunsupresif ilaçların aynı zamanda hasta uyumsuzluğuna da neden olabilecek pek çok yan etkisi vardır. Bu yan etkiler Tablo 1' de gösterilmiştir.



**Tablo 1: İmmüsupresif ilaçların yan etkileri**

<b>İMMÜNSUPRESİF İLAÇLAR</b>	<b>YAN ETKİLER</b>
<b>Kortikosteroid</b>	Hipertansiyon Dislipidemi Glukoz intoleransı Peptik ülser Osteoporoz Psikiyatrik bozukluklar
<b>Siklosporin</b>	Hipertansiyon Hiperlipidemi Böbrek yetmezliği Nöropati İnsülin rezistansı Hirsutizm Gingival hipertrofi
<b>Takrolimus</b>	Hipertansiyon Hiperlipidemi Böbrek yetmezliği Nöropati İnsülin rezistansı
<b>Azatioprin</b>	Lökopeni Anemi Trombositopeni Pankreatit
<b>MMF</b>	Lökopeni Anemi Trombositopeni Gastrointestinal yan etkiler
<b>Sirolimus</b>	Lökopeni Trombositopeni Hiperlipidemi Hepatik Arter Trombozu

## 2.8. Hasta uyumu:

Nakil başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri de hasta uyumudur. Hasta uyumunun yeterli olmaması yaşam kalitesini azalttığı gibi, yaşam süresini de kısaltmaktadır (30). Hasta uyumsuzluğu nedeniyle rejeksiyon ve hatta greft kaybı gözlenebilmektedir (31, 32).

Mevcut delillerle geç akut rejeksiyonun %50'si ve greft kaybının da %15' i yine hasta uyumsuzluğu nedeniyle geliştiği bildirilmiştir (33). Karaciğer nakli sonrası ölümlerin %25' inden hasta uyumsuzluğu sorumlu bulunmuştur (30). Hasta uyumu ilk başlarda hastaların verilen reçeteye uyumunu ifade eden bir terim iken (34) artık sadece ilaç uyumunu değil, aynı zamanda poliklinik randevularına gelmedeki tutarlılık, doktor tarafından istenen tetkikleri yaptırmadaki uyum ve ortaya çıkan tüm komplikasyonları hızla bildirmesi gibi faktörleri de kapsamaktadır (35, 36).

Hasta uyumsuzluğu hastanın kişilik özellikleri, hastalığının ciddiyeti konusundaki farkındalığı, doktoru ile olan iletişimi ve aile desteğinin olup olmaması ile ilişkilidir (37, 38).

Diyet uyumsuzluğu da önemli bir hasta uyum sorunudur. Nakil hastalarının karşılaştıkları sağlık sorunlarından biri yaşam kalitesi ve süresini etkilediği bilinen obezitedir (4). Nakil sonrası sedanter yaşam ve beslenmenin iyileşmesi ile immünsüpresif ilaç tedavileri gibi birçok faktörün obezite gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH, National Institute of Health) Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ölçümüne dayalı kabul gören bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir. WHO ve NIH'in önerdikleri sınıflandırmaya göre; VKİ < 18,5 kg/m<sup>2</sup> zayıf, VKİ 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arası normal, VKİ 25-29 kg/m<sup>2</sup> arası fazla kilolu (pre-obez), 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup> arası hafif obez, 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> arası orta dereceli obez, ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır (39). Literatürde nakil sonrası obezite ile ilişkili mortalitenin arttığına dair yayınlar olmakla beraber mortalite üzerine önemli bir katkısının olmadığını belirten çalışmalarda bildirilmiştir (40, 41, 42).

Uzun dönemde morbidite ve mortaliteden bir çok faktör sorumludur. Önemli nedenlerden biri olan immünsüpresif ilaç uyumsuzluğu karaciğer ve böbrek nakil hastalarında en sık greft kaybına sebep olan nedenler arasındadır (43, 44). İmmünsüpresif ilaç ve vizit uyumsuzluğu greft kaybının sık nedenlerinden olması nedeni ile başarılı bir nakil için hastaların ömür boyu tıbbi takiplerinin yapılabilmesi önemlidir (45, 46). İlaç dozlarında ve ilacın alınma zamanında yapılan küçük sapmalar bile greft kaybı riskini artırmak için yeterlidir (47).

## 2.9. Sosyoekonomik düzey ve eğitim:

Sosyoekonomik düzey (SED) terimi genellikle hastaların yerleşim yerleri, hanelerinin özelliği, aile yapısı, toplumdaki üretim ve tüketim durumları için kullanılan kısaltılmış bir tabirdir. Böylece sosyoekonomik düzey hastaların gelir düzeyi, eğitim durumu, sosyal statüleri ve meslek tipleri ile belirlenir (48). Bir çok çalışmada gelir veya sağlık sigortası olarak tanımlanan sosyoekonomik durum ile survey arasında ilişki saptanmıştır (49, 50).

Sosyoekonomik düzeyin, medikal tedavi uyumsuzluğunun önemli belirleyicilerinden biri olduğu belirtilmiştir (51, 30, 52). Düşük sosyoekonomik durum sadece solid organ naklinde değil, multiple myelom ve lösemi gibi hematolojik malignitelerde de daha düşük survey ile ilişkilendirilmiştir (53, 54).

Hastaların eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumu nakil başvurusunun gecikmesi, nakil sonrası hasta yönetimindeki zorluklar ve medikal tedaviye uyumsuzlukla ilişkilendirilmiştir. Hasta uyumu; ilaç alımı, diyet ve yaşam stili değişikliklerini kapsayan ve solid organ naklinde merkezi role sahip bir özelliktir (31, 32).

Sosyoekonomik düzey ölçeklerinden sık kullanılan biri de Hollingshead indeksi (HI) dir. Genel olarak eğitim düzeyi ve meslek bilgilerini temel alan bir indekstir (55).  $HI = \text{Eğitim düzeyi} \times 3 + \text{Meslek durumu} \times 5$  şeklinde hesaplanır (56).

Hastaların eğitim düzeyi ile hasta ve greft sağ kalımı arasındaki ilişkiyi de inceleyen çalışmalar mevcuttur. Yoo ve arkadaşlarının farklı ırklardan erişkin karaciğer nakil alıcılarında gelir düzeyi, eğitim ve sosyal sigorta durumu ile hasta-greft sağ kalımını inceledikleri çalışmalarında 5 yıllık sağ kalım oranları lise ve üstü eğitim alanlarda % 73.1-77.9 arasında iken lise seviyesinden daha düşük eğitimi olanlarda bu oran % 70.8 saptanmış ( $p < 0.01$ ). 5 yıllık greft sağ kalım oranları ise lise ve üstü eğitim alanlarda % 65.3-69.2 arasında iken lise seviyesinden daha düşük eğitimi olanlarda bu oran % 64.9 ( $p = 0.02$ ) saptanmış. Karaciğer nakil alıcılarında hastaların sosyal sigorta özelliği ile hasta ve greft sağ kalımı arasındaki ilişkinin de incelendiği bu çalışmada sigorta özelliği ile 5 yıllık hasta ve greft sağ kalımı arasında istatistiksel anlamlı fark saptandığı belirtilmiştir (31).

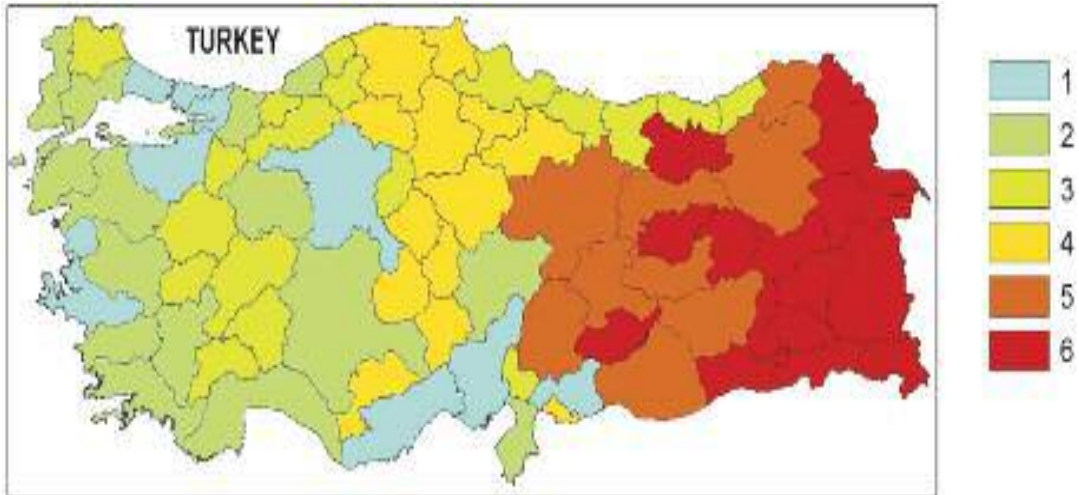
## 2.10. Hastaların Doğdukları ve Yaşadıkları Yerin Gelişmişlik Düzeyi:

Karaciğer nakil alıcılarının yaşadıkları yerler sosyoekonomik düzeyiyle paralellik göstermekle birlikte aynı zamanda sağlık konusu başta olmak üzere ihtiyaçlarına ulaşıp karşılayabileceği yerlerde olmaları önemli bir konudur. Yaşanılan yerlerin

gelişmişlik düzeyi hasta uyumunu, hasta takibini, gelişebilecek komplikasyonların zamanında müdahalesi gibi hasta ve greft kaybını etkileyebilecek önemli bir faktördür. Türkiye’ de bölgelerin ve illerin gelişmişlik düzeyleri Devlet Planlama Teşkilatının (DPT) da katkılarıyla gruplara ayrılmıştır. Gelişmişlik düzeylerinin analiz edilmesi amacıyla oluşturulan endekste iller ekonomi, sosyal göstergeler ve işgücü olmak üzere üç ana kriter çerçevesinde değerlendirilmiştir. Araştırmada kullanılan veritabanında toplamda 44 değişken (27 ekonomi, 10 sosyal gösterge, 7 işgücü) değerlendirmeye konu edilmiştir.

Türkiye’ de mevcut göç sorunları nedeniyle özellikle büyük şehirlerde yaşayan kişilerin geldikleri bölgelerin sosyokültürel özellikleri devam ettirmesi nedeniyle kişilerin yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi tek başına kişilerin sosyoekonomik düzeyini yansıtmamaktadır. Bu nedenle sosyodemografik çalışmalarda doğdukları yerlerin de gruplandırılması ve analizlerde değerlendirilmesi önemlidir (57).

Şekil 1’ de illere göre gelişmişlik düzeyi gösterilmiştir (58).



Şekil 1: İllere göre gelişmişlik düzeyi

### 2.11. Sağlıkım:

Karaciğer nakli sonrası kayıpların çoğu ilk yıl içinde olur. Birinci yılı tamamlayan hastaların çoğu hayatlarını daha rahat ve az komplikasyonlu olarak sürdürürler. Pittsburgh Üniversitesinin 2000 yılında yayımlanan 4000 hastalık serisinde 1,5,10 ve 15 yıllık sağ kalım oranları % 79, % 67, % 57 ve % 50 olarak bildirilmiştir. Bu seride en önemli hastalık nedeni olarak % 28.4 ile enfeksiyon bulunmuştur. Yaşam süresi

metabolik nedenli karaciğer hastalıkları için yapılan nakillerde en yüksek, kanser nedenli yapılan nakillerde en düşük olmuştur. Özellikle 2005 yılından sonra yayınlanan geniş serilerde 1 yıllık sağ kalım oranları % 90' ın üstündedir. Baylor Üniversitesi tıp merkezinden yayınlanan 1174 olguluk seride nakil sonrası 1.yılını tamamlayan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı % 81.4 olarak verilmektedir. Bu seride birinci yıldan sonraki ölümlerin en sık nedeni tekrarlayan kanser ile tekrarlayan B ve C hepatiti olarak bulunmuş, bunu kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlar izlemiştir.

Greftin yeterli işlev görmemesi veya işlevini bir süre sonra kaybetmesi halinde tekrar nakil gerekebilir. Primer greft non-fonksiyonu ve hepatik arter trombozu en sık nakil tekrarı nedenidir.

Karaciğer nakli, kronik karaciğer hastalığı ile bazı metabolik karaciğer hastalıklarının tek etkin tedavi yöntemidir. Bu yöntemin önündeki en büyük engel yeterli düzeyde organ bağışının ve temininin olmamasıdır. Ülkemizde organ bağışı oranı milyonda 2-3 düzeyindedir. Bu oran İspanya gibi bazı ülkelerde milyonda 30 düzeyine kadar yükselmektedir.

İmmüsupresyondaki yenilikler, ekstrakorporeal karaciğer desteği, hepatosit nakli ve hasta bakımında ilerlemelerle karaciğer nakli gelişmeye devam edecektir (6). Karaciğer teminindeki zorluklarla beraber karaciğer nakli yapılacak hastaların seçimi de önem arz etmektedir. Nakil sonrası hasta ve greft sağkalımını etkileyen faktörler içinde, alıcının sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyinin; nakil öncesi hasta seçiminde göz önünde bulundurulması gündeme gelebilir. Bu şekilde artan talebe yeterli gelemeyen organ havuzu daha efektif olarak kullanılmış olacaktır.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEUTF) Genel Cerrahi Anabilim Dalı Karaciğer Nakil Ünitesinde 2006 ile 2011 tarihleri arasında ardışık karaciğer nakli yapılmış 18 yaş ve üzeri, verilerine ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tanı, tedavi ve takibi esnasındaki verileri, donör özellikleri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi, hastane arşiv dosyaları, karaciğer nakil birimi hasta takip dosyaları, karaciğer polikliniği hasta izlem formları kullanılarak ve telefon görüşmeleri yapılarak hasta verilerine ulaşıldı.

Hasta verilerinin incelenmesinde hasta ve donör kayıtlarına ulaşılamayan, ulaşılabilen kayıtlarda yetersiz verinin olduğu ve/veya hastanın nihai durumunun belirlenemediği durumlarda kayıtlı telefon numaralarından kişilere veya yakınlarına ulaşılmaya çalışıldı. Telefonla ulaşılamayan veya yapılan görüşmelerde yeterli bilgiye elde edilemeyen hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Ocak 2006 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Karaciğer Nakil Ünitesinde 318 karaciğer nakli yapıldı. Yapılan ikinci kez karaciğer nakilleri (re-transplantasyon) çıkartıldığında toplamda 313 hastaya karaciğer nakli yapıldığı belirlendi. 18 yaşından küçük olan ve kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkartıldığında kalan 278 hastanın kayıtları geriye yönelik olarak incelendi.

#### **3.2 Etik kurul onayı**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.09.2012 tarih ve 740-GOA parotokol numaralı 2012/31-01 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

#### **3.3 Yöntem**

##### **3.3.1 Sosyodemografik veriler**

Hastaların sosyodemografik verileri; yaş, cinsiyet, VKİ, operasyon tarihi, komorbid hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı, doğduğu ve yaşadığı yer, eğitim ve meslek durumu, sosyal güvencesi geriye yönelik incelenerek kaydedildi. Elde edilen bu verilerden; VKİ, komorbid hastalıklar, doğduğu ve yaşadığı yer, eğitim, meslek durumu ve sosyal güvence alt grupları oluşturularak kaydedildi.

VKİ alt grupları; 18.5-24.9 normal kilolu, 25-29.9 kilolu ve  $\geq 30$  obez olarak sınıflandırıldı.

Komorbid hastalıklar; diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO), koroner arter hastalığı (KAH), nefropati, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), romatolojik hastalıklar ve Kronik Obstruktif Akciğer hastalığı (KOA) olarak belirlendi. Daha sonra bu grup DM, HT, HL ve KOAH ve diğerleri olarak düzenlendi.

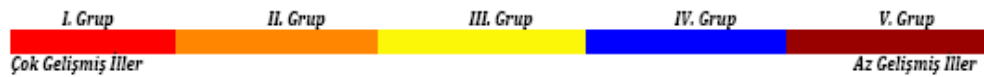
Doğduğu ve yaşadığı yerler öncelikle bölgelerin gelişmişlik düzeyine göre ayrıldıktan sonra kişilerin doğduğu ve yaşadığı iller sosyal, ekonomik ve iş gücü bakımından gelişmişlik ölçütlerine göre sınıflara ayrılarak kaydedildi. İller yukarıdaki kriterler uygulanmış olarak aşağıda belirtilen 5 farklı düzeye ayrılmıştı. Kişilerin yaşadığı veya doğdu iller bu tabloya uygun olarak gruplandırıldı (57). (Tablo 2, 3).

Kişilerin doğduğu ve yaşadığı yerler kent merkezi, ilçe ve köy/kasaba olarak ayrılarak yapılan illere göre sınıflamaları bu kriterlere göre düzeltildi. Saptanmış olan ilin gelişmişlik düzeyi eğer kişi ilçede yaşıyorsa -1 puan köy veya kasabada yaşıyorsa -2 puan düşürülerek düzeltme işlemi yapıldı.

Bu sınıflama sonucunda yaşadığı ve doğduğu yerlerin sosyoekonomik verileri yüksekten düşüğe doğru 7 seviyeye ayrılarak düzeltildi. Bu gruplandırma sonrası ilk 3 seviye yüksek sonraki seviyeler düşük sosyoekonomik yaşam yerleri olarak tabakalandırıldı.

**Tablo 2: İllerin gelişmişlik düzeyleri**

İl	Endeks Değeri	İl	Endeks Değeri	İl	Endeks Değeri	İl	Endeks Değeri
1 İstanbul	30,90	22 Kırklareli	0,53	43 Malatya	-1,09	64 Kilis	-2,09
2 Ankara	12,23	23 Aydın	0,40	44 Afyonkarahisar	-1,12	65 Batman	-2,25
3 İzmir	7,65	24 Edirne	0,39	45 Nevşehir	-1,20	66 Adıyaman	-2,27
4 Kocaeli	7,52	25 Çanakkale	0,26	46 Erzurum	-1,25	67 Gümüşhane	-2,34
5 Antalya	5,96	26 Uşak	0,11	47 Amasya	-1,28	68 Bayburt	-2,42
6 Bursa	4,78	27 Karabük	0,10	48 Bartın	-1,38	69 Van	-2,45
7 Eskişehir	2,87	28 Balıkesir	0,08	49 Artvin	-1,46	70 Tunceli	-2,48
8 Muğla	2,60	29 Bolu	-0,07	50 Kırşehir	-1,48	71 Kars	-2,57
9 Adana	2,00	30 Isparta	-0,09	51 Niğde	-1,59	72 Mardin	-2,65
10 Tekirdağ	1,93	31 Samsun	-0,13	52 Kastamonu	-1,73	73 Şırnak	-2,77
11 Gaziantep	1,90	32 Bilecik	-0,31	53 Erzincan	-1,77	74 Iğdır	-2,83
12 Denizli	1,69	33 Düzce	-0,43	54 Giresun	-1,85	75 Bingöl	-2,96
13 Kayseri	1,36	34 Osmaniye	-0,68	55 Diyarbakır	-1,85	76 Siirt	-3,00
14 Sakarya	1,33	35 Elazığ	-0,73	56 Sinop	-1,85	77 Bitlis	-3,02
15 Hatay	1,05	36 Burdur	-0,80	57 Çorum	-1,87	78 Hakkari	-3,09
16 Mersin	1,02	37 Rize	-0,90	58 Tokat	-1,88	79 Ardahan	-3,09
17 Konya	0,79	38 Kahramanmaraş	-0,93	59 Ordu	-1,90	80 Ağrı	-3,12
18 Yalova	0,76	39 Kırıkkale	-0,94	60 Aksaray	-1,92	81 Muş	-3,13
19 Zonguldak	0,68	40 Karaman	-1,00	61 Şanlıurfa	-1,97		
20 Manisa	0,66	41 Sivas	-1,05	62 Yozgat	-1,98		
21 Trabzon	0,54	42 Kütahya	-1,05	63 Çankırı	-2,03		



**Tablo 3: Bölgelerin gelişmişlik düzeyleri**

\* İllerin Gelişmişlik Endeksi (İGE)

*İGE'ye Göre Coğrafi Bölgelerde Gelişmişlik Gruplarına Göre İl Sayıları*

	I. Grup	II. Grup	III. Grup	IV. Grup	V. Grup
Marmara B.	3	3	6	-	-
Ege B.	1	3	4	-	-
Akdeniz B.	1	3	4	-	-
İç Anadolu B.	1	3	3	6	-
Karadeniz B.	-	1	5	9	2
G. Doğu Anadolu B.	-	1	-	3	5
Doğu Anadolu B.	-	-	2	2	10
<b>Genel Toplam</b>	<b>6</b>	<b>14</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>17</b>

En Fazla ← **Gelişmişlik** → En Az

Eğitim durumuna yönelik incelemede kişiler sistemde kayıtlı eğitim düzeylerine göre 1'den 6'ya kadar; okuma yazma bilmeyen, ilkokul, ortaokul, lise, meslek yüksek okulu ve üniversite mezunu olarak gruplara ayrıldı (59). Bu gruplandırma sonrası ilk 3 seviye düşük sonraki seviyeler yüksek eğitim düzeyi olarak tabakalandırıldı.

Meslek durumuna yönelik incelemede ise kişilerin meslekleri kaydedildikten sonra belirlenmiş olan 10 ana gruba göre mesleklerin tasnifi yapıldı (59). Yapılan tasnif işlemi sonrası ilk 5 grup düşük sonraki seviyelerde yüksek meslek grupları olarak tabaklandırması yapıldı.

#### Meslek ana gruplar

- 1- Nitelik gerektirmeyen işlerde çalışanlar
- 2- Tesis makine operatörleri, montajcılar, araç kullananlar ve basit işçiler
- 3- Zanaatkarlar ve ilgili işlerde çalışanlar (ustalık veya ek özelliği olan işçiler)
- 4- Nitelikli tarım, ormancılık ve su ürünlerinde çalışanlar
- 5- Hizmet ve satış elemanları
- 6- Büro hizmetlerinde çalışan elemanlar
- 7- Teknisyenler, teknikerler ve yardımcı profesyonel meslek grupları
- 8- Profesyonel meslek grupları
- 9- Yöneticiler
- 10- Türk silahlı kuvvetleri çalışanları

Belirlenmiş olan eğitim ve meslek gruplarına göre hesaplanan ve sıklıkla sosyoekonomik düzeyin göstergesi olarak kullanılan Hollingshead indexi verileri uygulandı.  $HI = \text{Eğitim durumu} \times 3 + \text{Meslek durumu} \times 5$  formülü (56) uygulanarak



dört gruba ayrıldı. Minimum 8 maksimum 62 puan olacak şekilde 1. grup 21'den küçük, 2. grup 21 ile 34 arası, 3.grup 34 ile 48 arası ve 4. grup 48 ve üzeri olarak ayrıldı. Hesaplanan bu 4 gruptan ilk 2'si düşük sonraki gruplarda yüksek sosyoekonomik düzey olarak tabakalandırıldı.

Kişilerin sosyal güvenlik kurumları meslek , yeşil kart uygulamasında olduğu gibi, maddi gelirle paralellik göstermesi nedeniyle karaciğer nakil yapılan hastaların sosyal güvenlik verileri kaydedildi. Sosyal güvenlik verileri; sosyal güvencesi olmayan, yeşil kart, sosyal sigortalar kurumu, bağkur ve emekli sandığı olarak ayrılarak sırasıyla numara verilerek kaydedildi (60). Belirlenen bu 5 gruptan ilk ikisi düşük sonraki gruplarda yüksek sosyal güvenlik düzeyi olarak ayrıldı.

### **3.3.2 Primer hastalık verileri**

Karaciğer yetmezliğine neden olan primer hastalıklar tespit edilerek kaydedildi. Etiyolojik veriler toplam olarak 17 farklı hastalığa bağlı ortaya çıktığı belirlendi.

#### Etiyolojik hastalıklar

- HBV
- HCV
- HBV- Delta
- Etilizim
- Toksik fulminan hepatit
- PSK
- Otoimmün Hepatit
- Hemakromatozis
- Primer biliyer siroz
- Bud-chiari
- Kist hidatik operasyonu sonucu kalan karaciğer dokusunda yetersizlik
- Hiperoksalaüri
- Wilson hastalığı
- Nöroendokrin tümörün karaciğer metastazı
- Glikojen depo hastalığı
- Konjenital hepatik fibrozis
- Kriptojenik

Bu etiyolojik hastalıklar daha sık nedenler başta olmak üzere 5 ana başlıkta toplandı. Bunlar; hepatit b, hepatit c, etilizim, kriptojenik ve diğer nedenler olarak belirlendi. Bu etiyolojik hastalıkların bazılarıyla birlikte olan HSK ayrı bir veri grubu başlığında kaydedildi.

### 3.3.3 Nakil öncesi skorum verileri

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda prognozu ve yetmezlik derecesini belirleyen Child-pugh skoruması, MELD Skoruması, Amerikan Ulusal Organ Paylaşım Sistemi skoru olan UNOS kullanıldı. Bu skorumalara göre gruplara ayrılan hastalar kaydedildi.

