

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

**KARACİĞER NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA MALİYET VE YATIŞ
SÜRELERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. MURAT MATUR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2010

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

**KARACİĞER NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA MALİYET VE YATIŞ
SÜRELERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. MURAT MATUR

Danışman Öğretim Üyesi : Doç. Dr. Mesut Akarsu

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	1-2
ŞEKİL LİSTESİ.....	3
KISALTMALAR.....	4
TEŞEKKÜR.....	5
ÖZET.....	6
İNGİLİZCE ÖZET.....	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. KARACİĞER NAKLİ.....	9
2.2. MALİYET ANALİZİ.....	36
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	46
3.1. OLGU SEÇİMİ.....	46
3.2. YÖNTEM.....	46
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	65
6. KAYNAKLAR.....	69

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Karaciğer naklinin nadir nedenleri.....	1
TABLO 2: Milan kriterleri.....	15
TABLO 3: King's Kollage.....	21
TABLO 4: UNOS sınıflaması.....	24
TABLO 5: CHILD sınıflaması.....	24
TABLO 6: Karaciğer naklinde kontrendikasyonlar.....	34
TABLO 7: Karaciğer naklinde rölatif kontrendikasyonlar.....	34
TABLO 8: Karaciğer naklinde maliyetle ilişkili değişkenler.....	37
TABLO 9: Karaciğer naklinde maliyet çalışmaları.....	45
TABLO 10: Alıcılarda yaş-cinsiyet ve donör yaşı.....	49
TABLO 11: Tanı grupları.....	50
TABLO 12: Yıllara göre nakil sayısı.....	50
TABLO 13: Alıcılarda MELD skorları.....	51
TABLO 14: Alıcılarda CHILD grupları.....	51
TABLO 15: Alıcılarda UNOS skorları.....	51
TABLO 16: Alıcılarda DM-PVT-Antibiyotik kullanımı.....	52
TABLO 17: Alıcılarda BMI'leri.....	52
TABLO 18: Yıllara göre yatış süreleri.....	53
TABLO 19: MELD gruplarına göre yatış süreleri.....	54
TABLO 20: UNOS skorlarına göre yatış süreleri.....	54
TABLO 21: CHILD gruplarına göre yatış süreleri.....	55
TABLO 22: Alıcının BMI'na göre yatış süreleri.....	55
TABLO 23: Canlı / Kadaverik nakillerde yatış süreleri.....	55

TABLO LİSTESİ

TABLO 24: Yıllara göre maliyet ortalamaları.....	56
TABLO 25: Maliyet alt başlıkları.....	57
TABLO 26: Etiyoloji maliyet ilişkisi.....	58
TABLO 27: MELD grupları ile maliyet ilişkisi.....	59
TABLO 28: UNOS skorları le maliyet ilişkisi.....	60
TABLO 29: CHILD grupları ile maliyet ilişkisi.....	61
TABLO 30: Canlı ve Kadaverik nakillerde maliyetler.....	62
TABLO 31: Alıcı yaşı ile maliyet ilişkisi.....	62
TABLO 32: Cinsiyet ile maliyet ilişkisi.....	62
TABLO 33: Alıcının BMI ile maliyet ilişkisi.....	63
TABLO 34: Alıcıda PVT varlığı ile maliyet ilişkisi.....	63
TABLO 35: Alıcıda DM varlığı ile maliyet ilişkisi.....	63
TABLO 36: Post operatif antibiyotik kullanımı ile maliyet ilişkisi.....	64

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Karaciğer naklinde yıllara göre etyolojiler.....	10
ŞEKİL 2: Karaciğer naklinde yıllara göre etyoloji oranları.....	10
ŞEKİL 3: Yıllara göre yatış süreleri.....	53
ŞEKİL 4: Yıllara göre maliyet ortalamaları.....	57
ŞEKİL 5. Etyoloji maliyet ilişkisi.....	58
ŞEKİL 6: MELD grupları ile maliyetler.....	59
ŞEKİL 7: UNOS skorları ile maliyetler.....	60
ŞEKİL 8: CHILD skorları ile maliyetler.....	61

KISALTMALAR

ELTR : European Liver Transplant Registry

UNOS : United Network for Organ Sharing

PBS : primer biliyer siroz

HCC : hepatocellüler karsinom

MELD : Model for End-stage Liver Disease

PSK : primer sklerozan kolanjit

OİH : otoimmün hepatit

HAT : hepatik arter trombozu

PVT : portal ven trombozu

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, birikim, sabır ve özenleri ile yetiştirmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. İlkay Şimşek ve Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında destekleyici ve güven arttırıcı yaklaşımı ve bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Mesut Akarsu'ya teşekkür ederim.