Skorumaların hesaplanmasında kullanılan değişkenler Tablo 4, 5 ve 6' da gösterilmiştir (61).

**Tablo 4: Child-Pugh Skoruması**

<b>CHILD-PUGH SKORLAMASI</b> (puan aralığı:5-15)		
<b>Parametreler</b>	<b>Değerler</b>	<b>Puan</b>
Hepatik Ensefalopati	Yok	1
	Grade 1-2	2
	Grade 3-4	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dl)	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin (g/L)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	<2.8	3
Protrombin Zamanı(INR)	<4 (<1.7)	1
	4-6 (1.7-2.3)	2
	>6 (>2.3)	3
Child A:5-6; Child B:7-9; Child C:10-15		
Primer biliyer sirozda bilirubin düzeylerindeki düzeltme: <4 mg/dl (1 puan); 4-10 mg/dl (2 puan); >10 mg/dl (3 puan)		

**Tablo 5: MELD Skoru**

<b>MELD(Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli) SKORU</b> (puan aralığı 6-40)
MELD Score = $(0.957 * \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 * \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643)$ * 10 (hemodiyaliz öyküsü varsa; maksimum serum kreatinini 4 mg/dl olarak hesaplanır )

**Tablo 6: UNOS skoru**

UNOS skoru	
1	Fulminan hepatik yetmezlik
2a	Yoğun bakım tedavisi altında Child skoru >10 ve siroz komp. en az biri
2b-3a	Child skoru 7-10 arası ve siroz komp. en az biri

### **3.3.4 Operasyona ait veriler**

Karaciğer nakil operasyonuna ait operasyon süresi, soğuk iskemi zamanı, reperfüzyon sendromu ve perioperatif komplikasyon verileri kaydedildi. Operasyon süresi ve soğuk iskemi zamanı dakika cinsinden yazıldı. Operasyon ekibi tarafından her nakil için belirtilen reperfüzyon sendromunun gelişip gelişmediğine dair veriler ameliyat notları incelenerek kaydedildi.

### **3.3.5 Hasta donörü verileri**

Donöre ait veriler; cinsiyet, yaş ve donörün kadavra mı canlı donör mü olduğunu gösteren donör tipi verileri incelenerek kaydedildi.

### **3.3.6 Hasta takip verileri**

#### **3.3.6.1 Takip süresi**

Karaciğer nakli alıcılarının takip verilerinde öncelikle takip süreleri belirlendi. En son kontrol edilen haziran 2013 tarihine kadar karaciğer nakil birimine geliş tarihleri not edildi. Belirlenmiş olan operasyon tarihinden en son kontrollerine kadar ne kadar süre geçtiği gün ve ay olarak hesaplandı.

#### **3.3.6.2 Komplikasyon verileri**

Karaciğer nakli sonrası gelişen komplikasyonlar; cerrahi, metabolik, nörolojik, kardiyak, enfeksiyon, vasküler, romatolojik, gastrointestinal sistem, neoplazi, insizyonel herni, prezervasyon hasarı ve biliyer komplikasyonlar olarak gruplandırıldı. Cerrahi, metabolik, enfeksiyon, vasküler, neoplazi ve biliyer komplikasyonların alt grup incelemeleri yapıldı.

Donörden alınan karaciğerin uygun veya yeterli solusyonda saklanmaması sonucu gelişen prezervasyon hasarı; nakil sonrası erken dönemde karaciğer enzim yüksekliği sonucu yapılan karaciğer biyopsilerinde patolojik bir bulgu olarak belirtilmektedir. Çalışmamızdaki nakil hastalarında da erken dönem rejeksiyon düşünülerek yapılan karaciğer biyopsi sonuçlarında prezervasyon hasarı düşünülen hastalar belirlenerek kaydedildi.

Gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar içinde sadece özefagus, mide ve barsaklara yönelik gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Çünkü gastrointesitinal sisteme ait gelişebilen diğer komplikasyonlar cerrahi, enfeksiyon, vasküler ve biliyer komplikasyon içinde belirtilmişti.

Cerrahi komplikasyonlar; vasküler, biliyer ve enfeksiyon komplikasyonu olarak 3 grupta incelendi.

Metabolik komplikasyon başlığı altında ise böbrek fonksiyonları ve elektrolit bozukluğu, kan şekeri yüksekliği veya disregülasyonu, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kemik metabolizması bozuklukları incelenerek gruplandırıldı.

Enfeksiyon komplikasyonu başlığı altında cerrahi alan, kan dolaşımı, pulmoner, gastrointesitinal, deri ve yumuşak doku ve genitoüriner enfeksiyon olarak gruplara ayrıldı. Burda kan dolaşım enfeksiyon etkenleri tespit edilerek ayrı bir gruplandırma yapıldı.

Vasküler komplikasyonlar arter ve ven komplikasyonları olarak ayrılırken arter komplikasyonu; arter trombozu ve embolisi, arter darlığı, yetmezliği ve hemorajik arter komplikasyonu olarak, ven komplikasyonu ise periferik venöz sisteme ait tromboz ve yetmezlikler ile hepatik ven'e ait komplikasyonlar olarak gruplara ayrıldı.

Neoplazi komplikasyonları da; HSK nüksü ve metastazı, genitoüriner neoplazm, deri ve yumuşak doku neoplazmı, hemopoetik ve kardiyak neoplazm olarak gruplara ayrıldı.

Biliyer komplikasyonlar; biliyer anastomoz darlığı, non anastomoz biliyer darlık ve safra kaçağı olarak gruplara ayrılarak incelendi.

### **3.3.6.3 İmmünsüpresif ilaç verileri**

Karaciğer nakli alıcılarının kullandıkları immünsüpresif ilaç ve kombinasyonları araştırıldı. Sık olarak kullandıkları 5 ilaç; Mikofenolat mofetil, tacrolimus, sandimum neroal, everolimus ve rapamisin belirlenerek gruplandırılması yapıldı. Nakil alıcıların izleminde immünsüpresif ilaçlardaki yan etki veya etkisizlik nedeniyle yapılan değişiklikler kaydedildi.

#### **3.3.6.4 Hasta uyumu verileri**

Karaciğer nakli alıcılarında hasta uyumu başlığı altında verilen ilaç, ziyaret ve yaşam stili değişikliği uyumu incelendi. İlaç uyumsuzluğu ilaca bağlı gelişen yan etki veya etkisizlikten ayrı olarak kişilere yönelik nedenlere bağlı gelişen ilaç uyumsuzlukları kaydedildi. Ziyaret uyumsuzluğunda ise ilk 24 ay ve 24 aydan sonraki ziyaret kayıpları incelenirken ayrıca ziyaret kayıp sayısı da 1 ve  $\geq 2$  ziyaret olarak gruplara ayrılarak kaydedildi. Yaşam stili değişikliği uyumu açısından ; kilo alımı, nakil sonrası sigara içimi ve alkol alımı incelendi.

Alıcılarda nakil sonrası dönemde iş aktivitesi açısından durumları belirlendi. Nakil sonrası işine devam eden ve yapmakta olduğu işiyle ilgili aktivitesinde azalma olmayan grupta iş aktivitesinde azalma olan ve malulen emekliye ayrılmış grup ayrılarak kaydedildi.

#### **3.3.6.5 Primer hastalık nüksü verileri**

Alıcılarda gelişen primer hastalık nüksü incelendi. Nüksün iki önemli neden olan HBV ve HCV bağlı geliştiği tespit edildi. Karaciğer nakil hastalarında yapılan takiplerde yapılan karaciğer biyopsi sonuçları ve serolojik incelemeleri sonucunda seroloji pozitif patolojik tanılu nüksler ve seroloji negatif patolojik tanılu nüksler olarak ayrıldı. Bu inceleme sırasında ayrıca nakil sonrası seroloji pozitifliği devam eden karaciğer nakil hastaları da tespit edilerek kaydedildi.

#### **3.3.7 Hasta ve greft sonlanım noktası verileri**

Sonlanım noktası verileri ölüm ve rejeksiyon olarak belirlendi. Rejeksiyon; klinik, patolojik ve klinikopatolojik olarak gruplara ayrıldı. Klinik patolojik veriler; kayıtlarda öncesinden tespit edilmiş pulse steroid kullanımı ve sıklığını da gösteren veriler alınarak kaydedildi. Patolojik rejeksiyon açısından Dokuz Eylül Patoloji Bilim Dalı tarafından raporlanan karaciğer biyopsi örneklerinde belirtilen rejeksiyon sonuçları tespit edilerek kaydedildi. Klinikopatolojik rejeksiyon ise klinik olarak rejeksiyon düşünülmüş hastalarda nakil karaciğere biyopsi yapılması, patoloji raporunun rejeksiyon olarak raporlanması ve sonrasında hastanın kliniği uygunsa pulse steroid verilmesi olarak kabul edildi. Bu tarife uygun olan hastalar karaciğer nakil rejeksiyonu olarak belirtildi.

Ölüm diğer bir sonlanım noktası olarak araştırıldı. Hastaların nakil sonrası ölüme kadar geçen süreleri saptanarak kaydedildi. Ölüm nedenleri belirlenerek

gruplandırmaları yapıldı. Sık ölüm nedenleri; enfeksiyon, kardiyak, solunum ve diğer ölüm nedenleri olarak kaydedildi. Yapılan incelemede ölümlerin erken dönemde daha fazla olduğunun saptanması üzerine hasta uyumunun değerlendirilmesinde global olarak yanlış sonuç verebileceği düşünülerek en az 100 gün takip edilebilmiş olan ölen vakalar ayrılarak kaydedildi.

#### **3.4. İstatistiksel analiz**

Çalışma verilerinin analizi SPSS for Windows version 16.0 ile yapıldı. Değişken dağılımları Kolmogorov - Smirnov normalite testleri ve histogramlar kullanılarak incelendi. Sürekli veriler ortalama olarak sunuldu ve  $\pm$  standart sapma(SD) olarak gösterildi. Örneklem büyüklükleri, dağılımları ve veri özellikleri göze alarak kategorik değişkenler arasındaki farkların karşılaştırılmasında  $X^2$  testi kullanıldı. Güvenirliği artırmak için Yates' düzeltmesi uygulandı. Yapılan analiz sonuçlarında beklenen değer küçükse  $X^2$  testii yerine Fisher kesin testi kullanıldı. Tespit edilmiş grupların ortalama olarak ifade edilen verilerle arasındaki ilişki için Mann Whitney U testi kullanıldı. Belirlenmiş gruplarla karşılaştırılan veriler p değerleriyle birlikte tablo şeklinde belirtildi. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için *Kaplan-Meier* ve *Cox regresyon* testleri kullanıldı. Prognostik ve prediktif faktörler için *lojistik regresyon* testi uygulandı. Tüm analizler için iki uçlu  $p \leq 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların demografik özellikleri

2006-2011 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Karaciğer Nakil Biriminde karaciğer nakli yapılmış 313 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Yeterli veriye ulaşılamayan 10 hasta ve 18 yaşından küçük 25 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Sonuçta 278 hasta çalışmaya alınarak verileri incelendi.

#### 4.1.1. Cinsiyet ve yaş

Hastaların 190 (%68.3)'ı erkek, 88 (%31.7) 'i kadın idi. Tüm hastaların yaşlarının median değeri 49.0 (18-66) idi. Erkeklerin yaşlarının median değeri 49.5 (18-66), kadınlarınki ise 46.5 (19-64) olarak bulundu. Cinsiyete göre yaşın median değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0.005$ ).

#### 4.1.2. Vücut Kitle İndeksi

Vücut kitle indeksinin median değeri 25.65 (16.1-40), erkeklerde median VKİ değeri 25.60 (18.5-38.2) iken kadınlarda 25.75 (16.1-40) olarak saptandı. VKİ ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.649$ ). VKİ 18.5-24.9 ( $n=112$ , %40.3), 25-29.9 ( $n=124$ , %44.6) ve  $\geq 30$  ( $n=42$ , %15.1) olarak üç gruba ayrıldı. İleri yaşta anlamlı olarak daha yüksek VKİ' ne sahip olduğu saptandı ( $p=0.012$ ).

Primer hastalık grubunda ise HCV ve etilizmi olanlar daha yüksek VKİ sahipken ( sırasıyla  $p=0.046$ ;  $p=0.030$ ), "diğer" etiyolojik nedenler grubunda olanların anlamlı olarak daha düşük VKİ' ye sahip olduğu saptandı ( $p=0.002$ ).

Komorbiditesi olanların VKİ değeri daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Yine komplikasyonu olanlarda da VKİ anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.007$ ). VKİ yüksek olanlarda hasta uyumunun daha az olduğu ( $p=0.022$ ) ve bu durumun yaşam stili uyumsuzluğundaki kilo kontrolünün sağlanamamasına bağlı ortaya çıktığı saptandı ( $p<0.001$ ).

#### 4.1.3. Komorbid hastalıklar

Hastaların %56.8'inde ( $n=158$ ) komorbid hastalık mevcuttu. Komorbid hastalılardan en sık görülen HT %74.7 ( $n=118$ ), DM %37.3 ( $n=59$ ) ve HL %12.7 ( $n=20$ ) idi. Diğer komorbid hastalıklar ise SVO %1.3 ( $n=2$ ), KAH %7.0 ( $n=11$ ), nefropati %14.6 ( $n=23$ ), İBH %3.8 ( $n=6$ ), romatolojik hastalık % 6.3 ( $n=10$ ) ve KOAH %14.6 ( $n=23$ ) idi. Erkeklerin %57.4' ü ( $n=109$ ) , kadınların %55.7'sinde ( $n=49$ ) komorbid hastalık tespit edildi. Komorbid hastalığı olan grubun olmayanlara göre daha yaşlı olduğu (komorbidi olan grubun yaş median değeri 51.0 (19-66 yaş),

olmayanlarda median değer 44.0 (18-62 yaş);  $p<0.001$  ) saptandı. Komorbid hastalık varlığı ile ilişkili olan diğer veriler Tablo 7' de gösterilmiştir.

**Tablo 7: Komorbid hastalıklarla anlamlı ilişkisi olan veriler**

	KOMORBİD		<i>p</i>	OR
	VAR	YOK		
HCV	%21.5(34)	%6.7(8)	0.001	3.8(1.7-8.6)
Yaşadığı yer Gel.Düzeyi düşük	%31.6(50)	%44.2(53)	0.032	0.5(0.3-0.9)
Ölüm	%28.5(45)	%15.0(18)	0.008	2.2(1.2-4.1)
Nakil sonrası Seroloji(+)	%18.4(29)	%8.3(10)	0.017	2.2(1.1-5.3)
Mikofenolat	%43.7(69)	%30.8(37)	0.029	1.7(1.0-2.8)
Takrolimus	%38.0(60)	%60.8(73)	<0.001	0.3(0.2-0.6)
Everolimus	%11.4(18)	%4.2(5)	0.030	2.9(1.0-8.2)
SSG yüksek	%67.7(107)	%55.8(67)	0.042	1.6(1.0-2.7)

#### 4.1.4. Sigara ve alkol kullanımı

Nakil öncesi sigara kullanan %61.5 (n=171), alkol kullanan ise %30.6 (n=85) hasta tespit edildi. Sigara kullananların %86.5 (n=148)' i ( $p<0.001$ ); alkol kullananların ise % 91.8 (n=78) 'i ( $p<0.001$ ) erkek hastalardı. Alkol kullanımının ileri yaş grubunda daha fazla olduğu saptandı ( $p=0.028$ ; kullananlarda yaşın median değeri 51.0).

Sigara kullanımı ve komorbid hastalık arasında KOAH ( $p<0.001$ ; OR: 6.7 (2.0-22.9) dışında anlamlı ilişki saptanmadı. Alkol kullananların %67.1 (n=57)' inde komorbid hastalık mevcuttu ( $p=0.022$ ; OR: 1.8 (1.0-3.1)). Alkol kullananlarda hiperlipidemi yüksek oranda saptandı (alkol kullananların %12.9 (n=11) hiperlipidemi;  $p=0.014$ , OR: 3.0 (1.2-7.6) ).



Sigara kullananlarda HSK daha yüksek oranda saptandı (kullananların %29.8 (n=51); p=0.015, OR: 2.1 (1.1-3.8) ). Alkol kullananlarda ise HSK ile anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.351). Kriptojenik karaciğer yetmezliği olanlarda sigara ve alkol kullananların oranının daha az olduğu tespit edildi (sigara kullanan %7 (n=12), kullanmayan %17.8 (19); p=0.006 ; alkol kullanan %4.7 (n=4), kullanmayan %14.0 (n=27); p=0.023). Diğer karaciğer yetmezliği nedenlerinde de sigara kullananların oranı daha düşük saptandı (%8.2, n=14; p<0.001). Alkol kullanımıyla ise anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.408).

Sigara ve alkol kullanımının hastaların eğitim, meslek, sosyoekonomik düzey (SED), sağlık güvence düzeyi (SGD) ve doğdukları, yaşadıkların yerin gelişmişlik düzeyiyle olan ilişkisi Tablo 8' de verilmiştir.

**Tablo 8: Alkol ve sigara kullanımının sosyoekonomik ve kültürel düzey ile olan ilişkisi**

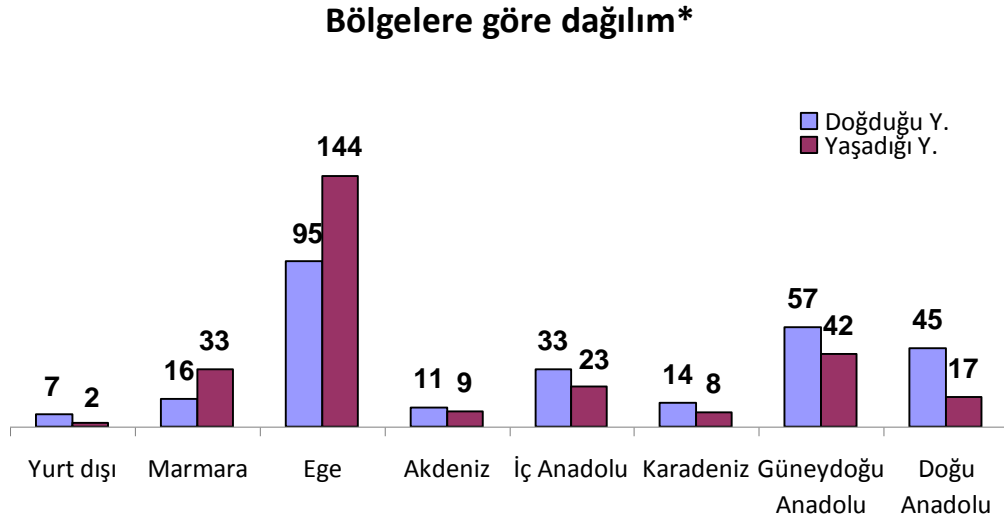
	ALKOL		SİGARA	
	Var	Yok	Var	Yok
<b>EğitimDüzeyi(ED)</b>				
Yüksek	%42.4(36)	%21.2(41)	%28.1(48)	%27.1(29)
Düşük	%57.6(49)	%78.8(152)	%71.9(123)	%72.9(78)
<i>p</i>	<0.001		0.861	
OR	2.7 CI (1.5-4.7)			
<b>MeslekDüzeyi(MD)</b>				
Yüksek	%35.3(30)	%19.2(37)	%25.7(44)	%21.5(23)
Düşük	%64.7(55)	%80.8(156)	%74.3(127)	%78.5(84)
<i>p</i>	0.004		0.422	
OR	2.3 CI (1.2-4.0)			
<b>SED</b>				
Yüksek	%31.8(12)	%18.1(35)	%23.4(40)	%20.6(22)
Düşük	%68.2(58)	%81.9(158)	%76.6(131)	%79.4(85)
<i>p</i>	0.012		0.581	
OR	2.1 CI (1.1-3.7)			
<b>DoğduğuYer</b>				
Yüksek	%57.6(49)	%41.5(80)	%39.8(68)	%57.0(61)
Düşük	%42.4(36)	%58.5(113)	%60.2(103)	%43.0(46)
<i>p</i>	0.013		0.005	
OR	0.5 CI (0.3-0.8)		2.0 CI (1.2-3.2)	
<b>YaşadığıYer</b>				
Yüksek	%74.1(63)	%58.0(112)	%39.8(68)	%32.7(35)
Düşük	%25.9(22)	%42.0(81)	%60.2(103)	%67.3(72)
<i>p</i>	0.011		0.236	
OR	0.4 CI (0.2-0.8)			
<b>SGD</b>				
Yüksek	%80.0(68)	%54.9(106)	%66.7(114)	%56.1(60)
Düşük	%20.0(17)	%45.1(87)	%33.3(57)	%43.9(47)
<i>p</i>	0.001		0.076	
OR	3.2 CI (1.7-5.9)			

Sigara kullanımı ile metabolik ve biliyer komplikasyon arasında anlamlı ilişki saptandı. Sigara kullananların %63.3'ünde (n=110) metabolik komplikasyon saptandı (p=0.033 ; OR: 1.7 (1.0-2.7) ). Sigara kullananların %24.0 (n=4)' ünde biliyer komplikasyon saptandı (p=0.027 ; OR: 2.0 (1.0-4.0)).

Sigara kullananların iş aktivitesinde anlamlı oranda azalma saptandı (%66.1; n=113; p=0.001; OR:2.3 (1.4-3.7)). Alkol kullanan hastaların ise %67.1'sında (n=57) iş aktivitesinde azalma saptandı (p=0.049; OR: 1.7 (1.9-2.9)). Nakil öncesi alkol kullanan hastaların % 57.6 (n=49)' sında nakil sonrası yaşam stili uyumsuzluğu anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.044; OR:1.6 (1.0-2.8)).

#### 4.1.5. Doğduğu-yaşadığı yerlerin gelişmişlik düzeyi:

Doğduğu ve yaşadığı bölgelere göre karaciğer nakil alıcılarının dağılımı Şekil 2' de gösterilmiştir.

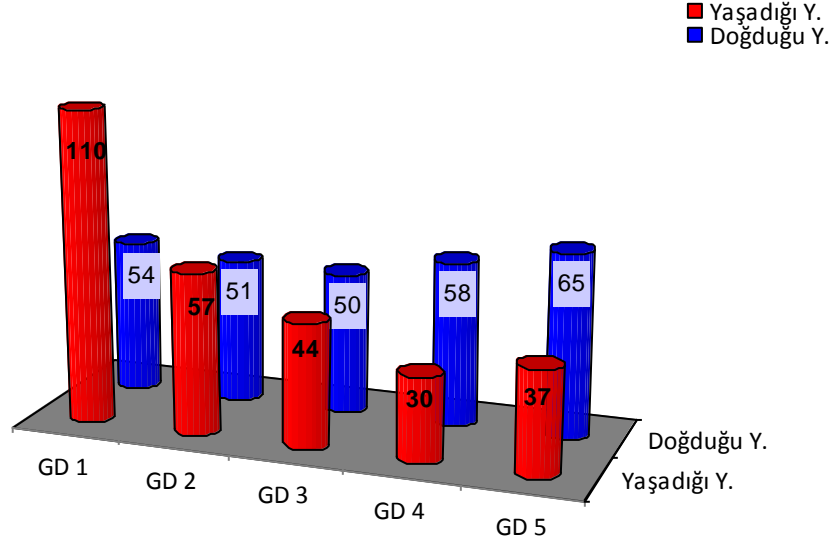


\*= Bölgeler gelişmişlik sırasına göre verilmiştir.

#### Şekil 2: Hasta sayısının bölgelere göre dağılımı

Hastaların doğduğu ve yaşadığı yerler gelişmişlik düzeyi açısından değerlendirildiğinde; gelişmişlik düzeyi düşük olan (seviye 4-5) yerlerde doğanlarının tamamının gelişmişlik düzeyi iyi olan yerlerde yaşadığı saptandı (Şekil 3).

## Gelişmişlik düzeyine göre dağılım



**Şekil 3: Gelişmişlik düzeyine göre hastaların doğduğu ve yaşadığı yerlerin dağılımı**

Sonuç olarak kişilerin doğduğu ve yaşadığı yerleşim yerlerinin gelişmişlik düzeyi verileri düşük ve yüksek olarak 2' şerli gruplara ayrıldıktan sonra Holingshead İndeksiyle belirlenen kişilere ait sosyoekonomik düzey verileriyle karşılaştırıldı. Tablo 9' da karşılaştırmalı veriler gösterilmektedir. Kişilerin SED ile doğdukları ve yaşadıkları yerleşim yerlerinin gelişmişlik düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.038$ ). SED düşük olan 216 hastanın %42.1'inin ( $n=91$ ) gelişmişlik düzeyi yüksek yerde; %57.9'unun ( $n=125$ ) gelişmişlik düzeyi düşük yerde doğduğu saptandı. Bunun aksine SED düşük olan 216 hastanın %59.7' sinin ( $n=129$ ) gelişmişlik düzeyi yüksek olan yerde; %40.3' ünün gelişmişlik düzeyi düşük yerde yaşadığı saptandı.