Tezin oluşum aşamasında çok büyük desteğini gördüğüm, yardımlarını büyük bir mutluluk ve özveri sunan değerli meslektaşım Dr. Aylin Bacakoğlu'na sonsuz teşekkürler. Tez fikrinin daha yeni yeni oluşmaya başladığı anlardan bitimine kadar her aşamasında desteklerini sunan çok değerli arkadaşlarım Dr. Özlem Yüce Özdemir ve Dr. Yüksel Güven Yorgun'a sonsuz teşekkürler.

Tezimin şekillenmeye başladığı dönemde yanımda olan ve bu dönemin sıkıntılarını beraber göğüslediğimiz sevgili kardeşim Gönül Matur'a ve tüm AİLEME birkez daha sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla
Dr. Murat Matur

ÖZET

Karaciğer nakli son dönem karaciğer hastalıklarında sağkalım oranlarına etki eden tek tedavi seçeneğidir. Ancak bu seçeneğin gerçekleştirilebilmesi deneyimli bir ekiple beraber, yeterli mali kaynakların varlığına da bağlıdır. Çalışmalarda karaciğer nakli adaylarına ait yaş, cinsiyet, etiyoloji, MELD skoru, CHILD skoru, UNOS skoru, nakil öncesi DM ve portal ven trombozu (PVT) varlığı, önceki operasyon öyküsü gibi değişkenlerin maliyetlerle ilişkisine bakılmışken, grefte ait olarak ta donör yaşı, donör cinsiyeti, soğuk iskemi zamanı, canlı ya da kadaverik donasyon, donörde ek hastalıkların varlığı gibi değişkenlerin maliyetlerle ilişkisine bakılmıştır. Bu çalışmada karaciğer naklinin maliyetini ve ilgili değişkenlerle bağlantısı inceledik.

Bu çalışmaya toplam 279 hasta alındı. Hastaların bilgileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Hastalara ait maliyetler nakil için hastaneye yatıştan taburcu olana kadar ki dönemi içermekteydi. Merkezimizde yapılan bir karaciğer naklinin maliyeti ortalama olarak 30.823 dolar olarak saptandı. Yıllara göre ortalama maliyetlerin değişkenliği incelendiğinde 2008 yılında ortalama maliyetin diğer tüm yıllardan anlamlı olarak daha fazla olduğu ve bu yıla kadar maliyetlerin giderek artarken bu yıldan sonra düşüşe geçtiği görüldü. Alıcıların MELD skorları ile maliyet ilişkisi incelendiğinde MELD skoru 15'in altında olanlarla 15'in üstünde olanlar arasında anlamlı fark olacak şekilde ($p=0.02$) MELD skoru 15'in üstünde olanlarda maliyetler daha yüksekti. UNOS grupları arasında anlamlı maliyet farkı yokken CHILD grupları arasında CHILD B olan hastaların ortalama maliyetleri CHILD C olanlara göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p= 0.01$). Etiyoloji grupları ile maliyetler arası ilişki incelendiğinde etiyoloji grupları arasında anlamlı fark olmamakla beraber en yüksek maliyetlerin HBV ve % 75'inde HBV'nin pozitif olduğu HCC hastalarında olduğu görüldü. Alıcılarda ilgili yaş, cinsiyet ve BMI grupları arasında maliyetler bakımından anlamlı fark saptanmadı. Nakil öncesi alıcıda DM ya da PVT olması ile ya da nakil sonrası antibiyotik kullanılması ile de maliyetler anlamlı olarak değişmemiştir. Yine alıcıda nakil öncesi kreatinin değerleri ile maliyetlerin pozitif yönde ve anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterildi ($p= 0.01$). Aynı anlamlı ilişki donör yaşı ve maliyetler arasında gösterilemezken canlıdan yapılan nakillerin kadaverik nakillere göre anlamlı derecede daha yüksek maliyete sahip olduğu gösterildi ($p= 0.01$)

SUMMARY

Liver transplantation is the only treatment modality that affects the survival rates in end stage liver diseases. However improvements on this alternative treatment depend on both an experienced crew and enough financial sources. In studies, the association of liver transplantation candidate factors such as; age, gender, aetiology, MELD score, CHILD score, UNOS score, the presence of DM or portal vein thrombosis (PVT) before transplantation, previous surgery history as well as the graft factors such as; donor age, donor gender, the cold ischemia time, living or cadaveric donation, presence of other diseases in donor, with cost are investigated. In this study we investigated the association of these factors with cost of liver transplantation.