**Tablo 9: Kişilerin SED ile doğum ve yaşam yeri SED arasındaki ilişki**

		Hollingshead İndeksi		Toplam	<i>P</i>
		Düşük	Yüksek		
Doğduğu yer	Düşük	125	24	149	0.008
	Yüksek	91	38	129	
Toplam		216	62	278	
Yaşadığı yer	Düşük	87	16	103	0.038
	Yüksek	129	46	175	
Toplam		216	62	278	

#### **4.1.6. Sağlık güvencesi:**

Karaciğer nakil alıcıların sosyal güvenceleri değerlendirildiğinde; sosyal güvencesi olmayan 12 kişi (% 4.3), yeşil kart 53 kişi (%19.1), yakınının sosyal güvencesine bağlı olan 39 kişi (% 14.0), sosyal sigortalar kurumu (SSK)' na bağlı 110 kişi (% 39.6), Bağkur güvenceli 27 kişi (% 9.7) ve Emekli Sandığı güvenceli 37 kişi (% 13.3) olduğu görüldü. Hastalar sosyal güvencelerine göre 3 seviye grubuna ayrıldı;

1. Seviye: Sosyal güvencesi olmayan, yeşil kartlı olan ve yakınının sağlık güvencesini kullanan (104 hasta (%37.4))
2. Seviye : SSK ve Bağkur (137 hasta (%49.3))
3. Seviye : Emekli sandığı (37 hasta (%13.3))

Kadınların erkeklere göre anlamlı oranda düşük sosyal güvence özelliğine sahip olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

#### **4.1.7. Etiyolojik nedenler:**

Karaciğer nakil alıcılarındaki primer hastalık nedenleri olarak 17 farklı etiyolojik hastalık saptandı.

## Etiyolojik hastalıklar

### **Viral nedenler (%67.3)**

- Hepatit B virüsü(HBV) (%28.8)
- Hepatit C virüsü(HCV) (%15.1)
- HBV-delta (%23.4)

### **Etilizim (%7.2)**

### **Kriptojenik (%11.2)**

### **Diğer (%14.4)**

#### **Safra yolları patolojileri (%4.3)**

- PBS
- PSK

#### **Fulminan Hepatit (%3.6)**

#### **Metabolik Hastalıklar (%2.6)**

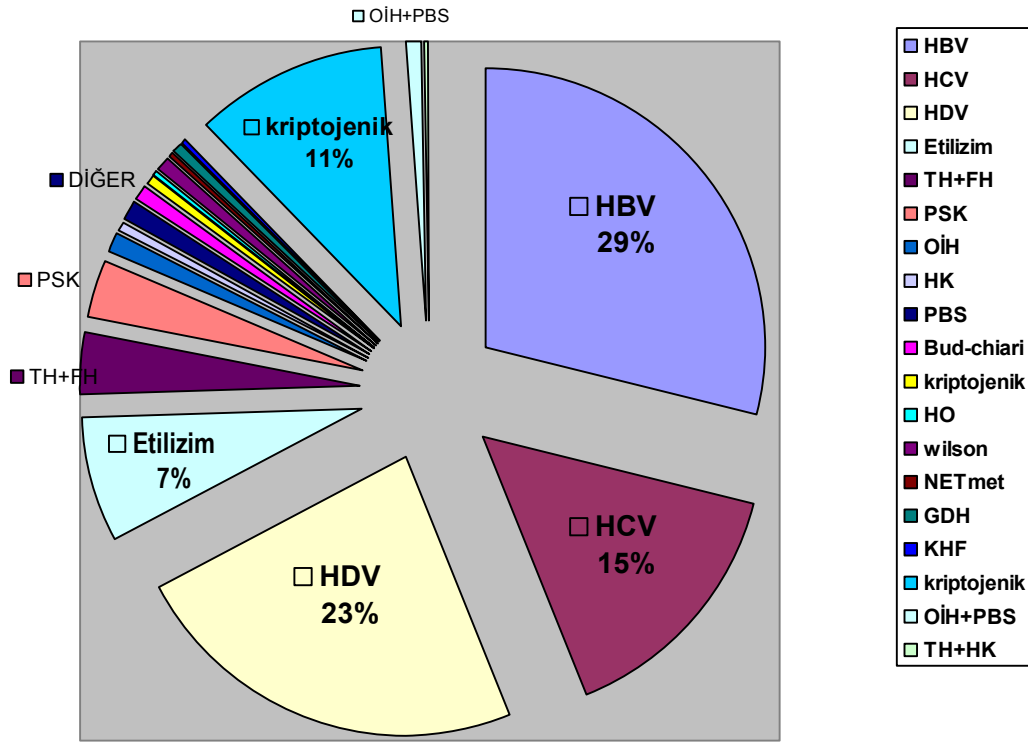
- Hemakromatozis
- Wilson hastalığı
- Hiperoksalaüri
- Glikojen depo hastalığı

#### **Otoimmün Hepatit (%1.1)**

#### **Nadir görülenler (%2.8)**

- Bud-chiari
- Kist hidatik operasyonu sonucu kalan karaciğer dokusunda yetersizlik
- Nöroendokrin tümörün karaciğer metastazı
- Konjenital hepatik fibrozis

Bu etiyolojik nedenlerden sık olarak görülenleri başlıca; Hepatit B, Hepatit Delta, Hepatit C, etilizim, kriptomjenik ve diğer nedenler olarak gruplandırıldı (Şekil 4). Hepatit B ( $p<0.001$ ) ve etilizim ( $p<0.001$ ) anlamlı oranda erkeklerde daha fazla görülürken, kriptomjenik karaciğer yetmezliği ( $p= 0.034$ ; OR:2.2 (1.05-4.75)) ve diğer nedenler ( $p<0.001$ ; OR: 4.6 (2.29-9.34)) kadınlarda daha fazla oranda saptandı. Karaciğer yetmezliğine neden olan primer hastalıkların cinsiyete göre dağılımı Tablo 10' da gösterilmiştir.



Şekil 4: Karaciğer yetmezliğine neden olan primer hastalıkların dağılımı

Tablo 10: Karaciğer yetmezliğine neden olan primer hastalıkların cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet		Toplam	p
	Erkek	Kadın		
Hepatit B	69(%36.3)	11(%12.5)	80	<0.001
Delta hepatiti	44(%23.2)	21(%23.9)	65	0.897
Hepatit C	26(%13.7)	16(%18.2)	42	0.330
Etilizim	29(%15.3)	0(%0.0)	29	<0.001
Kriptojenik	16(%8.4)	15(%17)	31	0.034
Diğer	15(%7.9)	25(28.4)	40	<0.001

Etiyolojik nedenler arasındaki ortalama yaşa göre anlamlı farkın olup olmadığıyla ilgili yapılan analizde; Kruskal Wallis testi ile ortancaların eşit olmadığı saptandı ( $p<0.005$ ). Bu nedenle post hoc çoklu karşılaştırma yöntemi olarak, yanılma düzeyini aşağı çekecek, ikişerli karşılaştırma analizleri Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Yapılan analize göre diğer nedenler( $p<0.001$ ) ve Delta hepatiti ( $p=0.039$ ) anlamlı olarak daha erken yaşlarda ortaya çıkarken, Hepatit C ise anlamlı olarak daha ileri yaşta ortaya çıktığı saptandı ( $p<0.001$ ).

Karaciğer nakil alıcılarındaki etiyolojik nedenler ile kişilerin eğitim, meslek, sosyoekonomik durum, sosyal güvenlik düzeyi ve doğduğu, yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan değerler Tablo 11 ve 12’de gösterilmiştir. Ayrıca HCV ve etilizm açısından anlamlı çıkan OR değerleri hesaplanmıştır. Buna göre HCV’ye bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli olma durumunu; yüksek eğitim düzeyi 1.9 kat (1.00-3.90), yüksek meslek düzeyi 2.8 kat (1.40-5.60) , yüksek SED 2.8 kat (1.40-5.70) ve yüksek sosyal güvence düzeyininin 2.4 kat (1.1-5.3) arttırdığı saptandı. Benzer şekilde yüksek eğitim, meslek, SED ve sosyal güvencenin etilizme bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli olma durumunu; sırasıyla 3.2 kat (1.4-7.0), 2.9 kat (1.3-6.4), 2.3 kat (1.05-5.33) ve 5.9 kat (1.7-20.0) arttırdığı saptandı.

**Tablo 11: Etiyolojik nedenlerin doğduğu ve yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkisi**

	Doğum yeri			Yaşadığı yer		
	Düşük	Yüksek	<i>p</i>	Düşük	Yüksek	<i>p</i>
HDV	57(38.3)	8(6.2)	<0.001	36(35.0)	29(16.6)	<0.001
Diğer	8(5.4)	32(24.8)	<0.001	9(8.7)	31(17.7)	0.039



**Tablo 12: Etiyolojik nedenlerin eğitim, meslek, SED ve sağlık güvencesi ile ilişkisi**

	Eğitim			Meslek			SED			SG		
	Düşük	Yüksek	p	Düşük	Yüksek	p	Düşük	Yüksek	p	Düşük	Yüksek	p
HDV	55(27.4)	10(13.0)	0.011	55(26.1)	10(14.9)	0.061	57(26.4)	8(12.9)	0.027	36(34.6)	29(16.7)	<0.001
HCV	25(12.4)	17(22.1)	0.045	24(11.4)	18(26.9)	0.002	25(11.6)	17(27.4)	0.002	9(8.7)	33(19.0)	0.020
ETOH	14(7.0)	15(19.5)	0.002	16(7.6)	13(19.4)	0.006	18(8.3)	11(7.7)	0.033	3(2.9)	26(14.9)	0.001
DİĞER	24(11.9)	16(20.8)	0.060	31(14.7)	9(13.4)	0.798	31(14.4)	9(14.5)	0.798	20(19.2)	20(11.5)	0.075

#### 4.1.8. Hepatosellüler Karsinom (HSK):

Karaciğer nakli öncesi HSK %24.8 (n=69) hasta saptandı. HSK'si olan vakaların %84.1'i erkek, %15.9 kadındı. Erkek nakil alıcılarında daha fazla HSK olduğu saptandı (p=0.001).

Yaşa göre değerlendirme yapıldığında HSK'si olan vakaların daha ileri yaşta olduğu saptandı (HSK olmayanlarda median yaş 47, HSK olanlarda 52; P<0.001).

Prognostik skorlar açısından değerlendirildiğinde; HSK olanlarda MELD skorunun anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü (HSK olanlarda median MELD skoru 12, olmayanlarda 16; p<0.001). HSK olan vakaların en fazla Child B' de olduğu görüldü (29 hasta- %42). Child A'da ise HSK olanların olmayanlara oranı, B ve C'ye göre daha fazla saptandı (Child A' da hastaların %67.6' sında HSK(+); p<0.001). HSK varlığı ile UNOS skoru arasında istatistiksel anlamlı birliktelik saptanmadı.

Etiyolojik nedenlerden Hepatit B ile HSK gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.001; OR: 3.7(CI: 2.1-6.6)).

Sigara içme öyküsü olan karaciğer nakil alıcılarında HSK' nin anlamlı ölçüde daha sık görüldüğü (p=0.015; OR: 2.1(CI: 1.1-3.8)) saptandı. Alkol kullanımı ile ise HSK gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Düşük gelişmişlik düzeyi olan yerlerde doğan hastalarda anlamlı düzeyde HSK görülme oranı daha yüksek saptandı (p=0.026; OR: 8 (CI: 1.0-3.3)). HSK'si olan

vakaların % 30.2'si düşük gelişmişlik düzeyi olan yerlerde doğmuşken, %18.6'sı yüksek gelişmişlik düzeyi olan yerlerde doğduğu tespit edildi.

HSK' si olduğu bilinen vakalarda nakil sonrası komplikasyon görülme oranı anlamlı ölçüde daha fazla bulundu (HSK' li olanların %94.2'sinde komplikasyon saptandı;  $p=0.041$ ; OR: 2.9 (1.0-8.6)). Anlamlı ilişki saptanan komplikasyonların nörolojik (OR: 1.9 CI:1.0-3.6;  $p=0.035$ ), kardiyak (OR: 2.1 CI:1.1-3.8;  $p=0.011$ ) ve sindirim sistemine (OR:2.0 CI:1.1-3.7;  $p=0.011$ ) ait komplikasyonlar olduğu tespit edildi.

HSK olan hastaların nakil sonrası iş aktivitesinin anlamlı ölçüde azaldığı tespit edildi ( $p=0.013$ ; OR: 2 (1.1-3.7)). HSK'li olanların %71' inde iş aktivitesinde azalma olduğu saptandı.

#### **4.1.9. Skorlamalar:**

Karaciğer nakli öncesi hastaların prognozunu ve nakil önceliğini belirleyen MELD, Child ve UNOS skorları incelendi. MELD skorunun median değeri 15.0 (2-41) saptandı.

MELD skorunun diğer verilerle yapılan incelemesinde; kadınlarda erkeklere göre anlamlı ölçüde daha yüksek MELD skoru olduğu ( $p=0.040$ ), kadınlarda median değerinin 16.0, erkeklerde ise 14.0 olduğu saptandı. HSK'si olanlarda anlamlı ölçüde daha düşük MELD skoru olduğu ( $p<0.001$ ), HSK olanlarda median MELD skorunun 12.0 iken HSK'si olmayanlarda 16.0 olduğu saptandı. Komorbiditesi olanlarda ise olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha düşük MELD skorlarının olduğu ( $p=0.002$ ) saptandı.

Vakaların %12.2'si ( $n=34$ ) Child A, %49.3'ü ( $n=137$ ) Child B ve %38.5'i ( $n=107$ ) Child C olarak saptandı. HSK olan vakalarda Child A 23 kişi (%33.3), Child B 29 kişi (%42.0) ve Child C 17 kişi (%24.6) olarak saptandı. HSK olanlarda en fazla Child B saptandı ( $p<0.001$ ). Child A olan kişilerin donörleri %58.8'i kadavrayken, Child C olanların %64.5'i canlı donör olarak saptandı ( $p=0.025$ ).

UNOS 1'de 12 kişi (%4.3), 2a'da 33 kişi (%11.9) ve 2b-3'de 233 kişi (%83.8) saptandı. Doğum yerinin gelişmişlik düzeyi düşük olan kişilerde UNOS 2b-3'ün 134 kişi (%57.5) olduğu saptandı ( $p=0.05$ ).

#### 4.2. Operasyona ait veriler:

Karaciğer naklinde operasyon süresinin median değeri 400 (140-960 dk) olduğu saptandı. Operasyon süresi canlı vericiden yapılan nakillerde anlamlı olarak daha uzun saptandı ( $p<0.001$ ).

Yine Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılan operasyon süresi ile soğuk iskemi zamanı arasındaki analizde; gruplandırılmış olan soğuk iskemi zamanının operasyon süresiyle anlamlı olarak ilişkili olduğu saptandı (soğuk iskemi zamanı < 210 dakika olanlarda operasyon süresi en uzun ;  $p<0.001$ ).

##### 4.2.1 Reperfüzyon sendromu:

Hastaların %6.8'inde ( $n=19$ ) reperfüzyon sendromu tespit edildi. Reperfüzyon sendromu tespit edilenlerin VKİ' si, reperfüzyon sendromu gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (reperfüzyon sendromu olanların median VKİ 28.7 (22.5-39.4), olmayanların median VKİ 25.6 (16.1-40.0);  $p=0.009$ ). Ayrıca reperfüzyon sendromu gelişenlerde hiç biliyer komplikasyonun gelişmediği saptandı ( $p=0.017$ ) . Operasyon süresiyle reperfüzyon sendromu arasındaki ilişki açısından yapılan analizde anlamlı olarak reperfüzyon sendromu olan hastalarda operasyon süresinin uzun olduğu saptandı ( $p=0.034$ ).

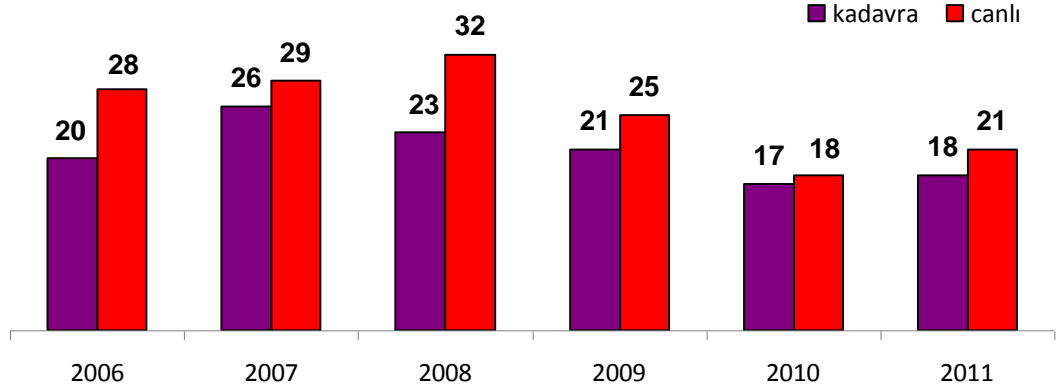
#### 4.3. Donör verileri:

Donörlerin %69.4'ü ( $n=193$ ) erkek, %30.6'sı ( $n=85$ ) kadındı. Alıcı cinsiyetiyle donör cinsiyeti arasında; erkek alıcıların daha çok erkek donörden(%81.1), kadın alıcılarında daha çok kadın donörden (%55.7) karaciğer nakli yapıldığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). Donör cinsiyetiyle prezervasyon hasarı arasında; kadın donörü olanların (%66.7) erkek donörü (%33.3) olanlara göre anlamlı olarak prezervasyon hasarının daha fazla oranda görüldüğü saptandı ( $p=0.026$ )

Donör yaşının median değeri 32 (12-78 yaş) olduğu saptandı. Donör tipinin donör yaşına göre analizinde, anlamlı olarak kadavra dönerlerin daha yaşlı olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

Donör tipinin %55'i ( $n=153$ ) canlı donör, %45'i ( $n=125$ ) kadaverik donör olduğu tespit edildi. Yıllara göre donör dağılımı şekil 5'de gösterilmiştir.

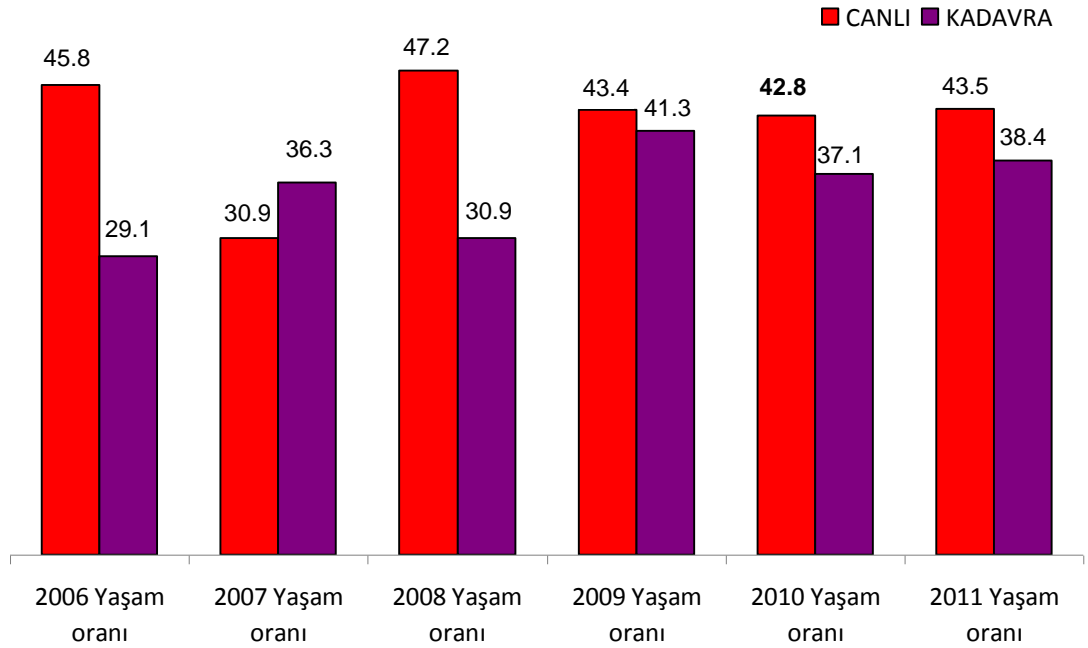
### Yıllara göre donör tipi dağılımı



Şekil 5: Yıllara göre donör dağılımı

Yıllara göre dağılımda alıcının ölüm oranıyla donör tipi arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.771$ ). 2006 ile 2011 yılları arasında yapılan toplam nakillerin donör tipine göre 1 yıllık yaşam oranları; kadavrada %78.4 (  $n=98$ ), canlı donörde %76.4 ( $n=117$ ) olarak saptandı. Şekil 6' da ise yıllara göre yaşam oranları ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

### Yıllara göre yaşam oranları

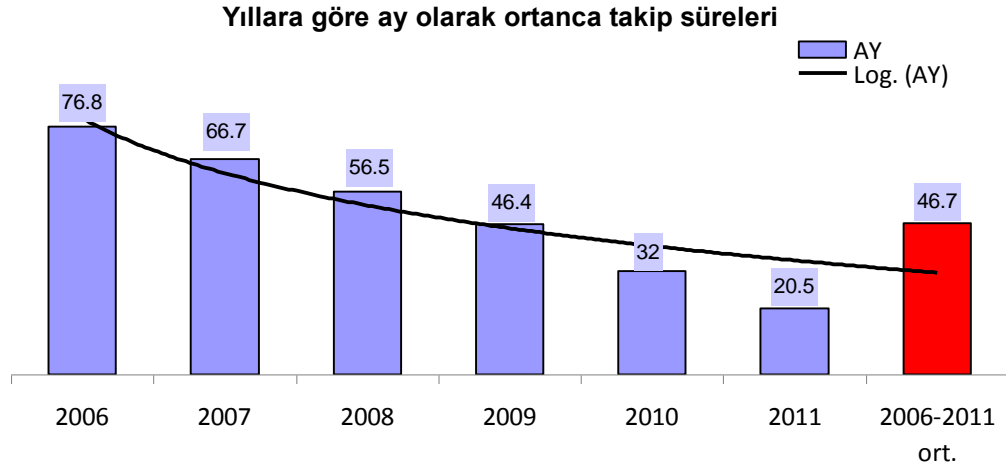


Şekil 6: Yıllara göre yaşam oranlarının donör tipine göre dağılımı

#### 4.4 Hasta takibi

##### 4.4.1.Takip süresi:

Hastaların takip sürelerinin median değerleri 46.7 (0-89.3 ay), 1400.5 (0-2679 gün) olduğu saptandı. Ölenlerde ise takip süresi median değerleri 1.1 (0-72 ay), 32.0 (0-2163 gün) olarak tespit edildi.. Şekil 7' de yıllara göre takip süreleri gösterilmektedir.



**Şekil 7: Yıllara göre takip süreleri**

Takip süresiyle diğer veriler arasında yapılan analizlerde; hastaların yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyinin iyi olması takip süresini anlamlı olarak uzattığı bu durumun doğum yerinden veya kişinin sosyoekonomik düzeyinden bağımsız olduğu saptandı (gelişmişlik düzeyi yüksek olan yer 40.2 (0-89.3 ay), 1205 (0-2679 gün);  $p=0.05$ ).

##### 4.4.2.Komplikasyonlar:

Hastaların karaciğer naklinden itibaren perioperatif ve postoperatif komplikasyonları kaydedildi. Komplikasyonlara ait sonuçlar alt başlılarıyla birlikte tablo 13' de gösterilmiştir. En sık görülen komplikasyon metabolik komplikasyon %59.4 (n=165) olurken, metabolik komplikasyonlardan da en çok görüleni %76.6 (n=127) böbrek fonksiyon testi ve elektrolit bozukluğuydu.

Hastaların %88.5'inde (n=246) en az bir komplikasyon gelişti. Komplikasyon gelişenlerin %69.1'i (n=170) erkek, %30.9'u (n=76) kadındı. Cinsiyet ile komplikasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.450). Yıllara göre komplikasyon oranlarına bakıldığında anlamlı fark olduğu tespit edildi (p=0.011). Vakalarda komplikasyon görülme oranının en fazla olduğu yıllar 2009'da %97.8 (n=45) ve 2011'de %97.4 (n=38) olarak saptandı.

Komplikasyon varlığının diğer veriler ile olan ilişkisine bakıldığında etiyolojik faktörlerden Delta hepatiti, HSK, etilizim ile anlamlı ilişki saptandı. HSK ve etilizim olanlarda daha yüksek oran komplikasyon saptandı (Komplikasyonu olanların %26.8'sinde (n=66) HSK; p=0.032, OR: 3.5 (1.0-12.0) ve %11.8'inde (n=29) etilizim; p=0.040). Delta hepatiti olanlarda daha az oranda komplikasyon görüldü. (komplikasyon olmayanlarda %43.8 (n=14) Delta hepatiti (p=0.004; OR: 0.3 (0.1-0.7) ).