Totally 279 patients were included in this study. The data of patients were retrospectively obtained from the hospital recordings. The cost for patients included costs of the period from hospitalisation for transplantation till discharge. The cost of one liver transplantation in our centre was found to be approximately 30.823 dollar in average. In investigation of the change of mean costs according to years, in year 2008 the mean cost was found to be significantly higher than all other years and till this year the costs were established to be progressively increased and after this year started to decrease. In evaluation of association of cost with candidate MELD scores; the costs of candidates with MELD score higher than 15 are found to be statistically significantly higher than that of the candidates with MELD score lower than 15 ($p=0.02$). While there was no significant difference in regards to cost between UNOS groups, in between CHILD groups, the mean cost of the patients in CHILD B group was significantly lower than that of patients in CHILD C group ($p= 0.01$). In examination of relationship of aetiology with cost, although there was no significant difference between aetiology groups, the highest cost was determined in HBV positive and HBV positive HCC (75% HBV positives) patients. There was no significant difference in regards to the cost between candidate age, gender and BMI groups. Presence of DM or PVT in candidate previous to transplantation or postoperatively antibiotic usage does not change the cost significantly. Preoperative candidate creatine values and cost showed a positive and significant correlation ($p 0.01$). Similar significant association have not been shown between donor age and cost however transplantations from living donor have been shown to have significantly higher costs when compared with transplantations from cadaveric donors ($p= 0.01$).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer nakli bugün, başta son dönem dönem karaciğer hastalıkları olmak üzere pekçok hastalıkta kürataif bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir. Karaciğer nakli hasta sağkalımının yanı sıra artmış yaşam kalitesi ile de ilgili endikasyonlarda tercih edilebilir bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde bu konuda ki iyi merkezlerde bir yıllık sağkalım oranları %85-90 iken, beş yıllık sağkalım oranları %70-80'lere ulaşmıştır [1].

Ancak karaciğer nakli diğer nakil opareasyonlarında olduğu gibi bir takım zorlukları da beraberinde getirmektedir. Bunlar doğru endikasyon ile doğru hasta seçimi, organ kıstıtlılığı göz önüne alınarak öncelik sırasının belirlenmesi, ilgili operasyonu gerçekleştirecek deneyimli bir ekibin varlığı, nakil sonrası olası komplikasyonların erkenden tanınarak erken müdahalesi ve hayat boyu bu kişilerin düzenli kontrollerinin sağlanması en önemli uğraşı alanları arasındadır. Bununla beraber yüksek harcamalar dolayısıyla operasyonunun maliyeti üzerinde düşünülmesi gereken önemli bir konudur. Bu durum özellikle kıstıtlı ülke kaynaklarının mevcut olduğu ya da vatandaşlarının tümü sağlık sigortası kapsamında olmayan ülkeler için önem arz etmektedir. Bu konu üzerinde gerek kurumsal gerekse de ulusal ve uluslar arası bilgi birikimi arttıkça maliyetlerin de bir noktaya kadar geriletilebileceği açıktır.

Literatüre baktığımızda karaciğer naklinin maliyeti ile ilgili değişik şekillerde dizayn edilmiş pekçok çalışma görmekteyiz. Bu çalışmaların kiminde sadece nakil için yatışın gerçekleştirilip, nakil operasyonundan sonra taburcu olana kadar ki maliyetler göz önüne alınmışken diğerlerinde nakil öncesi ya da sonrası dönemdeki takip masrafları da dikkate alınmıştır. Harcamaların bu yönleri ile ele alınmış olması maliyetin alt başlıklarının belirlenmesinin yanında, ilgili alt başlıklarda toplamdaki olumlu sonuçları etkilemeden yapılabilecek değişikliklerin de saptanmasını sağlayabilmektedir.

Ülkemize baktığımız zaman ise karaciğer nakli giderek daha çok merkezde ve daha profesyonelce uygulanır hala gelmektedir. Ancak yukarda da belirtildiği üzere kıstıtlı ülke koşulları bu operasyonun gerek ilgili merkeze gerekse de sağlık sistemine olan maliyetinin doğru ve geniş tabanlı şekilde incelenmesini mejburiyet haline getirmektedir. Ancak bu yönü ile literatüre baktığımızda ülkemizden henüz bir maliyet analizi ile ilgili çalışmanın yayınlanmadığını görmekteyiz.