**Tablo 13:Komplikasyonların dağılımı**

KOMPLİKASYONLAR	ALT GRUPLAR	N	%
<b>CERRAHİ</b>		81	29.1
	-Vasküler	17	6.1
	-Bilyer	25	9.0
	-Enfeksiyon	68	24.5
<b>METABOLİK</b>		165	59.4
	-Bft-Elektrolit	127	45.7
	-Kan Şekeri	25	9.0
	-Tanisyon	37	13.3
	-Kemik Met.	8	2.9
	-Lipid	22	7.9
<b>NÖROLOJİK</b>		56	20.1
<b>KARDİYAK</b>		69	24.8
<b>ENFEKSİYON</b>		174	62.6
	-Pulmoner	101	36.3
	-Bakteriyel	86	30.9
	-Fungal	6	2.2
	-Viral	4	1.5
	-Tbc	5	1.8
	-Kan Dolaşımı	41	14.7
	-Enterecoc	11	4.0
	-Acinetobacter	12	4.3
	-Kleibsiella	5	1.8
	-Pseudomonas	4	1.4
	-E.Coli	6	2.2
<b>VASKÜLER</b>		60	21.6
	-Arter	31	11.2
	-Hepatik Tromboz	15	5.4
	-Darlık Yetmezlik	6	2.2
	-Hemoraji	10	3.6
	-Ven	33	11.9
	-Portal Ven Darlığı	10	3.6
	-Dvt	4	1.4
	-Alt Ext.V.Yetmz.	7	2.5
	-Vci Trombüs	3	1.1
	-Hep. Ven Darlığı	5	1.8
	-Tromboflebit	2	0.7
<b>ROMATOLOJİK</b>		15	5.4
<b>GİS TRAKTI KOMP.</b>		157	56.5
<b>NEOPLAZİ</b>		21	7.6
	-HSK	9	3.2
	-Genito Ür.	5	1.8
	-Deri Ve Y.D.	5	1.8
	-Hemopoetik	2	0.7

<b>BİLYER</b>		55	19.8
	-Ans.Darlık-Kaçak	11	4.0
	-İhsy Düzensizlik	15	5.4
	-Kolanjit	3	1.1
	-NonA.Dar.-Kaç.	23	8.3
	-S. YolarıDüzensiz	3	1.1
<b>İNSİZYONEL HERNİ</b>		26	19.4
<b>PREZERVASYON HASARI</b>		9	3.2

Komplikasyon olanlarda komorbid hastalık oranları anlamlı olarak daha fazla saptandı (komplikasyon olanların %59.8' inde (n=147);  $p=0.006$ , OR: 2.8 (1.3-6.1) ).

Komplikasyon tiplerinden metabolik, kardiyak, enfeksiyon ve vasküler komplikasyonu ile komorbid hastalıklar arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Metabolik komplikasyonu olanların %67.3'ünde (n=111) ( $p<0.001$ ; OR: 2.8 (1.7-4.7) ) , kardiyak komplikasyonu olanların %75.4'de (n=52) ( $p<0.001$ ; OR: 2.9 (1.6-5.4) ), enfeksiyon komplikasyonu olanların %63.2'sinde (n=110) ( $p=0.005$ ; OR: 2.0 (1.2-3.2) ) ve vasküler komplikasyonu olanların %71.7'inde (n=43) ( $p=0.009$ ;OR:2.2(1.2-4.2) ) komorbid hastalıklar anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Metabolik komplikasyon olanlarda DM daha fazla oranda saptandı (metabolik komplikasyon %26.7'si (n=44);  $p=0.007$ , OR:2.3 (1.2-4.5)).

Metabolik, kardiyak ve enfeksiyon komplikasyonu olanlarda HT ile anlamlı ilişki tespit edildi. Metabolik komplikasyonu olanların %53.3 (n=88);  $p<0.001$ , OR:3.1(1.8-5.3), kardiyak komplikasyonu olanların %56.5 (n=39);  $p=0.006$ , OR: 2.1 (1.2-3.7) ve enfeksiyon komplikasyonu olanların ise %47.7 (n=83);  $p=0.022$ , OR: 1.7 (1.0-2.9) HT hastalığı anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Metabolik, nörolojik, kardiyak ve romatolojik komplikasyonu olanlarda geçirilmiş koroner arter hastalığı (KAH) ile anlamlı ilişki saptandı. Metabolik komplikasyonu olanların %6.7(n=11),  $p=0.003$ , nörolojik komplikasyonu olanların %8.9 (n=5);  $p=0.048$ , OR: 3.5 (1.0-12.0), kardiyak komplikasyonu olanların %11.6 (n=8);  $p<0.001$ , OR 9.0 (2.3-34) ve romatolojik komplikasyonu olanların %20 (n=3) ;  $p=0.016$ , OR: 7.9 (1.8-33.8)) KAH anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Kardiyak komplikasyonu olanlarla nefropati arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Kardiyak komplikasyonu olan hastaların %17.4 ünde (n=12) olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla nefropati saptandı ( $p=0.002$ ; OR: 3.7 (1.5-9.0)).



KOAH ile nörolojik ve kardiyak komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Nörolojik komplikasyonu olan hastaların %21.4'nün (n=12); p=0.006, OR: 2.9 (1.3-6.4), kardiyak komplikasyonu olan hastaların %20.3'nün (n=14); p=0.005, OR: 2.8(1.3-6.1) daha fazla oranda KOAH olduğu saptandı.

#### **4.4.3.İmmünsüpresif ilaçlar**

Karaciğer nakli olan hastaların 17 farklı immünsüpresif ve kombinasyonlarını kullandığı tespit edildi. Tek başına en çok kullanılan ilaç Takrolimus (% 35.3 (n=98) ), ikinci ve üçüncü sıklıkta ise sırasıyla Siklosporin (%15.5 (n=43) ) ve Mikofenolat (%4.0 (n=11) ) olarak saptanırken, en sık kombinasyon kullanımının Mikofenolat ile Siklosporin arasında olduğu saptandı (%12.9 (n=36)).

Hastaların %11.5'si (n=32) ilaç yan etki veya etkisizliği nedeniyle ilaç veya doz değişikliği yapıldığı saptandı. Yan etki; böbrek fonksiyon ve elektrolit bozukluğu (% 5.4 (n=15)), cilt ve eklerinde toksisite (%1.8 (n=5) ) ve gingival hiperplazi (%0.7 (n=2) ) tespit edildi. Hastaların %3.6'sında (n=10) ilaç etkisizliği saptandı. Tablo 14' de immünsüpresif ilaçlardan yan etkisi ve etkisizliği olanlar gösterilmiştir.

**Tablo 14: immünsüpresif ilaçlardan yan etkisi ve etkisizliği olanlar**

	YAN ETKİ VEYA ETKİSİZLİK				
	Yok	BFT bozuk.	Cilt-Y.D.tox.	Etkisiz	Toplam
<b>Takrolimus (T)</b>	93	2	2	6	103
%immünsüp.	90,3%	1,9%	1,9%	5,8%	
%yan etki.etkisizlik	37,8%	13,3%	28,6%	60,0%	37,1%
<b>Mikofenolat(M)</b>	9	0	0	0	9
%immünsüp.	100,0%	,0%	,0%	,0%	
%yan etki.etkisizlik	3,7%	,0%	,0%	,0%	3,2%
<b>M+T</b>	24	4	2	0	30
%immünsüp.	80,0%	13,3%	6,7%	,0%	
%yan etki.etkisizlik	9,8%	26,7%	28,6%	,0%	10,8%
<b>Siklosporin(N)</b>	42	6	1	2	51
%immünsüp.	82,4%	11,8%	2,0%	3,9%	
%yan etki.etkisizlik	17,1%	40,0%	14,3%	20,0%	18,3%
<b>M+N</b>	27	3	2	0	32
%immünsüp.	84,4%	9,4%	6,3%	,0%	
%yan etki.etkisizlik	11,0%	20,0%	28,6%	,0%	11,5%
<b>Everolimus(E)</b>	4	0	0	0	4
%immünsüp.	100,0%	,0%	,0%	,0%	
%yan etki.etkisizlik	1,6%	,0%	,0%	,0%	1,4%
<b>M+E</b>	7	0	0	1	8
%immünsüp.	87,5%	,0%	,0%	12,5%	
%yan etki.etkisizlik	2,8%	,0%	,0%	10,0%	2,9%
<b>N+E</b>	1	0	0	0	1
%immünsüp.	100,0%	,0%	,0%	,0%	
%yan etki.etkisizlik	,4%	,0%	,0%	,0%	,4%

Rejeksiyon ile yapılan karşılaştırmalarda siklosporin kullanan hastaların %15.3'de (n=15) kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla rejeksiyon görüldüğü saptandı (p=0.050; OR:2.1(1.0-4.6).

#### 4.4.4.Hepatit nüksü

Görülen nüksler Hepatit B ve Hepatit C nüksleri olarak tespit edildi. Sadece bir vakada primer biliyer sklerozan kolanjit bulgularının nakil sonrası tekrarladığı görüldü. Hastalarda hepatit nüksleri seropozitif patolojik tanılu nüks ve seronegatif patolojik tanılu nüks olarak iki grupta incelendi. Bu ayrıma göre seropozitif grup %9.4

(n=26) oranında görülürken seronegatif grup %2.9 (n=8) oranında saptandı. Seropozitif 26 olgunun %76.9'u (n=20) HCV iken, %23.1'i (n=6) HBV olarak saptandı.

#### 4.4.5.Hasta uyumu:

Karaciğer nakil hastalarının uyumu değerlendirildi. Hastaların genel uyumsuzluğu başlığı altında; ilaç, ziyaret, yaşam stili uyumsuzlukları ve iş aktivitesinde azalma durumu incelendi. Erkeklerin %66.3'i (n=126), kadınların ise %33.7'sinde (n=64) olmak üzere 190 hastada uyumsuzluk saptandı. Cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.285$ ). Tablo 15' de hasta uyumu başlığı altında değerlendirilen grupların cinsiyete göre dağılımı gösterilmektedir.

**Tablo 15: Cinsiyete göre hasta uyumu**

	ERKEK	KADIN	TOPLAM n(%)
<b>Yaşam stili uyumu</b>			
%(n)			
Uyumsuz	%65.2 (88)	%34.8 (47)	135 (%48.6)
Uyumlu	%71.3 (102)	%28.7 (41)	143 (%51.4)
<i>P</i>		0.271	
<b>Alkol</b>	%100 (11)	%0 (0)	11 (%4)
<i>p</i>		0.021	
<b>Sigara</b>	%93.5 (29)	%6.0 (2)	31 (%11.2)
<i>p</i>		0.001	
<b>Kilo</b>	%60 (69)	%40 (46)	115(%41.4)
<i>p</i>		0.012	
<b>İlaç uyumu</b>			
Uyumsuz	%64.0 (24)	%35.1 (13)	37 (%13.3)
Uyumlu	%68.9 (166)	%31.1 (75)	241 (%86.7)
<i>p</i>		0.625	
<b>İş aktivitesi azalma</b>			
Var	%75.3 (122)	%24.7 (40)	162 (%58.3)
Yok	%58.6 (68)	%41.4 (48)	116 (%41.7)
<i>p</i>		0.003	

### Vizit uyumsuzluğu

Uyumsuz	%67.2 (78)	%32.8 (38)	116 (%41.7)
Uyumlu	%69.1 (112)	%30.9 (50)	162 (%58.3)
<i>p</i>		0.738	
<24 ay	%71.2 (42)	%28.8 (17)	59 (%21.2)
<i>p</i>		0.597	
<u>1 vizit</u>	%67.1 (49)	%32.9 (24)	73 (%26.3)
<u>≥2 vizit</u>	%67.4 (29)	%32.6 (14)	43 (%15.5)
>24 ay	%63.2 (36)	%36.8 (21)	57 (%20.5)
<i>p</i>		0.345	

Hasta uyumsuzluk nedenleri tablo 16 da gösterilmiştir.

**Tablo 16: uyumsuzluk nedenleri**

Uyumsuzluk nedeni	Hasta sayısı ve yüzdesi n (%)
Vizit uyumsuzluğu yok	162 (% 58.3)
Yol ve para	47 (% 16.9)
Belirli bir neden yok	48 (% 17.3)
Dil sorunu ve nakil merkezine uzaklık	2 (% 0.7)
Yurtdışı veya hapiste olma	2 (% 0.7)
Nakil merkezine uzaklık	10 (% 3.6)
Ailevi nedenler ve nakil merkezine uzaklık	2 (% 0.7)
Ekonomik nedenler	5 (% 1.8)
Total	278 (% 100)

Hasta uyumu ile eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durum arasındaki ilişki incelenmiştir. Anlamlı olan veriler tablo 17' de gösterilmektedir.

**Tablo 17: Hasta uyumunun eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durum ile olan ilişkisi**

		Eğitim düzeyi		P	OR	SED		P	OR
		Y	D			Y	D		
<b>İlaç uyumsuzluğu</b>	V	%13.5(5)	%86.5(32)	0.038	2.4	%13.5(5)	%86.5(32)	0.168	0.5
	Y	%29.9(72)	%70.1(169)			%23.7(57)	%76.3(184)		
<b>Vizit uyumsuzluğu</b>	V	%22.4(26)	%77.6(90)	0.096	0.6	%16.4(19)	%83.6(97)	0.045	1.4
	Y	%31.5(51)	%68(111)			%26.5(43)	%73.5(119)		
<b>&gt;24 ay vizit kaybı</b>	V	%22.8(13)	%77.2(44)	0.355	0.7	%10.5(6)	%89.5(51)	0.017	2.4
	Y	%29.0(64)	%71.0(157)			%25.3(56)	%74.7(165)		
<b>≥2 vizit kaybı</b>	V	%20.9(9)	%79.1(31)	0.281	0.6	%4.7(2)	%95.3(41)	0.002	5.8
	Y	%28.9(68)	%71.0(167)			%25.5(60)	%74.5(178)		

Hasta uyumu ile hastaların doğduğu ve yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş , anlamlı saptanan veriler tablo 18' de gösterilmiştir.

**Tablo 18: Hasta uyumunun doğum ve yaşam yerinin gelişmişlik düzeyi ile olan ilişkisi**

		Yaşam yeri gelişmişlik düzeyi		P	OR	Doğum yeri gelişmişlik düzeyi		P	OR
		Y	D			Y	D		
<b>Yaşam stili uyumsuzluğu</b>	V	%72.6(98)	%44.8(73)	0.001	1.5	%42.2(57)	%57.8(78)	0.174	1.3
	Y	%53.8(77)	%46.2(66)			%50.3(72)	%49.7(71)		
<b>Kilo kontrol uyumsuzluğu</b>	V	%73.9(85)	%26.1(30)	0.001	1.6	%42.6(49)	%57.4(66)	0.287	1.2
	Y	%55.2(90)	%44.8(73)			%49.1(80)	%50.9(83)		
<b>Vizit uyumsuzluğu</b>	V	%58.6(68)	%41.4(48)	0.206	1.3	%39.7(46)	%60.3(70)	0.056	1.5
	Y	%66(107)	%34.0(55)			%51.2(83)	%48.8(79)		
<b>&lt;24 ay vizit kaybı</b>	V	%50.8(30)	%49.2(29)	0.030	1.8	%37.3(22)	%62.7(37)	0.114	1.6
	Y	%66.2(140)	%33.8(74)			%48.9(107)	%51.1(112)		
<b>≥2 vizit kaybı</b>	V	%58.1(25)	%41.9(18)	0.477	1.2	%32.6(14)	%67.4(29)	0.048	1.9
	Y	%63.8(150)	%36.2(85)			%48.9(115)	%51.1(120)		

Hasta uyumu ile rejeksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.886). Hasta uyumsuzluğu ile ölüm ve rejeksiyon ilişkisi tablo 19' da gösterilmiştir. Ölüm ile hasta uyumu arasında ilişki için en az 100 gün yaşamış ölen hastalar analize dahil edilmiştir.

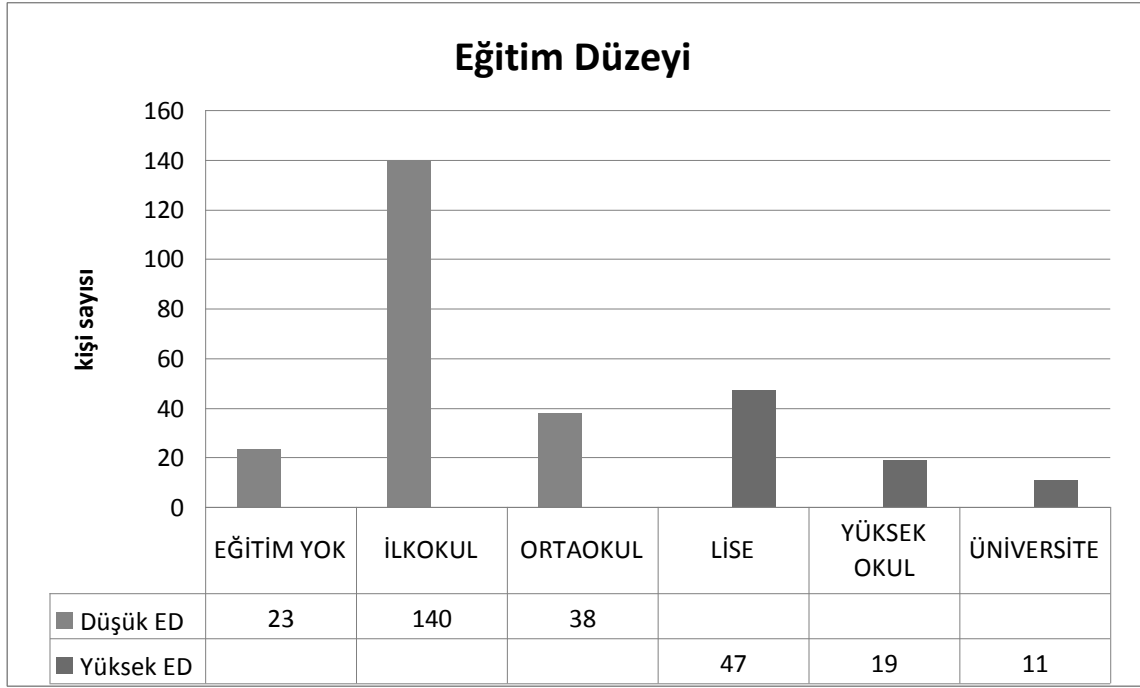
**Tablo 19: Hasta uyumsuzluğu ile ölüm ve rejeksiyon arasındaki ilişki**

	Rejeksiyon		p	Ölüm*		p
	Var (n=26)	Yok (n=252)		Var (n=23)	Yok (n=215)	
Hasta uyumsuzluğu	69.2(18)	67.9(171)	0.886	56.5(13)	79.5(171)	0.012
İlaç uyumsuzluğu	19.2(5)	12.7(32)	0.362	13.0(3)	15.3(33)	1.000
Vizit uyumsuzluğu	42.3(11)	41.7(105)	0.950	26.1(6)	50,2(108)	0.028
<24.ay vizit	15.4(4)	21.8(55)	0.444	17.4(4)	25.1(54)	0.412
>24.ay vizit	26.9(7)	19.8(50)	0.394	8.7(2)	25.1(54)	0.078
1 vizit kaybı	23.1(6)	26.6(67)	0.699	13.0(3)	32.1(69)	0.059
≥2 vizit kaybı	19.2(5)	15.1(38)	0.571	13.0(3)	18.1(39)	0.774
Yaşamuyumsuzluğu	50.0(13)	48.4(122)	0.877	36.4(8)	58.6(126)	0.029
Kilo alımı	42.3(11)	41.3(104)	0.919	30.4(7)	49.8(107)	0.078
Sigara devamı	7.7(2)	11.5(29)	0.750	4.3(1)	14.0(30)	0.327
Alkol devamı	3.8(1)	4.0(10)	1.000	4.5(1)	3.9(10)	0.465
İş akt.sınır.(%/n)	76.9(22)	56.3(140)	0.042	87.0(20)	57.7(124)	0.006

\* ölümler en az 100 gün yaşayıp ölen kişilerin verileridir

#### 4.5.1 Eğitim düzeyi:

Karaciğer nakil alıcılarında; okuma yazma bilmeyen 23 kişi (%8.3), ilkokul mezunu 140 kişi (%50.4), ortaokul mezunu 38 kişi (%13.7), lise mezunu 47 kişi (%16.9), meslek yüksek okulu 19 kişi (%6.8) ve üniversite mezunu 11 kişi (%4.0) olmak üzere 6 grup belirlendi. İlk 3 grup düşük , sonraki gruplar yüksek eğitim düzeyi olarak gruplandırıldı. Şekil 8' de bu gruplara göre hastaların dağılımı gösterilmiştir.



**Şekil 8: Hastaların eğitim düzeyi gruplarına göre dağılımı**

#### 4.5.2. Meslek durumu:

Mesleklere göre gruplandırma yapılmadan önce alıcıların meslekleri incelendi. Buna göre 55 (%19.8)' i ev hanımı, 56 (%20.1)' sı serbest meslek erbabı, 55 (%19.8)' i işçi, 16 (5.8)' sı memur, 14 (%5.0)'ü öğretmen, 26 (%9.4)' sı çiftçi, 8 (% 2.9)'i şoför, 6 (%2.2)' sı esnaf, 5 (%1.8)'i mühendis ve 35 (13.3)'i diğer meslek grubunda çalışanlar idi.

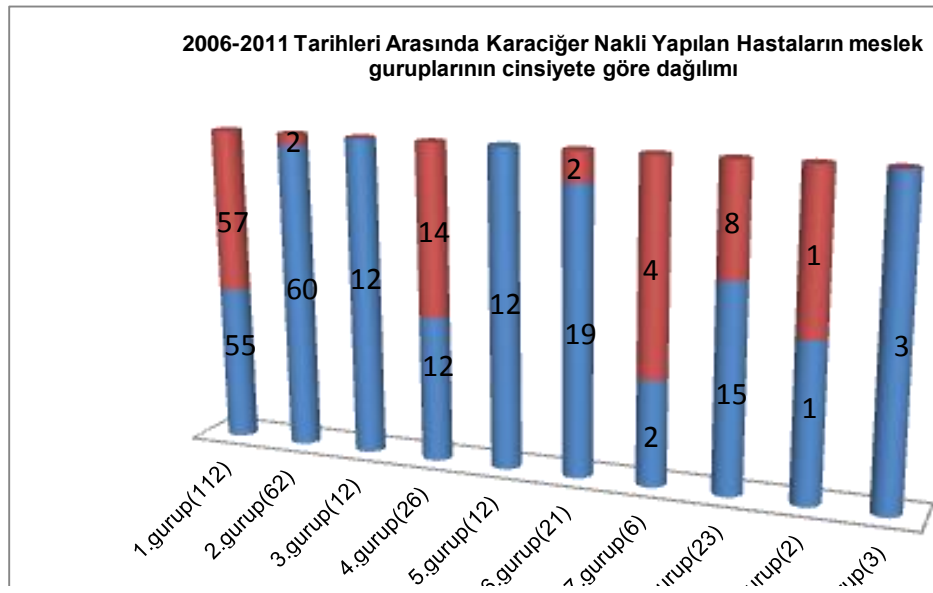
Tespit edilen meslekler daha sonra Türkiye İstatistik Kurumunun belirlediği meslek gruplarına göre tasnif edildi. İlk 5 grup düşük diğer gruplarda yüksek meslek düzeyi olarak değerlendirildi. Meslek düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.061$ ). Şekil 9 da meslek gruplarının cinsiyet göre dağılımı verilmiştir.

#### Türkiye İstatistik Kurumunun belirlediği meslek grupları:

- Nitelik gerektirmeyen işlerde çalışanlar ( $n=112$ , %40.3)
- Tesis makine operatörleri, montajcılar, araç kullananlar ve basit işçiler ( $n=62$ , %22.3)
- Zanaatkarlar ve ilgili işlerde çalışanlar(ustalık veya ek özelliği olan işçiler) ( $n=12$ , %4.3)



- Nitelikli tarım, ormancılık ve su ürünlerinde çalışanlar (n=26, %9.4)
- Hizmet ve satış elemanları (n=12, %4.3)
- Büro hizmetlerinde çalışan elemanlar (n=21, %7.6)
- Teknisyenler, teknikerler ve yardımcı profesyonel meslek grupları (n=6, %2.2)
- Profesyonel meslek grupları (n=23, %8.3)
- Yöneticiler (n=2, %0.7)
- Türk silahlı kuvvetleri çalışanları (n=3, %1.1)



**Şekil 9: Karaciğer nakli yapılan hastaların meslek guruplarının cinsiyet göre dağılımı**

Karaciğer nakli alıcılarının eğitim düzeyi ve meslek durumlarıyla ilişkili genel özellikleri, donör ve operasyon ait verileri ve *p* değerleri tablo 20' de gösterilmiştir. Yine karaciğer nakil alıcılarının izleminde, eğitim düzeyi ve meslek durumlarına göre greft ve hasta sağ kalımı, hasta uyumu ve gelişen komplikasyonlara ait veriler ve *p* değerleri de tablo 21 de gösterilmektedir.

**Tablo 20: Karaciğer nakli alıcılarındaki genel özellikler, donör özellikleri ve operasyon verileri**

	ED		p	MD		p
	Düşük (n=201)	Yüksek (n=77)		Düşük (n=211)	Yüksek (n=67)	
<b>Alıcı özellikleri</b>						
<b>Yaş (ort±SD)</b>	47.4±10.4	46.5±10.9	0.686	46.5±11.0	49.2±9.0	0.115
<b>Cinsiyet (%/n)</b>						
Erkek	65.7(132)	75.3(58)	0.122	65.4(138)	77.6(52)	0.061
Kadın	34.3(69)	24.7(19)		34.6(73)	22.4(15)	
<b>VKİ (ort±SD) (%/n)</b>	26.2±3.9	25.6±4.1	0.291	26.1±4.1	25.7±3.5	0.800
18.5-24.9	38.3(77)	45.5(35)		39.8(84)	41.8(28)	
25.0-29.9	46.8(94)	39.0(30)	0.477	45.5(96)	41.8(28)	0.858
≥ 30.0	14.9(30)	15.6(12)		14.7(31)	16.4(11)	
<b>Etiyoloji (%/n)</b>						
HBV	59.2(119)	33.8(26)	<0.001	57.3(121)	35.8(24)	0.002
HCV	12.4(25)	22.1(17)	0.045	11.4(24)	26.9(18)	0.002
Etilizm	7.0(14)	19.5(15)	0.002	7.6(16)	19.4(13)	0.006
Kriptojen	11.9(24)	9.1(7)	0.499	11.4(24)	10.4(7)	0.834
Diğer	11.9(24)	20.8(16)	0.060	14.7(31)	13.4(9)	0.798
<b>HSK (%/n)</b>	26.4(53)	20.8(16)	0.334	25.1(53)	23.9(16)	0.838
<b>MELD (ort±SD)</b>	15.6±6.4	15.5±6.0	0.794	15.8±6.6	14.8±5.5	0.212
<b>CHILD (%/n)</b>						
A	11.9(24)	13.0(10)		12.3(26)	11.9(8)	
B	48.3(97)	51.9(40)	0.768	47.4(100)	55.2(37)	0.504
C	39.8(80)	35.1(27)		40.3(85)	32.8(22)	
<b>UNOS (%/n)</b>						
1	4.5(9)	3.9(3)		5.2(11)	1.5(1)	
2-a	10.9(22)	14.3(11)	0.734	12.3(26)	10.4(7)	0.373
2b-3	84.6(170)	81.8(63)		82.5(174)	88.1(59)	
<b>Komorbiditeler (%/n)</b>	54.2(109)	63.6(49)	0.156	55.5(117)	61.2(41)	0.408
DM	19.4(39)	26.0(20)	0.230	20.9(44)	22.4(15)	0.789
HT	43.3(87)	40.3(31)	0.648	42.2(89)	43.3(29)	0.874
HL	5.0(10)	13.0(10)	0.021	5.2(11)	13.4(9)	0.240
SVO	1.0(2)	0(0)	0.381	0.9(2)	0(0)	0.487
KAH	4.5(9)	2.6(2)	0.733	4.3(9)	3.0(2)	0.640
Nefropati	6.0(12)	14.3(11)	0.024	7.6(16)	10.4(7)	0.458
İBH	1.5(3)	3.9(3)	0.218	2.4(5)	1.5(1)	1.000
romatolojik	3.0(6)	5.2(4)	0.471	3.3(7)	4.5(3)	0.708
KOAH	10.4(21)	13.0(10)	0.547	10.4(22)	13.4(9)	0.496
<b>Sigara (%/n)</b>	61.2(123)	62.3(48)	0.861	60.2(127)	65.7(44)	0.422
<b>Alkol (%/n)</b>	22.4(45)	37.7(29)	0.010	23.7(50)	35.8(24)	0.050
<b>Doğum yeri (%/n)</b>						
YSE	41.8(84)	58.4(45)	0.013	42.7(90)	58.2(39)	0.026
DSE	58.2(117)	41.6(32)		57.3(121)	41.8(28)	
<b>Yaşadığı yer (%/n)</b>						
YSE	60.2(121)	70.1(54)	0.125	60.2(127)	71.6(48)	0.091
DSE	39.8(80)	29.9(23)		39.8(84)	28.4(19)	
<b>Sosyalgüvence (%/n)</b>						
YSG	53.7(108)	85.7(66)	<0.001	54.0(114)	89.6(60)	<0.001
DSG	46.3(93)	14.3(11)		45.5(102)	3.7(2)	
<b>İmmünsüpresifler(%/n)</b>						
mikofenolat	39.3(79)	35.1(27)	0.515	37.9(80)	38.8(26)	0.896
takrolimus	46.8(94)	50.6(39)	0.562	46.4(98)	52.2(35)	0.408
siklo.neoral	35.8(72)	33.8(26)	0.748	35.1(74)	35.8(24)	0.911
everolimus	8.0(16)	9.1(7)	0.759	9.0(19)	6.0(4)	0.432
rapamisin	2.0(4)	3.9(3)	0.400	1.9(4)	4.5(3)	0.365

Donör özellik

<b>Yaş</b> (ort±SD)	33.6±13.4	34.8±13.3	0.472	33.9±13.4	34.2±13.5	0.885
<b>Cinsiyet</b> (%/n)						
Erkek	69.2(139)	70.1(54)	0.874	67.3(142)	76.1(51)	0.172
Kadın	30.8(62)	29.9(23)		32.7(69)	23.9(16)	
<b>Donör tipi</b> (%/n)						
Kadavra	44.3(89)	46.8(36)	0.711	44.5(94)	46.3(31)	0.805
Canlı	55.7(112)	53.2(41)		55.5(117)	53.7(36)	
<u>Transplantasyon</u>						
<b>Soğuk iskemi</b> (h) (ort±SD)	4.07±3.60	3.90±3.42	0.925	4.09±3.60	3.75±3.36	0.983
<b>Operasyon süresi</b> (h) (ort±SD)	7.05±2.36	6.83±2.34	0.429	6.98±2.35	7.02±2.32	0.812

**Tablo 21: Karaciğer nakil alıcılarında eğitim düzeyi ve meslek durumu ile hasta ve greft sağ kalımı, hasta uyumu ve komplikasyonları arasındaki ilişki ait veriler**

	ED			MD		
	Düşük (n=201)	Yüksek (n=77)	p	Düşük (n=211)	Yüksek (n=67)	p
Greft yetm.(%/n)						
Klinik	18.9(38)	20.8(16)	0.724	19.9(42)	17.9(12)	0.719
Patolojik	3.0(6)	6.5(5)	0.180	3.8(8)	4.5(3)	0.730
Klinikopatolojik	8.5(17)	11.7(9)	0.408	8.5(18)	11.9(8)	0.404
Ölüm(%/n)	22.4(45)	23.4(18)	0.860	23.7(50)	19.4(13)	0.465
>100gün ölen	9.0(18)	6.5(5)	0.505	9.5(20)	4.5(3)	0.195
Ölümleneni(%/n)						
Enfeksiyon	10.0(20)	7.8(6)	0.580	10.0(21)	7.5(5)	0.542
Kardiyak	7.0(14)	5.2(4)	0.787	7.6(16)	3.0(2)	0.258
Solunum	2.5(5)	3.9(3)	0.689	2.8(6)	3.0(2)	1.000
Diğer	3.0(6)	6.5(5)	0.184	3.3(7)	6.0(4)	0.332
Hastauyumsuz(%/n)	70.6(142)	61.0(47)	0.124	70.1(148)	61.2(41)	0.171
ilaç	15.9(32)	6.5(5)	0.038	15.2(32)	7.5(5)	0.106
vizit	44.8(90)	33.8(26)	0.096	45.0(95)	31.3(21)	0.048
<24ay	22.9(46)	16.9(13)	0.273	21.8(46)	19.4(13)	0.676
>24ay	21.9(44)	16.9(13)	0.355	23.2(49)	11.9(8)	0.046
1vizit	27.9(56)	22.1(17)	0.327	26.1(55)	26.9(18)	0.897
≥2vizit	16.9(34)	11.7(9)	0.281	19.0(40)	4.5(3)	0.004
yaşam	49.3(99)	46.8(36)	0.709	47.9(101)	50.7(34)	0.681
kilo	41.8(84)	40.3(31)	0.817	40.8(86)	43.3(29)	0.715
sigara	11.4(23)	10.4(8)	0.803	11.4(24)	10.4(7)	0.834
alkol	3.0(6)	6.5(5)	0.184	2.8(6)	7.5(5)	0.091
Komplikasyon (%/n)	87.1(175)	87.0(67)	0.991	85.8(181)	91.0(61)	0.264
Cerrahi	16.9(34)	18.2(14)	0.803	16.6(35)	19.4(13)	0.595
Metabolik	58.2(117)	62.3(48)	0.531	57.3(121)	65.7(44)	0.227
Nörolojik	18.9(38)	23.4(18)	0.406	19.4(41)	22.4(15)	0.599
Kardiyak	24.9(50)	24.7(19)	0.972	26.1(55)	20.9(14)	0.393
Enfeksiyon	64.7(130)	59.7(46)	0.445	64.0(135)	61.2(41)	0.680
Neoplazi	7.5(15)	9.1(7)	0.653	7.1(15)	9.0(6)	0.618
Diğer	64.7(130)	58.4(45)	0.335	64.5(136)	58.2(39)	0.356
Vasküler	21.4(43)	22.1(17)	0.901	22.7(48)	17.9(12)	0.402
GİS	57.7(116)	53.2(41)	0.502	58.3(123)	50.7(34)	0.278
Romatoloji	5.0(10)	6.5(5)	0.566	5.7(12)	4.5(3)	1.000
Biliyer	20.4(41)	18.2(14)	0.678	19.4(41)	20.9(14)	0.793
İnsizyonelherni(%/n)	10.0(20)	7.8(6)	0.580	10.0(21)	7.5(5)	0.542
İş akt.sınır.(%/n)	60.7(122)	51.9(40)	0.186	59.2(125)	55.2(37)	0.448
Takipsüresi (gün/ay) (ort±SD)	42.5±25.8(ay) 1275.3±775.1(gün)	45.2±26.9(ay) 1357.0±808.0(gün)	0.369 0.372	42.7±26.3(ay) 1281.7±790.5(gün)	44.9±25.5(ay) 1348.9±765.6(gün)	0.525 0.525
Primer(%/n) hastalıklıknüksü	10.0(20)	18.2(14)	0.061	10.4(22)	17.9(12)	0.103
Nakil sonrası(%/n) seroloji(+) devam	12.4(25)	18.2(14)	0.217	12.1(27)	22.2(12)	0.053
İmmünsup(%/n). etkisiz/yanetki	10.4(21)	13.0(10)	0.547	10.4(22)	13.4(9)	0.496
Reperfüzyon send.	8.0(16)	3.9(3)	0.229	7.6(16)	4.5(3)	0.579
Prezervasyon hasarı	3.5(7)	2.6(2)	1.000	3.8(8)	1.5(1)	0.692

#### 4.5.3. Kişilerin sosyoekonomik düzeyi:

Sosyoekonomik düzey (SED); eğitim durumu ve meslek grubu verilerinden hesaplanan Hollingshead İndeksi(HI) kullanılarak belirlendi.

Buna göre Hollingshead indeksi; <21: 183 kişi (%65.8), 21-34: 33 kişi (%11.9), 34-48: 27 kişi (%9.7) ve ≥ 48: 35 kişi (%12.6) olarak dört kategoriye ayrıldı. İlk 2 grup düşük SED; son iki grup yüksek SED olarak belirlendi. Hollingshead indeksi ile belirlenen sosyoekonomik düzey ile alıcıya ait olan diğer faktörler arasındaki ilişki tablo 22' de gösterilmiştir. Ayrıca yine SED ile greft ve hasta sağ kalımı, hasta uyumu ve gelişen komplikasyonlara ait veriler arasındaki ilişki tablo 23'de belirtilmiştir. SED ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamakla beraber (p=0.152), Hollingshead index'i ile belirlenen 4 alt grupla cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.001).

**Tablo 22: Sosyoekonomik düzey ile alıcı, donör ve operasyona ait özelliklerin karşılaştırılması**

	<u>SED</u>		
	DÜŞÜK (n=216)	YÜKSEK (n=62)	p
<u>Alıcı özellikleri</u>			
<b>Yaş</b> (ort±SD)	46.5±11.0(18-66)	49.6±8.7(30-64)	0.050
<b>Cinsiyet</b> (%/n)			
Erkek	66.2(143)	75.8(47)	0.151
Kadın	33.8(73)	24.2(15)	
<b>VKİ</b> (ort±SD) (%/n)	26.1±4.1(16-40)	25.8±3.5(17-33)	0.882
18.5-24.9	40.3(87)	40.3(25)	
25.0-29.9	44.9(97)	43.5(27)	0.963
≥ 30.0	14.8(32)	16.1(10)	
<b>Etiyoloji</b> (%/n)			
HBV	56.9(123)	35.5(22)	0.003
HCV	11.6(25)	27.4(17)	0.002
Etilizm	8.3(18)	17.7(11)	0.033
Kriptojen	11.1(24)	11.3(7)	0.968
Diğer	14.4(31)	14.5(9)	0.974
<b>HSK</b> (%/n)	24.5(53)	25.3(18)	0.838
<b>MELD</b> (ort±SD)	15.8±6.6(2-41)	14.8±5.4(6-34)	0.227
<b>CHİLD</b> (%/n)			
A	12.0(26)	12.9(8)	
B	47.7(103)	54.8(34)	0.513
C	40.3(87)	32.3(20)	
<b>UNOS</b> (%/n)			
1	5.1(11)	1.6(1)	
2-a	12.0(26)	11.3(7)	0.478
2b-3	82.9(173)	87.1(54)	

<b>Komorbiditeler</b> (%/n)	55.1(119)	62.9(39)	0.274
DM	20.4(44)	24.2(15)	0.516
HT	42.1(91)	43.5(27)	0.842
HL	5.1(11)	14.5(9)	0.022
Diğer	16.7(36)	21.0(13)	0.433
KOAH	10.2(22)	14.5(9)	0.340
<b>Sigara</b> (%/n)	60.6(131)	64.5(40)	<0.001
<b>Alkol</b> (%/n)	24.1(52)	35.5(22)	0.073
<b>Doğum yeri</b> (%/n)			
YSE	42.1(91)	61.3(38)	0.008
DSE	57.9(125)	38.7(24)	
<b>Yaşadığı yer</b> (%/n)			
YSE	59.7(129)	74.2(46)	0.038
DSE	40.3(87)	25.8(16)	
<b>Sosyalgüvence</b> (%/n)			
YSG	53.2(115)	95.2(59)	<0.001
DSG	46.8(101)	4.8(3)	
<b>İmmünsüpresifler</b> (%/n)			
mikofenolat	37.5(81)	40.3(25)	0.687
takrolimus	46.8(101)	51.6(32)	0.500
siklo.neoral	35.2(76)	35.5(22)	0.965
everolimus	8.8(19)	6.5(4)	0.555
rapamisin	1.9(4)	4.8(3)	0.187
<u>Donör özellik</u>			
<b>Yaş</b> (ort±SD)	34.0±13.4(12-78)	34.0±13.4(12-78)	0.996
<b>Cinsiyet</b> (%/n)			
Erkek	67.6(146)	75.8(47)	0.216
Kadın	32.4(70)	24.2(15)	
<b>Donör tipi</b> (%/n)			
Kadavra	44.4(96)	46.8(29)	0.745
Canlı	55.6(120)	53.2(33)	
<u>Transplantasyon</u>			
<b>Soğuk iskemi</b> (h) (ort±SD)	244.0±217.0(32-960)	234.3±200.7(35-720)	0.837
<b>Operasyon süresi</b> (h) (ort±SD)	418.7±140.9(140-960)	423.3±141.4(180-780)	0.763

**Tablo 23: Karaciğer nakil alıcılarında SED ile hasta ve greft sağ kalımı, hasta uyumu ve komplikasyonları arasındaki ilişkiye ait veriler**

	<u>SED</u>		
	DÜŞÜK (n=216)	YÜKSEK (n=62)	p
Greft yetm.(%/n)			
Klinik	19.4(42)	19.4(12)	0.987
Patolojik	3.7(8)	4.8(3)	0.713
Klinikopatolojik	9.3(20)	14.5(9)	0.233
Ölüm(%/n)	23.6(51)	19.4(12)	0.480
>100gün ölen	9.3(20)	4.8(3)	0.265
Ölümnedeni(%/n)			
Enfeksiyon	10.2(22)	6.5(4)	0.373
Kardiyak	7.4(16)	3.2(6)	0.380
Solunum	2.8(6)	3.2(2)	1.000
Diğer	3.2(7)	6.5(4)	0.271
Komplikasyon(%/n)	85.6(185)	91.9(57)	0.194
Cerrahi	17.1(37)	17.7(11)	0.910
Metabolik	57.4(124)	66.1(41)	0.218
Nörolojik	19.0(41)	24.2(15)	0.367
Kardiyak	25.9(56)	21.0(13)	0.426
Enfeksiyon	63.4(137)	62.9(39)	0.940
Neoplazi	6.9(15)	9.7(6)	0.470
Diğer	64.8(140)	56.5(35)	0.229
Vasküler	22.2(48)	19.4(12)	0.629
GİS	58.3(126)	50.0(31)	0.243
Romatoloji	6.0(13)	3.2(2)	0.534
Biliyer	19.0(41)	22.6(14)	0.531
İnsizyonelherni(%/n)	9.7(21)	8.1(5)	0.693
İş akt.sınır.(%/n)	60.2(130)	51.6(32)	0.228
Takipsüresi (gün/ay) (ort±SD)	1283.7±788.4(0-2679) 42.7±26.2(0-89.3)	1347.5±771.6(0-2552) 44.9±25.7(0-85.1)	0.569 0.571
Primer(%/n) hastalıklıknüksü	10.2(22)	19.4(12)	0.052
Nakil sonrası(%/n) seroloji(+) devam	12.0(26)	21.0(13)	0.074
İmmüsup(%/n). etkisiz/yanetki	10.6(23)	12.9(8)	0.619
Reperfüzyon send.	7.4(16)	4.8(3)	0.581
Prezervasyon hasarı	3.7(8)	1.6(1)	0.689

#### 4.6.Rejeksiyon:

Hastaların %19.4'ünde (n=54) sadece klinik olarak rejeksiyon gelişirken, %4.0'ünde (n=11) patolojik rejeksiyon ve %9.3'de (n=26) ise klinikopatolojik rejeksiyon saptandı. Rejekte olanların %50'si (n=13) erkek, %50'si (n=13) ise kadın idi. Klinikopatolojik rejeksiyon gelişme süresi median 186.5 (1-1198 gün) idi. Erkeklerde rejeksiyon gelişme süresinin median değeri 191 gün iken kadınlardaki median değer 120 gün idi. Etiyolojik nedenlerden Etilizimi olan hastalarda en geç rejeksiyon ortaya çıkarken (695 ±174 gün), kriptojenik karaciğer yetmezliğine bağlı nakil olanlarda en erken rejeksiyon ortaya çıktığı görüldü (9.0 gün). Etiyolojik faktörler arasındaki bu fark anlamlı olarak bulundu (p=0.019). Rejeksiyonun ortaya çıkış süresi soğuk iskemi zamanı uzun (>540 dakika) olanlarda erken ortaya çıkarken (34.0 gün), soğuk iskemi zamanı kısa olanlarda (<210 dakika) geç ortaya çıktığı saptandı (553.5±103 gün). Soğuk iskemi açısından bu fark anlamlı olarak bulundu (p=0.001). Rejeksiyon gelişen hastalarda yaşın median değeri 49 (26-61) idi. Rejeksiyon gelişen hastaların %55.2(n=16) 'sinde VKİ 25 ile 29.9 arasındaydı. (Tablo 24).

**Tablo 24: Rejeksiyon ile anlamlı ilişkisi olan veriler**

	REJEKSİYON		p	OR	t
	Var	Yok			
<b>Etiyolojik "diğer" nedenler</b>	%34.5(10)	%12.0(30)	0.003	3.8	40(%14.4)
<b>Prezervasyon hasarı</b>	%10.3(3)	%2.4(6)	0.022	4.6	9(%3.2)
<b>Sindirim yolu komplikasyon</b>	%79.3(43)	%53.8(134)	0.009	3.2	157(%56.5)
<b>Viral hepatit nüksü</b>	%30.8(8)	%10.3(26)	0.043	3.8	34(%12.2)
<b>İş aktivitesinde azalma</b>	%75.9(22)	%56.2(140)	0.042	2.4	162(%58.3)
<b>Cinsiyet Kadın</b>	%50.0(13)	%29.8(75)	0.035	2.3	88(%31.7)



#### 4.7.Ölüm:

Nakil sonrası izlemde hastaların %22.7'si (n=63) öldü. Ölümünün %63.4'ü (n=40) ilk 100 gün içerisinde olup, bunların %75' nin (n=30) ise ilk ayda geliştiği saptandı. Ölenlerin %74.6' sını (n=47) erkek, %25.4'ü (n=16) ise kadın hastalardı. Ölenlerin median takip süresi 1.1 (0-72 ay) ve 32 (0-2163 gün) olarak saptandı. Takip süresi içerisinde ilk 1 yıllık izlemde en yüksek ölüm oranı 2007 yılında 55 karaciğer naklinin %21.8' sinde (n=12) saptandı. Yıllara göre ölüm oranında ise anlamlı fark saptanmadı (p=0.364). Ölenlerin yaşlarının median değeri 51 (21-64 yaş), ölmeyenlerin 48 (18-66) olup aralarındaki fark anlamlı olarak saptandı (p=0.003).

Karaciğer yetmezlik sebeplerinin ölüme olan ilişkisi değerlendirildiğinde; ölenlerin %23.8' nin (n=15) HCV' ye bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle nakil yapıldığı tespit edilirken, yaşayanlarda bu oran %12.6 (n=27) oranında daha düşük saptandı (p=0.028; OR: 2.1 (1.0-4.4)). Delta hepatitinde ise bu ilişki tam tersi olarak; ölümlerin %12.7'sinde (n=8) Delta hepatiti görülürken, yaşayanlarda %26.5 (n=57) oranında daha yüksek olduğu tespit edildi. (p=0.023; OR: 0.4 (0.1-0.8)).

Ölenlerin % 71.4' ünde (n=45) komorbid hastalık saptandı (p=0.008; OR: 2.2 (1.2-4.1)). Komorbid hastalıklardan nefropati ile ölüm arasında anlamlı ilişki saptandı (ölenlerin %14.3'ü (n=9), ölmeyenlerin %6.5'i (14); p=0.049, OR: 2.2 (0.9-5.8)).

Ölüm ile eğitim (p=0.860), meslek (p=0.465) ve SED (p=480) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. En yüksek ölüm oranı %28.9 (n=11) ile ortaokul mezunlarında görülürken, en düşük ölüm oranı %8.7 (n=2) ile okuma yazma bilmeyenlerde saptandı. Meslek açısından ise ölüm oranı %66.7 (n=2) ile en yüksek Türk silahlı kuvvetleri çalışanlarında iken, ikinci sırada ise araç kullanan ve vasıfsız işçilerde %22.6 (n=14) tespit edildi. Yönetici grubunda hiç ölüm saptanmadı.

Ölenlerde en sık kullanılan immünsüpresif Siklosporin (%47.6 (n=30)) idi (p=0.019; OR: 1.9 (1.1-3.4)). Takrolimus kullanımı ölenlerde (%20.6 (n=13)) daha düşük oranda saptandı (p<0.001; OR: 0.2 (0.1-0.4)).

Prezervasyon hasarı olanlarda ölüm %7.9 (n=5) oranı ile daha yüksek oranda saptandı (p=0.031; OR: 4.5 (1.1-17.4)).

En sık ölüm nedeninin enfeksiyonlar olduğu görüldü (ölümlerin %41.2'si (n=26)). Kardiyak nedenler %28.6, solunum yetmezliğine bağlı ölümler ise % 12.4 oranındaydı.

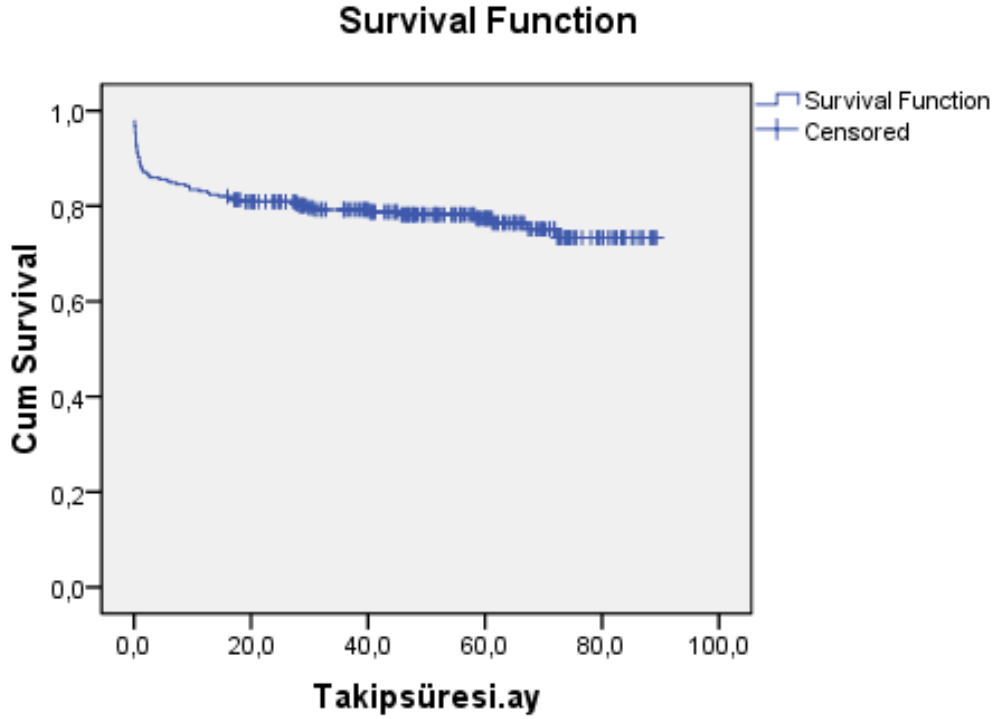
Ölümlerle anlamlı ilişkisi saptanan komplikasyonlar tablo 25' de gösterilmiştir. Pulmoner enfeksiyon grubunda, en yüksek oranda ölüme yol açan pnömoni tipi fungal pnömoni (%83.0(n=5)) idi.

**Tablo 25: Ölümle anlamlı ilişki saptanan komplikasyonlar**

	ÖLÜM		p	OR	t
	VAR	YOK			
<b>CERRAHİ</b>	%41.3(26)	%25.6(55)	0.016	2.0 CI (1.1-3.6)	81(%29.1)
Vasküler	%15.9(10)	%3.3(7)	0.001	5.6 CI (2.0-15.4)	17(%6.1)
<b>METABOLİK</b>	%95.2(60)	%48.8(105)	<0.001	20.9 CI (6.3-68.8)	165(%59.4)
BFT-elektrolit	%88.9(56)	%33.0(71)	<0.001	16.2 CI (7.0-37.4)	127(%45.7)
HL	%0(0)	%10.2(22)	0.006		22(%7.9)
<b>NÖROLOJİK</b>	%33.3(21)	%16.3(35)	0.003	2.5 CI (1.3-4.8)	56(%20.1)
<b>KARDİYAK</b>	%76.2(48)	%9.8(21)	<0.001	29 CI (14.1-61.5)	69(%24.8)
<b>ENFEKSİYON</b>	%79.4(50)	%57.7(124)	0.002	2.8 CI (1.4-5.5)	174(%62.6)
Pulmoner Enf	%69.8(44)	%26.5(57)	<0.001	6.4 CI (3.4-11)	101(%36.3)
Kan D. Enf	%47.6(30)	%5.1(11)	<0.001	16.8 CI (7.7-36.8)	41(%14.7)
Enterekok	%12.7(8)	%1.4(3)	<0.001	10.2 CI (2.6-40)	11(%4.0)
Acinetobacter	%19.0(12)	%0(0)	<0.001		12(%4.3)
Klebsiella	%6.3(4)	%0.5(1)	0.011	14 CI (1.5-132)	5(%1.8)
Pseudomonas	%6.3(4)	%0(0)	0.002		4(%1.4)
<b>VASKÜLER</b>	%44.4(28)	%14.9(32)	<0.001	4.5 CI (2.4-8.5)	60(%21.6)
Arter	%31.7(20)	%5.1(11)	<0.001	8.6 CI (3.8-19.3)	31(%11.2)
<b>ROMATOLOJİK</b>	%0(0)	%7(15)	0.027		15(%5.4)
<b>GİS yolları</b>	%73.0(46)	%51.6(111)	0.003	2.5 CI (1.3-4.7)	157(%56.5)

#### 4.8. Sağ kalım analizleri

Karaciğer nakli yapılanların Kaplan-Meier sağ kalım analizine göre; ortalama beklenen sağ kalım süresi 70.3 ay (66.1-74.4 ay) ve sağ kalım oranının ise % 77.3 olduğu tespit edildi (şekil 10). 6 aylık sağ kalım oranı %85.3, ölen 41 kişi; 1 yıllık sağ kalım oranı %83.1, ölen 47 kişi; 2 yıllık sağ kalım oranı %80.9 ölen 53 kişi olarak saptandı.



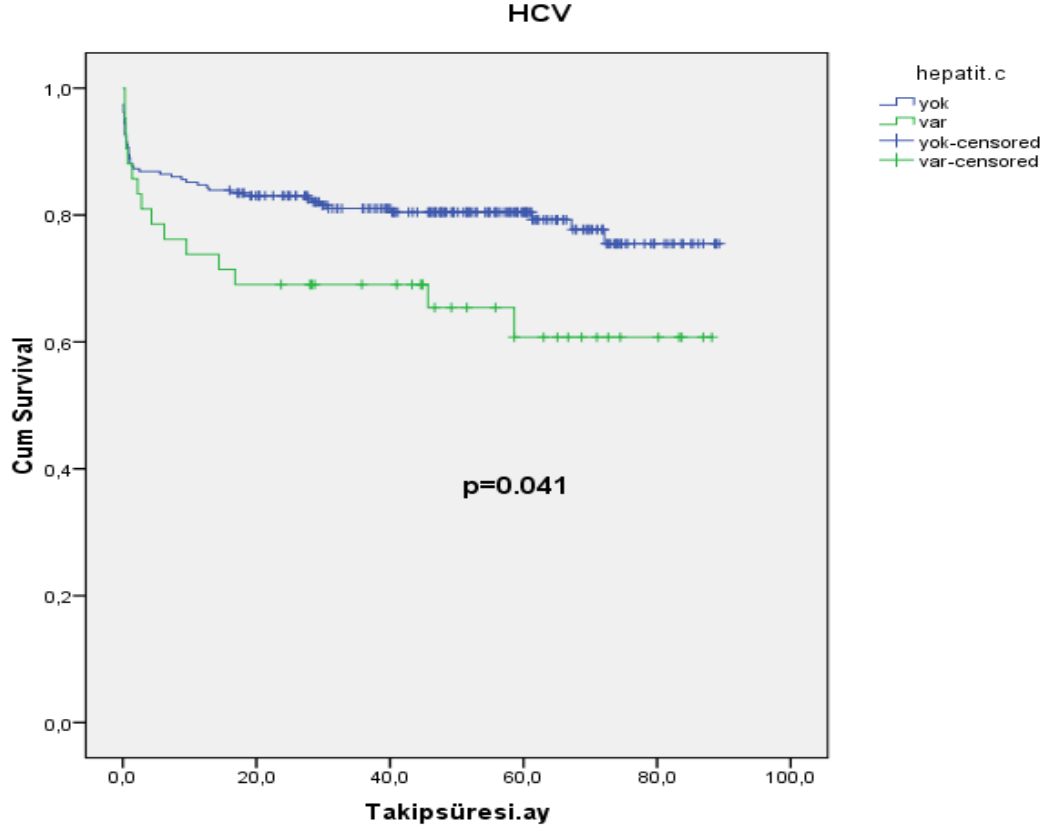
**Şekil 10: Sağ kalım eğrisi**

Beklenen sağ kalım süresi erkeklerde 68.5 ay; sağ kalım oranı ise %75.3 idi. Kadınlarda sağ kalım süresi 73.7 ay ve sağ kalım oranı %81.8 olduğu ve bu açılardan cinsiyete göre anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p=0.251$ ). İleri yaşta beklenen sağ kalım süresi anlamlı olarak daha düşük idi ( $p=0.003$ ). VKİ  $\geq 30$  olanlarda beklenen sağ kalım süresinin ve oranın diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0.208$ ). ( VKİ  $\geq 30$  ölen 5 kişinin ortalama beklenen sağ kalım süresi 78.6 ay; sağ kalım oranı %88.1).

Komorbid hastalıkların sağ kalım ile olan ilişkisinde ise komorbid hastalığı olmayanların beklenen sağ kalım süresi ve oranın komorbid hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Komorbid hastalığı olmayanlarda 76.5 ay ve %85 sağ kalım oranı;  $p=0.011$ ). Nefropatisi olanlarda anlamlı olarak beklenen sağ kalım süresinin ve oranın daha kısa olduğu tespit edildi. Nefropatisi olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranı 56.7 ay ve %60.9 ( $p=0.049$ ).

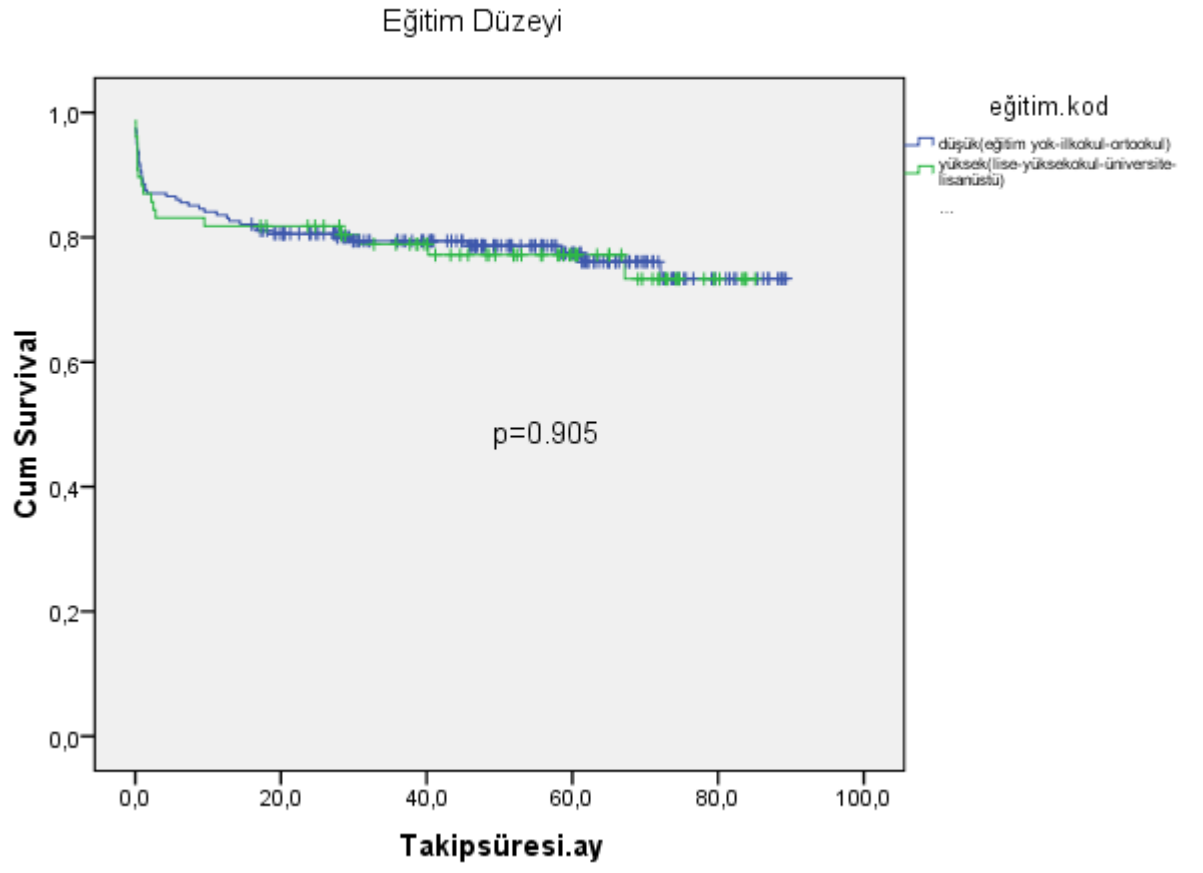
Karaciğer yetmezlik sebeplerinin sağ kalım ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde; HCV' ye bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle nakil yapılan hastaların beklenen sağ kalım süresi ve oranın anlamlı olarak daha kısa olduğu saptandı (59.3 ay ve %64.3;

p=0.041). Delta hepatitine bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle nakil olan hastalarda ise beklenen sağ kalım süresi ve oranın anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı (75.9 ay; %87.7 sağ kalım oranı; p=0.023). Şekil 11' de HCV' nin survey üzerine olan etkisi kaplan-meier tablosunda gösterilmiştir.

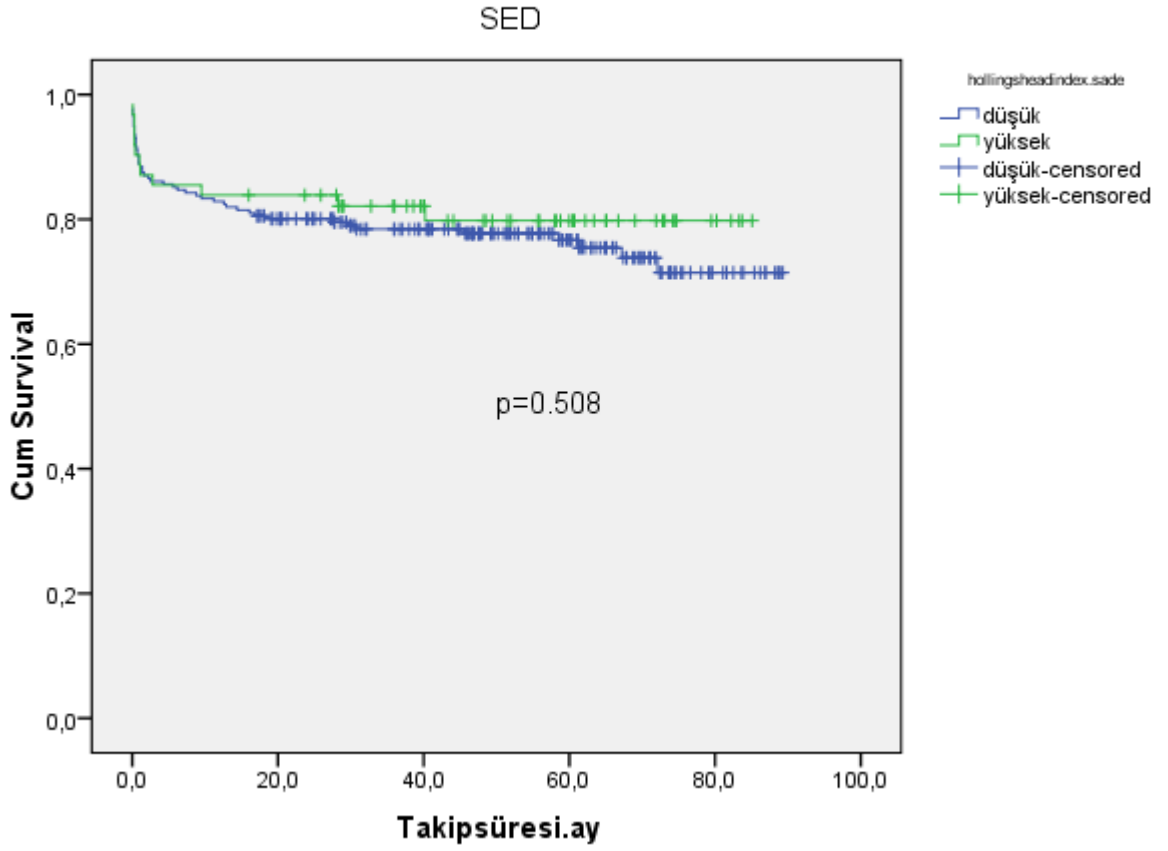


Şekil 11: HCV survey ile olan ilişkisi

Eğitim düzeyi, meslek durumu, doğduğu ve yaşadığu yerin gelişmişlik düzeyi ve SED'e yönelik yapılan sağ kalım analizlerinde ise anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 12 ve 13).



Şekil 12: Eğitim düzeyine göre sağ kalım eğrisi



**Şekil 13: SED göre sağ kalım eğrisi**

İmmünsüpresif ilaç kullanımına göre sağ kalım analizi yapıldı. Siklosporin kullanan gruptaki beklenen sağ kalım süresi ve oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı (63.2 ay; %69.4 sağ kalım oranı;  $p=0.015$ ). Takrolimus kullanan grupta ise sağ kalım süresi ve oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (80.8 ay; %90.2 sağ kalım oranı;  $p<0.001$ ).

Prezervasyon hasarı olanlarda anlamlı olarak daha kısa sağ kalım süresi ve oranı olduğu tespit edildi (28.4 ay; %44 sağ kalım oranı;  $p=0.006$ ).

Cerrahi komplikasyonu olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranının anlamlı olarak daha az olduğu saptandı (59.1 ay; %67.9 sağ kalım oranı;  $p=0.011$ ). Cerrahi komplikasyon alt tiplerinden vasküler cerrahi komplikasyonu olanlarda sağ kalım süresi ve oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı (38.4 ay ve %41.2 ;  $p<0.001$ ).

Metabolik komplikasyonu olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı (58.1 ay; %63.6;  $p<0.001$ ). Metabolik komplikasyonlardan böbrek fonksiyon ve elektrolit (BFT-e) bozukluğu olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı (51.4 ay ve %55.9;  $p<0.001$ ). Hiperlipidemi gelişen 22 hastada ise hiç ölüm gözlemlenmedi. Sağ kalım oranı (%100) anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.012$ ).

Nörolojik komplikasyonu olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (56.2 ay; %62.5;  $p=0.002$ ).

Kardiyak komplikasyonu olanlarda sağ kalım süresi ve oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (32.4 ay; %30.4;  $p<0.001$ ).

Enfeksiyon komplikasyonu olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranın anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (63.1 ay; %71.3;  $p=0.001$ ). Pulmoner komplikasyonu olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (50.6 ay; %56.4;  $p<0.001$ ). Pulmoner enfeksiyonlarda en düşük sağ kalım oranı fungal pnömonide olduğu tespit edildi (%16.7 sağ kalım oranı). Kan dolaşımı enfeksiyonu olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (22.3 ay; %26.8;  $p<0.001$ ). Kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerinden *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, miks etkenler ve *Candida glabrata*, *C. albicans* ve *C. tropicalis* üremesi olanların tamamında ölüm gözlenirken, *Escherichia coli* ve *Streptococcus agalactia* üremesi olanlarda hiç ölüm saptanmadı. *Enterococcus* üreyenlerde sağ kalım oranı %42.9 iken *Klebsiella*' da ise %25 sağ kalım oranı saptandı. Kan dolaşımı etkenleri arasında sağ kalıma yönelik yapılan analizin sonucunda anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Vasküler komplikasyonu olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranın anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (49.3 ay; %53.3;  $p<0.001$ ). Arter komplikasyonu olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranın anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (32.6 ay; %35.5 ; $p<0.001$ ). Vasküler arter komplikasyonlarının alt grupları arasında sağ kalım analizi yapıldığında ise; beklenen sağ kalım süresi ve oranın arteriyel tromboz komplikasyonunda 37.1 ay ve %40 olduğu, arteriyel darlık veya yetmezlik komplikasyonunda 50.2 ay ve %66.7 olduğu ve hemoraji komplikasyonunda ise 9.4 ve %10 olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

Romatolojik komplikasyon ile yapılan sağ kalım analizinde; romatolojik komplikasyonu olan 15 vakada hiç ölüm gözlenmedi (sağ kalım oranı %100;  $p=0.039$ )

Gastrointesitinal sistem (GİS) yollarına yönelik sağ kalım analizinde ise; GİS yollarına yönelik komplikasyonu olanların beklenen sağ kalım süresi ve oranın anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (64.1 ay; %70.7 ; p=0.002).



## 5. TARTIŞMA:

Gelişen cerrahi teknikler, operasyon sonrası bakım ve yeni immünsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle karaciğer nakli, son dönem karaciğer hastaları için en etkili tedavi yöntemi haline gelmiştir. Karaciğer nakli, çok sayıda hastanın sağ kalım sürelerini uzatması yanında greft veya hasta sağ kalımını etkileyen bir çok faktör nedeniyle uzun dönem yakın takip ve bakım gerektirmektedir (1).

Günümüzde, hemen hemen tüm ülkelerde artan karaciğer yetmezlikli hasta sayısını karşılayacak oranda kadavradan organ bulunamamaktadır. Ülkemiz kadavradan organ temininde ne yazık ki son sıralardadır (7). Mevcut şartlar altında hasta seçimi, nakil zamanlaması ve nakil sonrası hasta takibi efektif bir organ dağıtımının planlaması için hayati önem taşır (62).

Hasta uyumu başarılı bir nakil için önemli bir konu olarak gösterilmiştir (63). Hasta uyumsuzluğu rejeksiyon ve greft kaybının önemli nedenlerinden birisidir (31). Hastaların eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumu nakil başvurusunun gecikmesi, nakil sonrası hasta yönetimindeki zorluklar ve medikal tedaviye uyumsuzlukla ilişkilendirilmiştir (31).

Yoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eğitimin sonuçlar üzerine marjinal bir etkisi olduğu saptanmış. Çalışmadaki hastalardan lise mezunu olanların sağ kalımının üniversite mezunu olanlarla göre daha düşük olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmada özel sigortası olanları devlet sigortası olanlara göre surveylerinin daha iyi olduğu tespit edilirken ayrıca sağ kalımı etkileyen SED ve diğer faktörler dışlandığında Afrika kökenli Amerikalıların beyaz Amerikalılara göre 5 yıllık sağ kalımının daha düşük olduğu saptanmıştır (31).

Karaciğer nakli sonrası organ alıcılarında beslenmenin ve genel durumun iyileşmesi sonucu kilo artışı ve obezite sık görülebilen sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezite karaciğer transplantasyonu sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir (64). Literatürde nakil sonrası obezite ile ilişkili mortalitenin arttığına dair yayınlar olmakla beraber mortalite üzerine önemli bir katkısının olmadığını belirten çalışmalar da bildirilmiştir (40, 41, 42). Çalışmamızda komplikasyonu olanlarda da VKİ anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.007$ ). Ayrıca VKİ yüksek olanlarda hasta uyumunun daha az olduğu ( $p=0.022$ ) ve bu durumun yaşam stili uyumsuzluğundaki kilo kontrolünün sağlanamamasına bağlı ortaya çıktığı saptandı ( $p<0.001$ ). yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi yüksek olanlarda yaşam stili uyumsuzluğu (özellikle diyet uyumsuzluğu) daha fazla bulundu ( $p=0.001$ ).

Çalışmamızda nakil sonrası ölenlerin % 28' i komorbidi olan, % 15.0' i ise komorbid hastalığı olmayan hastalardı (p=0.008). Komorbid hastalıkların sağ kalım ile olan ilişkisinde ise komorbid hastalığı olmayanların beklenen sağ kalım süresi ve oranın komorbid hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Komorbid hastalığı olmayanlarda 76.5 ay ve %85 sağ kalım oranı; p=0.011). Nefropatisi olanlarda anlamlı olarak beklenen sağ kalım süresinin ve oranın daha kısa olduğu tespit edildi. Nefropatisi olanlarda beklenen sağ kalım süresi ve oranı 56.7 ay ve %60.9 (p=0.049). Wasilewicz ve arkadaşlarının karaciğer nakil hastalarında nakil sonrası dönemde komorbidlerin survey üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında ise 169 hastanın 23' ü (%14) ilk 1 ay içinde kaybedilmiş. 51 hastada en az bir komorbid hastalık mevcut olduğu ancak yaşayan ve ölen hastalar arasında komorbidite varlığının survey üzerine etkisi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiş (65).

Çalışmamızda nakil öncesi dönemde hastaların alkol ve sigara kullanımı incelendiğinde, sigara kullananlarda HSK daha yüksek oranda saptandı (kullananların %29.8 (n=51); p=0.015, OR: 2.1 (1.1-3.8) ). İlginç olarak alkol kullananlarda ise HSK ile anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.351). Literatürde alkole bağlı gelişen dekompanze sirozda yıllık HSK insidansı % 2' nin üzerinde olduğu ve viral hepatitlerden sonra HSK gelişiminin önemli bir nedeni olduğu belirtilmiştir (66). Alkol ve sigara kullanımının sosyoekonomik ve kültürel düzey ile olan ilişkisi incelendiğinde ise eğitim düzeyi yüksek olanlarda 2.7 (1.5-4.7) kat, meslek durumu yüksek olanlarda 2.3 (1.2-4.0) kat ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda ise 2.1(1.1-3.7) kat alkol kullanımı fazla olduğu tespit edilirken, sigara kullanmada anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca alkol kullanan hasta oranı gelişmişlik düzeyi yüksek olan yerlerde doğanlarda ve yaşayanlarda daha yüksek saptandı (p=0.037). Birleşik devletlerde yapılan incelemede de yasa dışı madde kullanımının tersine eğitim durumu arttıkça alkol kullanım oranı arttığı, çalışmamıza benzer şekilde üniversite düzeyinde eğitim alanların %70'i, lise ve altı eğitim alanların ise %40'ı alkol kullandığını saptamışlardır. Ayrıca sosyoekonomik düzey ile olan ilişkisinde ise; alkol ile ilişkili problemlere her sosyal sınıfta rastlandığı, yine de ABD'de alkol kullananların %5' den azı stereotipik olarak sosyoekonomik düzeyini düşüren alkolikler olduğu ve İleri akademik dereceleri olanlar ve üst sosyoekonomik sınıfa ait kişilerde bu bozukluklar özellikle daha fazla olduğu belirtilmiştir (67). Bununla birlikte çalışmamızda sigara ve alkol kullanımının nakil hastaları üzerine olan diğer bir önemli etkisi ise iş aktivitesinde azalma ve yaşam stili uyumsuzluğu

idi. Sigara kullananların iş aktivitesinde 2.3 (1.4-3.7) kat azalma saptanırken (p=0.001), alkol kullanan hastalarda ise 1.7 (1.9-2.9) kat iş aktivitesinde azalma saptandı (p=0.049). Nakil öncesi alkol kullanan hastaların % 57.6 (n=49)' sını da nakil sonrası yaşam stili uyumsuzluğu anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.044; OR:1.6 (1.0-2.8)). Çalışmadaki izlem süresince karaciğer nakil hastaların nakil öncesi sigara veya alkol kullanmış olması hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkisi gösterilememiş olsa da, yaşam stili uyumsuzluğu, HSK gelişimi ve iş aktivitesinde sınırlama yapması nedeniyle bu alışkanlıkları olduğu bilinen hastaların takibinin daha dikkatli yapılması gerekmektedir. Ayrıca daha uzun süreli ve daha fazla vaka örnekli çalışmalar yapıldığında sigara ve alkol kullanımının hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkisi ortaya konulabilir.

Hastaların doğdukları ve yaşadıkları yerlerin gelişmişlik düzeyiyle paralellik gösteren sosyoekonomik düzey çalışmamız da benzer olarak ilişkili saptandı (sırasıyla p=0.008, p=0.038). Ülkemizdeki mevcut göç problemini gösterir ölçüde gelişmişlik düzeyi düşük olan (seviye 4-5) yerlerde doğanlarının tamamının gelişmişlik düzeyi iyi olan yerlerde yaşadığı saptandı. Bu göç sorunları neticesinde özellikle büyük şehirlerde yaşayan kişilerin geldikleri bölgelerin sosyokültürel özellikleri devam ettirmesi nedeniyle kişilerin yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi tek başına kişilerin sosyoekonomik düzeyini yansıtmamaktadır. Bunu destekler şekilde çalışmamızda nakil önceliği belirlemek amacı ile kullanılan UNOS, doğduğu yerin gelişmişlik düzeyi düşük olan hastalarda yüksek bulunurken (p=0.005), yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi ile herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu açıdan yaşadıkları yerlerin tek başına sosyodemografik özelliklerde incelenmesinin yeterli olmayacağı, doğdukları yerlerinde araştırılması gerektiği düşünüldü. Bilindiği üzere UNOS skorunda kişilerin veya yaşam yerlerinin sosyoekonomik durumunu gösteren herhangi bir parametre bulunmamaktadır. Yoo ve arkadaşları karaciğer nakil alıcılarında yaptıkları çalışmada Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayan hastalarının posta kodundan buldukları yerin gelir durumuna göre sınıflara ayırmışlar ve buna göre yaptıkları survey analizlerinde bu durumun hasta sağ kalımı üzerine etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (31).

Yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi ile anlamlı ilişki saptanan diğer veriler değerlendirildiğinde; doğduğu ve yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi ile HBV görülme sıklığı arasında ters orantı olduğu, gelişmişlik düzeyi düşük olan yerlerde doğan ve yaşayanlarda yüksek yerlere göre HBV nin daha sık olduğu saptandı (p=0.001). Türk karaciğer araştırmaları derneği TÜRKHEP 2010 çalışma verilerine göre de

kırsal kesimde yaşıyor olmak, Türkiye'nin Güneydoğu bölgesinde yaşıyor olmak ve az eğitim almış olmanın Hepatit B enfeksiyonu taşıyıcılığı açısından risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (68).

Doğduğu yerin gelişmişlik düzeyi düşük olanlarda HSK daha yüksek oranda saptandı ( $p=0.026$ ). Bu durumun hepatit B nin bu bölgelerde daha sık olması ve vertikal geçiş oranının yüksek olması sebebi ile erken yaşlarda başlayan ve böylece hastada uzun süredir varolan kronik hepatit B' ye bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamıza göre gelişmişlik düzeyi yüksek olan yerlerde yaşayanlarda komorbid hastalıkların daha sık görüldüğü saptandı ( $p=0.032$ ). Gelişmişlik düzeyi yüksek olan yerlerde yaşayanların hastaneye ulaşmaları daha kolay ve tanı olanakları daha iyi olduğu için komorbidite tanısı almış olan daha fazla hasta olduğu düşünüldü. Ayrıca yüksek sağlık güvencesi kategorisinde olan hastalarda da komorbid hastalık görülme oranı yüksek saptandı ( $p=0.042$ ). Bu hastalarda en sık komorbid hastalık HT iken gelişmişlik düzeyi ile orantılı ilişki bulunan tanı ise hiperlipidemi idi ( $p=0.034$ ).

Gelişmişlik düzeyi yüksek olan yerlerde yaşayan karaciğer nakil hastalarında kadaverik donör daha çok kullanılırken, düşük gelişmişlik düzeyi olan yerlerde yaşayanlarda ise canlı donörün daha çok kullanıldığı saptadı ( $p=0.005$ ). Bu durum gelişmişlik düzeyi yüksek olan yerlerde daha fazla organ bağıışı olduğunu göstermektedir.

Yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi düşük olanlarda ilk 2 yıl içinde görülen vize uyumsuzluğu oranı daha yüksek saptandı ( $p=0.030$ ). Çalışmamızda bunun en sık nedeni nakil merkezine uzaklık ve kötü ekonomik durum olarak saptandı ( $n=33/48$ ). Bu sonucumuzla benzer şekilde karaciğer nakil alıcılarında yapılan bir çalışmada hasta uyumsuzluğu ile düşük SED belirgin ilişkili saptanmış ( $p=0.025$ ) (69).

Ülkemizde sağlık sigortası büyük oranda devlet güvencesindedir. Çalışmamızda izlediğimiz 278 hastanın 266' sının (% 95.7) sağlık sigortası devlet tarafından karşılanmakta idi. Yüksek sağlık sigortası kategorisindeki hastaların % 81.2' si erkek, % 18.4' ü kadın hastalardı. Kadın hastalarda düşük olan bu oranın sebebi kadın hastaların % 60.4'ünün yeşil kartlı veya yakının sağlık güvencesi üzerinden sağlık hizmeti alıyor olmasına bağlandı.

Sağlık güvencesinin varlığı hasta uyumunu da etkilemektedir. Çalışmamızda sağlık güvencesi düşük kategorisinde olan hastalarda vize uyumsuzluğunun daha fazla olduğu saptandı ( $p=0.031$ ). Yoo ve arkadaşlarının ABD' de karaciğer nakil alıcılarında yaptıkları çalışmalarında sağlık sigortası ülkedeki mevcut olan sisteme

göre 5 ayrılmış ve survey üzerine etkisi incelenmiş. Hastaların özel sağlık sigortası olması surveylerini anlamlı olarak anlamlı olarak saptanmış ( $p<0.001$ ) (31). Çalışmamızda sağlık güvencesi düzeyinin surveye direkt etkisi saptanmamış olsa da ziyaret uyumsuzluğu, sosyoekonomik düzey ve doğdukları yerin gelişmişlik düzeyiyle olan anlamlı ilişki nedeniyle hastaların takibinde bu faktöründe akılda tutulması önemlidir. Ayrıca hastaların daha uzun süreli takibinde veya daha fazla vakanın alındığı çalışmalarda surveye de etkisi gösterilebilir.

Çalışmamızdaki 255 hasta (%91.8) çeşitli nedenlerle gelişen karaciğer sirozu nedeniyle nakil yapıldı. Bu hastaların 80'i (%28.8) HBV' ye bağlı karaciğer yetmezliği hastasıydı. Bu etiyolojik nedenlerden HCV' ye bağlı karaciğer yetmezliği olan hastalar anlamlı olarak daha ileri yaşta oldukları saptanırken ( $p<0.001$ ) , Delta hepatitine bağlı karaciğer yetmezliğinin diğer nedenlere göre daha erken yaşta ortaya çıktığı saptandı ( $p<0.001$ ). Etiyolojik nedenlerin survey üzerine etkisi incelendiğinde HCV' ye bağlı karaciğer nakli olanlardaki 12 aylık yaşam beklentisi HCV olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanırken (%73.8 vs %84.7;  $p=0.041$ ), Delta hepatitine bağlı karaciğer nakli olanlardaki 12 aylık yaşam beklentisi ise anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%93.8 vs %79.8;  $p=0.023$ ). Gambato ve arkadaşlarını yaptığı donör ve alıcı verilerinin sonuçlar üzerine etkisi başlıklı prospektif çalışmalarında; karaciğer yetmezliği nedenlerinin hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkilerini incelemişler. Yukarıda bahsettiğimiz çalışmamızdaki verilere benzer olarak HCV 'nin ileri yaşta görüldüğü ( $p<0.001$ ) yaşam beklentisini belirgin olarak azalttığı ( $p=0.040$ ) belirtilmiş, fakat Delta hepatitiyle ilgili herhangi bir sonuç bildirilmemiştir. İtalya' da yapılan bu çalışmada ayrıca HSK yönelik incelemede yapılmış. Karaciğer nakli yapılan hastaların %34' ünde (185) HSK olduğu ve bu çalışmada HSK ile birliktelik gösteren en fazla etiyolojik hastalığın HCV olduğu (%40) saptanmış. Sağ kalım ile HSK arasında anlamlı ilişki saptanmamış. Median MELD değeri (16) tümörü olmayanlarda daha yüksek saptanırken, HSK olan vakalarda beklenildiği gibi median MELD değeri (12) daha düşük saptanmış ( $p=0.030$ ) (70). Çalışmamızda HSK' nin MELD ve survey ile olan ilişkisi açısından yapılan analizde oldukça benzer sonuçlar elde edildi. Kümülatif sağ kalım üzerine HSK varlığının herhangi bir etkisi saptanmazken, ilginç olarak median MELD değeri için aynı oranlar tespit edildi (HSK olanlarda median MELD 12, olmayanlarda 16). Ayrıca çalışmamızda bu prognostik skorlama sistemlerinden MELD' in dışında Child skorunun da HSK ile ilişkisini saptadık (Child A' da hastaların %67.6' sında HSK(+);  $p<0.001$ ). Bizim çalışmamızda Gambato ve arkadaşlarının çalışmalarından

farklı olarak HSK ile en fazla oranda birliktelik gösteren etiyolojik hastalığın HBV olduğu (69 HSK vakasının %50.7' si (n=35) HBV ile birlikte) ve bu ilişkinin anlamlı olarak HBV' ye bağlı HSK gelişimini 3.7 kat (2.1-6.6) artırdığı saptandı (p<0.001). HSK' nin hepatitlerle olan bu ilişkisindeki farklılığın, kronik HCV enfeksiyonun özellikle batı toplumlarında HBV' ye karşı yürütülen düzenli aşı programları nedeni ile kronik hepatit, karaciğer yetmezliği, hepatoselüler kanser gelişimi ve karaciğer nakli gerektiren hastalarda en sık saptanan etken haline gelmesi nedeniyle ortaya çıkmış olabilir (71).

Çalışmamızda karaciğer nakli olan 69 HSK' li hastanın %95.7' sinde (n=66) komplikasyon geliştiği, HSK varlığının komplikasyon gelişimini anlamlı olarak 2.9 kat artırdığı saptandı (p=0.041). Anlamlı ilişki saptanan komplikasyonların nörolojik (OR: 1.9 CI:1.0-3.6; p=0.035), kardiyak (OR: 2.1 CI:1.1-3.8; p=0.011) ve sindirim sistemine (OR:2.0 CI:1.1-3.7; p=0.011) ait komplikasyonlar olduğu tespit edildi. Literatürde Yong Lei ve arkadaşlarının yaptığı; HSK' li hastaların karaciğer nakli ve rezeksiyon tedavilerinin karşılaştırdıkları çalışmada; HSK' si olup nakil yapılan 102 hastadan 31' inde, komplikasyonun derecesini de bildirdikleri, 10 tane komplikasyon saptamışlar. Bu komplikasyonlar; safra kaçağı, intrabdominal kanama, yara yeri enfeksiyonu, plevral efüzyon, solunum yetmezliği, illeus, hepatik arter trombozu, subfrenik abse, karaciğer yetmezliği ve rejeksiyon olarak belirlenmiş (72).

Donör yaşının median değeri 32 (12-78 yaş) olduğu saptandı, hasta ve greft sağ kalımı ve donör yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İspanya' da yapılan ve donör yaşlarının hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada da, 60 yaş üzeri donörler alınmış olup, yaşlı donör olmasına rağmen hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkisi olmadığı görülmüş (73). Çalışmamızda 2006 ile 2011 yılları arasında yapılan toplam nakillerin donör tipine göre alıcıların 1 yıllık yaşam oranlarında fark saptanmadı (kadavrada %78.4 ( n=98), canlı donörde %76.4 (n=117)). Canlı ve kadavra donörün hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise hasta sağ kalımı açısından fark saptanmazken, canlı vericili nakillerde greft sağ kalımının anlamlı olarak daha kısa olduğu bulunduğu belirtilmiş (25).

Çalışmamızda hastaların %88.5'inde (n=246) en az bir komplikasyon gelişti. En sık görülen komplikasyon metabolik komplikasyon %59.4 (n=165) olurken, metabolik komplikasyonlardan da en çok görüleni %76.6 (n=127) böbrek fonksiyon testi (BFT) ve elektrolit bozukluğuydu. Çalışmalarda karaciğer nakli sonrası akut böbrek yetmezliği oranları % 40-70 arasında bildirilmiştir (74).

Merkezimizde en sık kullanılan immunsupresif kombinasyonu siklosporin+ mikofenolat mofetil şeklinde iken Loeches ve arkadaşlarının çalışmalarında ise takrolimus+ mikofenolat mofetil şeklinde verilmiş (75). Çalışmamızda tek başına en çok kullanılan ilaç Takrolimus (% 35.3 (n=98) idi. Hastaların %11.5'si (n=32) ilaç yan etki veya etkisizliği nedeniyle ilaç veya doz değişikliği yapıldığı saptandı. Sık kullanılan iki ilaç olan siklosporin ve takrolimusun en sık yan etkisi nefrotoksisitedir (76) ve çalışmamızda da bu sonuçla paralel olarak immunsupresiflere bağlı en sık yan etkinin böbrek fonksiyon ve elektrolit bozukluğu (% 5.4 (n=15)) olduğu saptandı. Rejeksiyon ile yapılan karşılaştırmalarda siklosporin kullanan hastaların %15.3'de (n=15) kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla rejeksiyon görüldüğü saptandı (p=0.050; OR:2.1(1.0-4.6). Ayrıca ölen hastalarda siklosporin kullanımı daha fazla idi (p=0.019).

Nakil sonrası primer hastalık nüksü ülkemizde en sık Hepatit B' ye bağlı iken, Amerika ve Avrupa' da Hepatit C ye bağlıdır (6). Çalışmamızda ise beklenenin aksine primer hastalık nüksünün en sık Hepatit C' ye bağlı olduğu saptandı (n=20/26 %76.9'u). Bu durum, nakil sonrası artık tüm hepatit B' li hastalara immunglobulin verilebilmesi ve lamivudin direncine karşı yeni anti virallerin kullanılabilirliğine bağlandı.

Çalışmamızda 190 hastada ilaç, ziyaret ve yaşam stili uyumsuzluklarından en az biri olduğu saptandı. en fazla yaşam stili uyumsuzluğu (135/190; % 48.6) saptandı. Bu 190 hastanın 162' sinde (%58.3) ise iş aktivitesinde azalma vardı. Kilo alımı en fazla görülen yaşam stili uyumsuzluk tipiydi.

Hasta uyumunun greft ve hasta sağ kalımı üzerine anlamlı herhangi bir etkisi saptanmadı. Fakat eğitim düzeyi, meslek durumu ve SED gibi parametrelerde düşüklüğün hasta uyumu ile ilişkili olduğu saptandı. Eğitim düzeyi düşük olanlarda ilaç uyumsuzluğu daha fazla (p=0.038); meslek durumu düşük olanlarda ziyaret uyumsuzluğu daha fazla (p=0.048) ve SED düşük olanlarda da ziyaret uyumsuzluğu daha fazla saptandı (p=0.045). Bu nedenle hasta seçimi ve takibinde bu faktörler de göz önüne alınarak daha fazla hasta sayılı ve daha uzun takip süreli çalışmalar yapılırsa, hasta ve greft sağ kalımı üzerine olan etkileri de gösterilebilir.

278 hastamızın 201' i düşük eğitim seviyesi grubundaydı. En fazla görülen eğitim düzeyi nakil hastalarının 140' ını (%50.4) oluşturan ilk okul mezunlarıydı. En düşük oranda saptanılan eğitim düzeyi ise nakil hastalarının %4' ünü (n=11) oluşturan üniversite mezunlarıydı.

Çalışmamızdaki hastaların eğitim düzeyi ile HBV bağlı karaciğer yetmezliği arasında anlamlı ilişki saptandı. Eğitim düzeyi düşük olan grubun daha yüksek oranda HBV olduğu tespit edildi (119/201, %59.2;  $p<0.001$ ). Eğitim düzeyi ile HBV hakkındaki farkındalık düzeyi ve aşılama oranları arasında anlamlı ilişki saptanan çalışmalar mevcuttur. Adana'daki lise öğrencilerinin farkındalığını araştıran bir çalışmada 2352 öğrenci çalışmaya alınmış sonuç olarak Hepatit B farkındalığı ile yaş, sınıf, ana-baba eğitim durumu, aile geliri arasında anlamlı ilişki olduğu ancak lise öğrencilerinin ne bilgi düzeyleri ne de aşılama oranları istenen düzeyde olmadığı saptanmış (77). Üniversite öğrencilerinde yapılan diğer bir çalışmada ise hepatiti b aşısı yönünden öğrenciler arasında Hepatit B aşısı ile aşılama oranının beklenenden düşük olduğu ve değişkenlik gösterdiği görülmüş. Bu çalışmada, öğrenciler arasında özellikle aşılama oranlarının oldukça düşük olduğu (%39.5); yarıdan fazla öğrencinin de ihmal, bilgisizlik, aşıdan korkma gibi nedenlerle Hepatit B aşısı yaptırmadıkları saptanmış (78).

HCV ve etilizim ile eğitim durumu arasındaki ilişkide ise HBV ile olan ilişkiye göre tam tersi bir sonuç bulundu. Eğitim düzeyi yüksek olanlarda olmayanlara göre HCV oranı daha yüksek saptandı (17/77, %22.1;  $p=0.045$ ). Etilizimde de benzer şekilde yüksek eğitim düzeyi olanlarda daha yüksek oran bulundu (15/77, %19.5;  $p=0.002$ ). Çalışmamızdaki HCV' nin daha yüksek eğitim düzeyinde görülme sebebi; A.B.D. ve Avusturya gibi gelişmiş ülkelerde pik prevalansı 30-49 yaş arasında olup, HCV' nin en önemli risk faktörü olan intravenöz (IV) ilaç kullanımının bu bölgelerde çok sık kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ülkemiz başta olmak üzere Japonya ve Güney Avrupa gibi bölgelerde yaşayanlarda ise IV ilaç kullanımı çok sık rastlanan bir sorun olmaması nedeniyle daha çok yaşlı nüfusta HCV saptanmaktadır (79). Çalışmamızda da önceden bahsettiğimiz gibi HCV anlamlı olarak daha ileri yaşta görülmesi göreceli olarak daha yüksek eğitim seviyesinde olan kişilerde bu hastalığın saptanmasına neden olmuş olabilir. Danimarka' da yapılan bir çalışmada ise eğitim düzeyi düşük olan %60.7' si HCV ile enfekteyken eğitim düzeyi yüksek olanlarda bu oran %39.3 olarak saptanmış (80). Bu sonuç batı toplumunda HCV' nin daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve bu durumun IV ilaç kullanımını erken yaşlarda başlanmasıyla açıklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 13 farklı mesleği olup bu meslekler Türk İstatistik Kurumunun yaptığı Türkiye' deki meslek gruplarının sınıflamasına göre 10 ayrı meslek grubuna ayrıldı. Bu sınıflamaya göre en fazla hasta sayısı nitelik gerektirmeyen işlerde çalışan meslek grubunda tespit edildi (112/278, %40.3).



Hastaların %75.8'i (n=211) düşük meslek düzeyi grubunda olduğu saptandı. Tıpkı eğitim düzeyinde olduğu gibi meslek durumun da benzer olarak düşük meslek sınıfı olan hastaların %57.3'ünde (n=121) HBV olduğu saptanırken (p=0.002), meslek durumu yüksek olanlarda HCV (18/67, %26.9; p=0.002) ve etilizim (13/67,%19.4; p=0.006) daha yüksek oranda saptandı. Meslek durumu yükseldikçe gelişmiş toplumdaki etiyolojik faktörlerin görülme oranlarına benzer sonuçların görülmesi, kişilerin bulunduğu toplumun özelliklerinin meslek durumuna yansıdığını göstermektedir. Literatürdeki nakil hastalarındaki çalışmalar meslek gruplarıyla yapılanlardan ziyade sosyoekonomik durumun ağırlıklı göstergesi olması nedeniyle karaciğer naklin sosyoekonomik düzey ile olan ilişkisi üzerine idi. Bizim çalışmamızda da hastalardaki sosyoekonomik düzeyin belirlenmesi Hollingshead indeks adı verilen hesaplama sistemiyle belirlendi. Bu indekste meslek durumu sosyoekonomik düzeyi belirlenmesinde katsayısı yüksek olan parametreydi. SED ile yaptığımız analizde beklenildiği gibi eğitim düzeyi ve meslek durumu ile yapılan analiz sonuçlarına paralellik gösterdi. Hastaların %22.3'ü (n=62) düşük SED, %77.7'si (n=216) yüksek SED idi. SED yüksek olan grubun ya ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı (49.6±8.7, p=0.050). Etiyolojik hastalılardan HBV düşük SED' de daha yüksek oranda görülürken (123/216,%56.9; p=0.003), HCV (17/62.%27.4; p=0.002) ve etilizim (11/62 %17.7; p=0.033) yüksek SED' de daha yüksek oranda saptandı. Doğduğu-yaşadığı yerin gelişmişlik düzeyi ve sağlık güvencesi ile SED arasında beklenildiği üzere . Sigara ile SED arasındaki ilişkide ise SED' i yüksek olan grupta daha yüksek oranda sigara içildiği saptandı (40/62, %64.5; p<0.001).

Çalışmamızda SED ile hasta uyumu, primer hastalık nüksü, ilaç yan etki ve etkisizliği, komplikasyon, rejeksiyon ve ölüm gibi hasta ve greft sağlığını etkileyen faktörler arasında anlamlı herhangi bir ilişki saptanmadı. Literatürde SED' in hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkisi olduğuna yönelik çalışmalar olduğu gibi, etkisiz olduğunu gösteren çalışmada mevcut. John Hopkins Üniversitesinden Yoo ve arkadaşlarını sosyoekonomik durumun karaciğer nakil sonuçlarına etkisine yönelik 276 hastanın değerlendirildiği çalışmada, çalışmamızda da kullandığımız şekliyle Hollingshead indeksini kullanarak sosyoekonomik düzey belirlenmiş. Bu çalışmada Hollingshead indeksiyle belirlenen 4 grup ile hasta ve greft sağ kalımı karşılaştırılmış ve SED' in hasta ve greft sağ kalımı üzerine etkisiz olduğu tespit edilmiş (sırasıyla p=0.860 ve p=0.790) (56). Gruttadauria ve arkadaşlarının İtalya' da yaptığı karaciğer nakil hastalarında SED' in hasta ve greft sağ kalımına etkisine yönelik çalışmada

ise 221 hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalarda SED ve eğitim düzeyinin hasta sağ kalımı üzerine etkili olduğu saptanmış. Yapılan analiz sonucunda yüksek eğitim düzeyi karaciğer nakil sonrası ölümleri 0.6 kat azaltırken, yüksek SED ise 0.1 kat azalttığı ve Kaplan-Meier sağ kalım analizine göre eğitim ve SED ile olan bu ilişkinin anlamlı olduğu saptanmış (sırasıyla  $p=0.44$  ve  $p=0.19$ ) (62). Bu iki çalışmayı da kısıtlayan faktörler mevcuttur. İlk çalışma için Belirlenen Hollingshead indeksindeki gruplar rastgele quartiller şeklinde belirlenmiş olup gerçek toplum özelliklerini yansıtmayabilir. Ayrıca yine ilk çalışmada yeterli hasta sayısı ve süresi olmaması da çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. İkinci çalışmada ise SED' in gruplandırılması uygun olamamıştır. Bu çalışmada SED' i sadece meslek özelliklerine göre gruplandırılmış, bu meslek özellikleri ise gerçek toplum yansıtacak yeterli ölçekte belirlenmemiştir. Meslek grupları; işi olmayan, ev hanımı, vasıflı-vasıfsız işçi ve yönetici şeklinde gruplandırılmış buna göre düşük ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Yine bu çalışmadaki hasta sayısı ve izlem süresi yeterli düzeyde olmayabilir.

Çalışmamızda karaciğer nakil hastalarında görülen rejeksiyon oranı % 9.3 (26/278) olarak saptandı. Literatürde karaciğer nakli sonrası akut rejeksiyon oranları % 25-30 olarak verilmiştir (9). Rejeksiyon ile anlamlı ilişkisi olan hasta verileri yukarıda tartışılmıştı bunların dışında rejeksiyon gelişinceye kadar geçen süre ile ilişkili olan faktörler ve rejeksiyon gelişiminde etkili olan diğer parametreler incelendi. Etiyolojik hastalıklar arasında rejeksiyon ortaya çıkma süresi en geç etilimiz, en erken de kriptojenik karaciğer yetmezliğine bağlı nakil yapılan hastalarda olduğu saptandı. Soğuk iskemi süresinin rejeksiyon ortaya çıkma süresiyle ters orantılı olduğu, soğuk iskemi zamanı ne kadar uzarsa rejeksiyon ortaya çıkma süresinin de o kadar erken olduğu saptandı. Yapılan bir çalışmada soğuk iskemi süresinin hepatic arter trombozu için riski artırarak rejeksiyona neden olduğu saptanmıştır (81).

Diğer rejeksiyon ile ilişkili faktörler ise; etiyolojik diğer nedenler, prezervasyon hasarı, sindirim yolu komplikasyonları, viral hepatit nüksü ve iş aktivitesinde azalma olarak saptandı. Etiyolojik diğer nedenlere bağlı karaciğer yetmezliği sonucunda nakil yapılanlarda 3.8 kat rejeksiyon gelişme olasılığını arttığı saptandı ( $p=0.003$ ). Karaciğer nakli yapılan hastalarda kronik rejeksiyon için risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada diğer etiyolojik nedenlere bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle nakil yapılan hastalarda viral hepatit grubuna göre rejeksiyon daha yüksek oranda saptanmış (82).

Prezervasyon hasarının ciddiyetine paralel olarak greftin rejeksiyon oranı artar. Howard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prezervasyon hasarı ile akut hücrel rejeksiyon arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (83). Bu bulgu altında iyileşmenin yavaş seyrettiği veya tam klinik iyileşmenin elde edilemediği olgularda olası akut rejeksiyon ihtimaline karşı karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Çalışmamızda prezervasyon hasarı da rejeksiyon gelişme olasılığını 4.6 kat artırırken ( $p=0.022$ ), sindirim yolu komplikasyonu olanlarda ise 3.2 kat arttırdığı tespit edildi ( $p=0.009$ ). Nakil sonrası viral hepatiti nüksü olanlarda rejeksiyon gelişme olasılığının 3.8 kat arttığı ( $p=0.043$ ), en yüksek rejeksiyon görülme oranı ise HBV nüksü görülen vakalarda olduğu saptandı. HBV reenfeksiyonu genellikle transplantasyon sonrası ilk 6 ayda gelişmektedir. Reenfeksiyona ait klinik bulgular yorgunluk, iştahsızlık, sarılık, hafif derede yükselmiş karaciğer fonksiyon testlerinden rejeksiyon ve karaciğer yetmezliğine kadar değişen komplikasyonları içermektedir (84). Bunun yanında böbrek ve karaciğer nakli sonrası gelişen reenfeksiyon veya de novo enfeksiyonların tedavisinde de lamivudine oldukça etkili bulunmuş ve rejeksiyona neden olmadığı gösterilmiştir (85).

İş aktivitesinde azalmanın da rejeksiyon olanlarda olmayanlara göre 2.4 kat artığı saptandı ( $p=0.042$ ). Bu durum rejeksiyona bağlı gelişen klinik ve laboratuvar bulguları nedeniyle sık poliklinik başvurusu ve hastane yatışına sebep olması nedeniyle kişilerin iş aktivitesinde azalmaya neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda mortalite oranı %22.7 ( $n=63$ ) olarak saptandı. Ölümün en fazla ilk 1 ayda (%42.4) görüldüğü saptanırken en yüksek ölüm oranı 2007 yılında %21.8 ( $n=12$ ) olarak tespit edildi. 2006 ile 2011 yılları arasında yapılan toplam nakillerin donör tipine göre 1 yıllık yaşam oranları; kadavrada %78.4 ( $n=98$ ), canlı donörde %76.4 ( $n=117$ ) olarak saptandı. A.B.D.' de beklenen total sağ kalım oranı 2012 yılındaki verilere göre %90' a yaklaşmaktadır (86). Ülkemizde ise 2012 yılı itibariyle toplamda yapılan 1001 hastanın %73.5' i ( $n=736$ ) canlı nakil olup mortalite oranı %15.7 iken, %26.4' ü ( $n=265$ ) kadavradan nakil olup mortalite oranı %19.2 olarak saptanmış. 2012 yılı itibariyle Türkiye genelinde genel nakil başarı oranı %83 iken, canlı donörde başarı oranı %84, kadaverik donörde ise %81 olarak saptanmış (87). Weber ve ark. A.B.D.' de yaptıkları bir çalışmada nakil öncesi ve sonrası nefropatinin varlığı ciddi mortalite ve morbidite ile ilgili olduğu tespit edilmiş. Nakil öncesi nefropatinin değerlendirilmesinin önemli olduğu, çünkü nakil öncesi ciddi bir böbrek yetmezliği tespit edilmesi durumunda, tedarik edilmesi oldukça güç olan, böbrek ve karaciğer naklinin birlikte yapılması gerekeceği bildirmişlerdir. Nakil

öncesi sadece kreatinin düzeyine bakılarak böbrek yetmezliğini değerlendirilmesinin doğru olmayacağı, özellikle bu dönemde mortalitesi yüksek bir sorun olan hepatorenal sendrom açısından değerlendirilmenin mortalitenin önlenmesi açısından önemli olduğunu belirtilmiş (88). Çalışmamızda da hastaların %8.3' ünün (n=23) nefropatisinin olduğu ve bu hastaların %73.9' unda (n=17) nakil sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu ve elektrolit dengesizliği gelişme oranını 3.9 kat arttırdığı saptandı (p=0.005). Nakil öncesi nefropatinin varlığının mortalite gelişime olasılığını 2.2 kat arttırdığı tespit edildi (p=0.049).

Karaciğer nakli sonrası gelişen nefropati komplikasyonu neredeyse kural gibidir. Bunun en önemli nedeni immünsüpresif olarak kullanılan siklosporin veya takrolimus toksisitesidir. Anhepatik dönemde oluşan böbrek iskemisi, hipotansiyon, diğer nefrotoksik ilaçlar böbrek yetmezliği gelişimine neden olabilirler. Bazı hallerde diyaliz gerektirecek kadar ciddi böbrek yetmezliği gelişebilir. Gelişecek ciddi böbrek hasarı sağ kalımı olumsuz etkileyen faktörlerdendir (6). Nakil sonrası gelişen nefropati komplikasyonunun mortalite gelişme olasılığını 16.7 kat arttırdığı saptanırken (p<0.001), takrolimus veya siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleriyle birlikte steroid kullanan hastalarda nefropati gelişme oranının en yüksek olduğu saptandı.

Pittsburgh Üniversitesinin 2000 yılında yayımlanan 4000 hastalık serisinde 1,5,10 ve 15 yıllık sağ kalım oranları % 79, % 67, % 57 ve % 50 olarak bildirilmiştir. Bu seride en önemli mortalite nedeni olarak % 28.4 ile enfeksiyon bulunmuştur (6). Çalışmamızda benzer olarak en sık mortalite nedeni enfeksiyon olarak saptandı (26/63, %41.2). En sık ölüm nedeni enfeksiyon olmasına rağmen, ortaya çıktıkları zaman daha yüksek oranda mortalite gelişmesine neden olan komplikasyonların kardiyak (OR:29 CI (14.1-61.5); p<0.001) ve metabolik (OR:20.9 CI (6.3-68.8); p<0.001) komplikasyonlar olduğu, enfeksiyon komplikasyonunda ise mortalite gelişme olasılığını 2.8 kat arttırdığı saptandı (p=0.002). Enfeksiyon hastalıklarından en sık pulmoner enfeksiyona bağlı mortalite görülürken (44/63, %69.8; OR: 6.4 CI (3.4-11), p<0.001), en yüksek oranda mortalite gelişme olasılığını arttıran enfeksiyon hastalığının kan dolaşım enfeksiyonu olduğu saptandı (16.8 CI (7.7-36.8); p<0.001). Pulmoner enfeksiyonlarda en sık mortaliteye neden olan enfeksiyon etkeni bakteriyel enfeksiyonların olduğu tespit edilirken (37/63, %43.0), en yüksek oranda mortaliteye neden olan pulmoner enfeksiyon etkenin fungal pnömonini olduğu saptandı ( fungal pnömonisi olan vakaların %83.3' ünde (n=5) mortalite gelişti). Literatürde de benzer şekilde bakteriyel enfeksiyonların nakil hastalarındaki

tüm enfeksiyonların %50-60' ını oluşturduğu, fungal enfeksiyonların ciddi ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlar olduğu belirtilmiş (6).

Karaciğer nakli son dönem karaciğer yetmezliğinin tek tedavi şeklidir. Çeşitli merkezler tarafından giderek artan oranda yapılan karaciğer naklinin önünde duran en önemli sorun yeterli donör temini olup yakın zamanda da bu sorunun aşılamayacağı öngörülmektedir. Bu nedenle eldeki imkanlarla uygun alıcıya, uygun zamanda organ naklinin gerçekleştirilmesinin yanı sıra hastaların özelliklerine göre takip ve tedavi planı önceden belirlenmesi nakil başarısı açısından önem arz etmektedir. Bu özellikleri belirleyen hastaların sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyleri, karaciğer nakil başarısını etkileyen hasta uyumunun nakil öncesi öngörülebilir belirleyici özellikleridir. Çalışmamızda sosyoekonomik ve kültürel durum ile eğitim düzeyi başta olmak üzere hasta ve greft sağ kalımına etki edebileceği düşünülen diğer faktörleri de araştırdık. Bu faktörler; hastaların demografik bilgileri, doğdukları ve yaşadıkları yerlerin gelişmişlik düzeyleri, sağlık sigortası özellikleri, operasyon verileri, kullandıkları immüsupresif ilaçların yan etkileri, nakil sonrası hasta takibinde gelişen komplikasyonlar, primer hastalık nüksü ve hasta uyumu gibi parametrelerdir. SED' in hasta ve greft sağ kalımı üzerine direkt etkisi gösterilememiş olsa da, SED' i belirleyen meslek durumu ve eğitim düzeyinin hasta ve greft sağ kalımı dışında hastaların karaciğer yetmezliği etiyolojileri, komorbid hastalıkları, alkol kullanma öyküleri, doğdukları ve yaşadıkları yerlerin gelişmişlik düzeyi, sosyal güvence durumları ile ilaç ve ziyaret uyumsuzluğu gibi karaciğer nakil başarısını etkileyebilecek parametrelerle olan anlamlı ilişkileri nedeniyle, hastaların nakil öncesinde ve takiplerinde eğitim düzeyi ve meslek durumu göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktörlerin hasta sayısı ve takip süresiyle birlikte SED' in hesaplanmasında kullanılan Hollingshead indeksinin olduğu düşünüldü. Hollingshead indeksindeki kısıtlayıcı özelliklerin; SED' i belirleyen eğitim ve meslek dışında SED' e etkisi olabilecek diğer faktörlerin hesaba katılmaması ve elde edilen sonuçların quartillere göre rastgele gruplandırılması nedeniyle gerçek SED' lerinden farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Konuyla ilgili ülkemizde hiç çalışma bulunmazken literatürde de çok az çalışma mevcuttur. Bununla birlikte çalışmamız literatürde bulunan mevcut çalışmalar arasında hasta sayısı açısından en fazla hastanın bulunduğu çalışma özelliğindedir. Hasta takip sürelerinin daha uzun ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar dizayn edilirse konuyla ilgili daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Moreno R., Berenguer M., Post-liver transplantation medical complications. Ann Hepatol, 2006. 5(2): p. 77-85
2. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012 ([http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/siy\\_2012.pdf](http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/siy_2012.pdf)) Erişim Tarihi: 31.08.13
3. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri 2012 (<http://www.caprazkaracigernakli.com/doc/2012-organ-nakli-istatistikleri.pdf>) Erişim tarihi 31.08.13
4. Roberts M.S., et al., Survival after liver transplantation in the United States: a disease specific analysis of the UNOS database. Liver Transpl, 2004. 10(7): p. 886-97
5. Anadolu Ajansı, Organ bekleyen hasta sayısı artıyor 07 Kasım 2012, <http://www.aa.com.tr/tr> Erişim 31.08.2013
6. Abbasoğlu O. Karaciğer transplantasyonu. İç hastalıkları. Ed: İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. 3.baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2012; 1539-1548
7. T.C. Akdeniz üniversitesi Organ Nakli Merkezi (<http://akdenizorgannakli.net/index.php/organ-nakli/karaciger-nakli.html>) Erişim tarihi 31.08.2013
8. Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung Liver Transplantation. Editors: Harrison TR., Resnick WR., Wintrobe MM. Harrison's Principles of Internal Medicine (Harrison İç Hastalıkları) Çeviren: Vatansever S. Cilt 2, Nobel Tıp Kitapevi, 2013; 1983-1990
9. Keefe EB. Hepatic failure and liver transplantation. Editors: Goldman L., Ausiello D. Cecil Medicine (Cecil İç Hastalıkları) Çeviren: Ünal S. Cilt 2, 23.baskı, Güneş Tıp Kitapevi, 2011; 1147-1152
10. Quintieri F, Pugliese O, Mattucci DA, et al. Liver transplantation in Italy: analysis of risk factors associated with graft outcome. Prog Transplant 2006;16:57-64

11. Doyle HR, Morelli F, Mc Michael J, Doria C, et al. Hepatic retransplantation an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation* 1996;27:1499–505
12. Brown Jr RS, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant* 2005; 5: 203–4
13. Adam R., Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis*, 2009. 29(1): p. 3-18
14. Neuberger, J., et al., Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 2002. 36(1): p. 130-7
15. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (2). *N Engl J Med*, 1989. 321(16): p. 1092-9
16. Kim, W.R., et al., Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl*, 2004. 10(8): p. 968-74
17. Samuel, D., et al., Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*, 1993. 329(25): p. 1842-7
18. Seeff, L.B., et al., 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med*, 2000. 132(2): p. 105-11
19. Befeler, A.S. and A.M. Di Bisceglie, Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*, 2002. 122(6): p. 1609-19
20. Murray, K.F. and R.L. Carithers, Jr., AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*, 2005. 41(6): p. 1407-32
21. Lidofsky, S.D., Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993. 22(2): p. 257-69
22. Liermann Garcia, R.F., et al., Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology*, 2001. 33(1): p. 22-7

23. Storm C et al., Immediate recovery of renal function after orthotopic liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome requiring hemodialysis for more than 8 months. *Transplant Proc*, 2007. 39(2): p. 544-6
24. Collins BH, et al. Long-term results of liver transplantation in older patients 60 years of age and older. *Transplantation*, 2000. 70(5): p. 780-3
25. Thuluvath PJ., Yoo HY. Graft and Patient Survival After Adult Live Donor Liver Transplantation Compared to a Matched Cohort Who Received a Deceased Donor Transplantation. *Liver Transplantation*, Vol 10, No 10 (October), 2004: pp 1263–1268
26. Haberal M, Emiroğlu R, Karaciğer Transplantasyonu, Temel ve Sistematiğ Cerrahi (Gulay H), 1. basım, Bölüm III.4, İzmir, Güven Kitapevi, Cilt 1, sayfa 711- 738, 2005
27. Sözbilen M, Tokat Y, Organ Prezervasyonu, Temel ve Sistematiğ Cerrahi (Gulay H), 1. basım, Bölüm III.4, İzmir, Güven Kitapevi, Cilt 1, sayfa 631-645, 2005
28. Urata K, Brault A, Rocheleau B, et al. Role of Kupffer cells in the survival after rat liver transplantation with long portal vein clamping times. *Transpl Int* 13:420–427, 2000
29. Urata K, Brault A, Huet PM. Effects of portal vein clamping time on rat liver microcirculation following extended cold preservation and transplantation. *Transpl Int* 12:408–414, 1999
30. Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance A literature overview. *Transplantation* 2000;70:711–6
31. Yoo HY, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in adult recipients: influence of neighborhood income, education, and insurance. *Liver Transplant* 2004;10: 235–43
32. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action; 2003. Available at [http://www.who.int/chronic\\_conditions/en/adherence\\_report.pdf](http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf) (accessed December 2010)



33. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, et al. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2009;22:780–97
34. Sabate E, ed. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003
35. Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 412-424
36. Rodríguez A, Díaz M, Colón A, Santiago-Delpiñ EA. Psychosocial profile of noncompliant transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 1807-1809
37. Cherubini P, Rumiati R, Bigoni M, Tursi V, Livi U. Longterm decrease in subjective perceived efficacy of immunosuppressive treatment after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1376-1380
38. Washington AW. Cross-cultural issues in transplant compliance. *Transplant Proc* 1999;31:27S-28S
39. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation on obesity. 1998: WHO
40. Hillingso, J.G., et al., Obesity increases mortality in liver transplantation--the Danish experience. *Transpl Int*, 2005. 18(11): p. 1231-5
41. Fujikawa, T., et al., Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc*, 2006. 38(10): p. 3612-4
42. Boin, I.F., et al., Survival analysis of obese patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*, 2007. 39(10): p. 3225-7
43. Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 374-377
44. Rabkin JM, de La Melena V, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 2001; 181: 475-479

45. Mor E, Gonwa TA, Husberg BS, Goldstein RM, et al. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation-associated risk factors and outcome. *Transplantation* 1992;54:821–4
46. Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000; 13: 129–35
47. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2704–11
48. Hauser RM, Warren JR. Socioeconomic Indexes for Occupations: A Review, Update, and Critique. CDE Working Paper No. 96-01. 1996; 1-125
49. LeMarchand L, Kolonel LN, Nomura AMY. Relationship between ethnicity and other prognostic factors to breast cancer survival patterns in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:1259–1265
50. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1331–1337
51. Rovelli M, Palmeri E, Vossler ED, Bartus SA, Hull D, Schweizer RT. Noncompliance in renal transplant recipients: Evaluation by socioeconomic groups. *Transplant Proc* 1989;21:3979 –3981
52. Paris W, Dunham S, Sebastian A, Jacobs C, Nour B. Medication nonadherence and its relation to financial restriction. *J Transpl Coord* 1999;9:149 –52
53. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, Carvalho RI, Bastos M et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 304–310
54. Viana MB, Fernandes RAF, Oliveira BMA, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001; 86: 113–120
55. Hollingshead, August B. and F.C. Redlich. *Social Class and Mental Illness*. New York:Wiley: 1958

56. Yoo YH., Gulubovu V., Edwin D. Socioeconomic Status Does Not Affect the Outcome of Liver Transplantation, Liver Transplantation, Vol8, No 12 (December), 2002: pp 1133-1/ 37
57. Türkiye' de illerin gelişmişlik düzeyi araştırması 2012.  
[http://ekonomi.isbank.com.tr/UserFiles/pdf/ar\\_03\\_2012.pdf](http://ekonomi.isbank.com.tr/UserFiles/pdf/ar_03_2012.pdf). 04.08.2013
58. Aksan AD, Durusoy R. Yeni Sürveyans Sisteminde Bölgelerin Gelişmişlik Düzeyine Göre Bulaşıcı Hastalıklar. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(5)
59. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Veritabanı 2008, <http://www.tuik.gov.tr> 04.08.2013
60. Türkiye sosyal güvenlik kurumu 2011, <http://www.sgk.gov.tr> 04.08.2013
61. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. Liver Transpl 2002;8:278-84
62. Gruttadauria S., Grosso G., Mistretta A., et al., Impact of recipients' socio-economic status on patient and graft survival after liver transplantation: The IsMeTT experience., Digestive and Liver Disease 43 (2011) 893– 898
63. Butler JA, Roderick P, Mullee M, et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants following renal transplantation: a systematic review. Transplantation 2004; 77: 769–776
64. Nair S. et al. Effects of obesity, diabetes, and prior abdominal surgery on resource utilization in liver transplantation: a single-center study. Liver Transpl, 2009;15(11):1519-24
65. Wasilewicz M., Raszeja-Wyszomirska J., Wunsch E., et al. Modified Charlson Comorbidity Index in Predicting Early Mortality After Liver Transplantation. Transplantation Proceedings, 2009; 41, 3117–3118
66. Bağcı S. Karaciğer tümörleri. İç hastalıkları. Ed: İliçin, Biberöğlü, Süleymanlar, Ünal. 3.baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2012; 1548-52

67. Bağımlılığı Engelleme Mücadele ve Eğitim Vakfı (BEMEV), Alkol Bağımlılığı ve Tedavisi, <http://www.bemev.org.tr/alkol-bagimliliği-ve-tedavisi> Erişim tarihi 03.09.2013
68. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması (TÜRKHEP 2010) [http://www.tasl.org.tr/dosya/tasl\\_Ulusal\\_Hepatit\\_sikligi\\_Calismasi.pdf](http://www.tasl.org.tr/dosya/tasl_Ulusal_Hepatit_sikligi_Calismasi.pdf). Erişim tarihi: 03.09.13
69. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO et al. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2006 May;10(3):304-10
70. Gambato M., Frigo CA., Castro RIK. and et all., Who Fares Worse After Liver Transplantation? Impact of Donor and Recipient Variables on Outcome: Data from a Prospective Study. *Transplantation* Volume 95, Number 12, June 27, 2013
71. Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-12
72. Lei JY. and et all, Transplantation vs resection for hepatocellular carcinoma with compensated liver function after downstaging therapy, *World J Gastroenterol* 2013 July 21; 19(27): 4400-4408
73. Romero CJ, Lama MC, Municio AM, et al. Long-Term Results Using Old Liver Grafts for Transplantation: Sexagenarian Versus Liver Donors Older than 70 Years. *World J Surg* 2013
74. Lewandowska L, Matuszkiewicz-Rowinska J. Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant*. 2011 Apr-Jun;16(2):103-8
75. Loeches B. et al. BK Virus in Liver Transplant Recipients: A Prospective Study. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 1033-1037
76. Saidi RF. Current Status of Liver Transplantation. *Arch Iran Med*. 2012; 15(12): 772 – 776
77. Saatçi E. ve ark., Adana'da Lise Öğrencilerinde Hepatit B Farkındalık Düzeyi., *Türk Aile Hek Derg*; 10 (1): 25-30; 2006

78. Şahin N. ve ark. Üniversite Öğrencilerinin Hepatit B' ye ilişkin Bilgi Düzeyleri ve Tutumları, Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2010; 7 (2): 36-43
79. Seval G., İdilman R., Akut viral Hepatitler. İç hastalıkları. Ed: İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. 3.baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2012; 1498-1507
80. Omland LH., Osler M., Jepsen P., Socioeconomic status in HCV infected patients – risk and prognosis, Clinical Epidemiology 2013;5 163–172
81. Rook M; Rand E. Predictors of long-term outcome after liver transplant Current Opinion in Organ Transplantation Issue: Volume 16(5), October 2011, p 499–504
82. Jain A, Demetris AJ, Kashyap R, et al. Does Tacrolimus Offer Virtual Freedom From Chronic Rejection After Primary Liver Transplantation? Risk and Prognostic Factors in 1,048 Liver Transplantations With a Mean Follow-Up of 6 Years. Liver Transpl. 2001 July ; 7(7): 623–630
83. Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. Transplantation 1990;49:103-7
84. Yaprak ve ark. Karaciğer transplantasyonu sonrası HBV profilaksisi, Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2008; 7 (1): 5-10
85. Tözün E., Avşar E., 21. yüzyılda kronik viral hepatit, viral hepatit dergisi Cilt: 6 Sayı: 3 Yıl: 2000
86. O'Mahony CA., Goss JA., The Future of Liver Transplantation, DeBakey/Cooley Joint Session The Future of Liver Transplantation Volume 39, Number 6, 2012
87. Türkiye' de 2012 yılı organ nakil istatistikleri, <http://www.karacigernakliturkiye.com/> Erişim tarihi 07.09.2013
88. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. Liver Transpl. 2012 Nov;18(11):1290-301. doi: 10.1002/lt.23522. Epub 2012 Oct 8