Biz retrospektif olarak tasarladığımız bu çalışma ile kendi merkezimizde uygulanmış olan karaciğer nakil operasyonlarını maliyet başlığı altında inceleyerek maliyet açısından olası değişkenleri saptamayı amaçlamış bulunmaktayız

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER NAKLİ

2.1.1. GİRİŞ VE TARİHÇE.

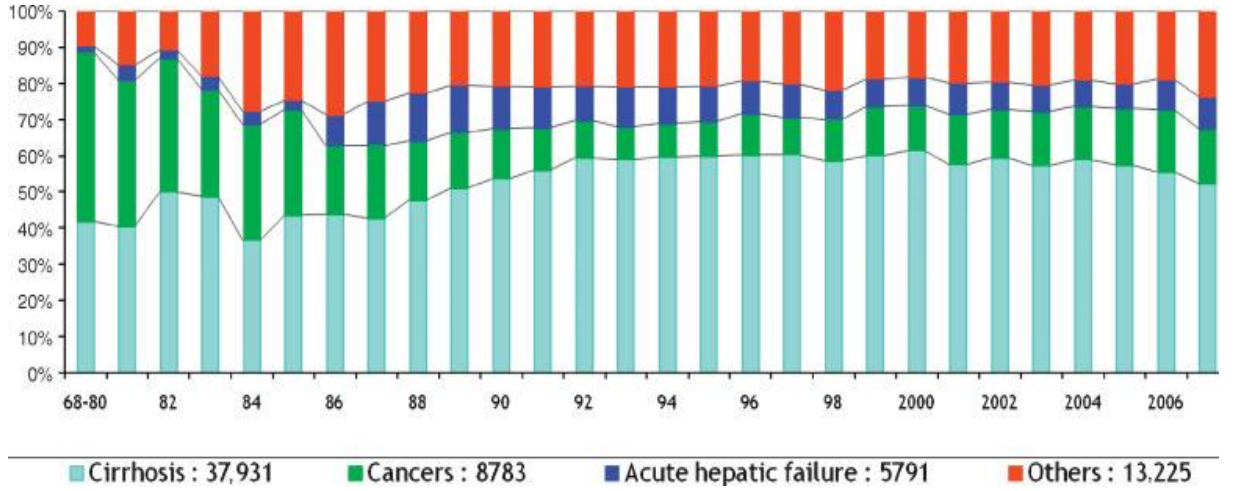
İnsanlarda karaciğer nakli ilk olarak 1963 yılında Starzl tarafından denenmiştir. Bu ilk başarısız denemeden sonra ilk başarılı deneme ise 1967 yılında yine Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak son dönem karaciğer hastalarının tedavisinde çığır açacak olan bu tedavi yöntemi 1980 lerin başına kadar, başarı oranları çok düşük olduğu için tedavide bir seçenek olarak kabul edilmemiştir. 1970'lerde %30'lar civarında olan bir yıllık sağkalım oranları 1980'lerde %60'ların üzerine çıkmış ve 1983 yılında son dönem karaciğer hastalarında uygulanabilir bir seçenek olarak kabul edilmiştir. Takip eden yıllarda donör organlarının korunma yöntemlerinde, cerrahi operasyon tekniklerinde ve perioperatif hasta bakımında, yeni immunosupresif ilaçların geliştirilmesi ve en önemlisi de artan deneyimler ışığında sağkalım oranlarının yanında transplantasyon sonrası yaşam kalitesi de belirgin şekilde düzelmiştir. Günümüzde bu konuda ki iyi merkezlerde bir yıllık sağkalım oranları %85-90 iken, beş yıllık sağkalım oranları %70-80'lere ulaşmıştır. [1] Bu gelişmeler ışığında tüm dünyada ve özellikle de son dönem karaciğer hastaları başta olmak üzere giderek daha fazla ulaşılabilir ve başarı ile uygulanabilir bir seçenek haline almıştır.

Günümüzde 25 Avrupa ülkesinden 143 merkezin dahil olduğu European Liver Transplant Registry (ELTR) programı sayesinde bu merkezlerde yapılan tüm nakiller ayrıntılı olarak kayıt altına alınabilmektedir. 2010 yılı itibari ile ülkemizden de hastanemizde dahil olmak üzere dört merkez bu sisteme dahil olarak çalışmaktadır. Bu merkezin internet ortamındaki verilerine göre ilgili merkezlerde 1968 ile aralık 2008 yılları arasında toplam 85446 karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. ABD de benzer amaçlarla yürütülmekte olan United Network for Organ Sharing (UNOS) programına göre ise bu sayı 1988 den günümüze kadar 100.000 in üzerindedir.

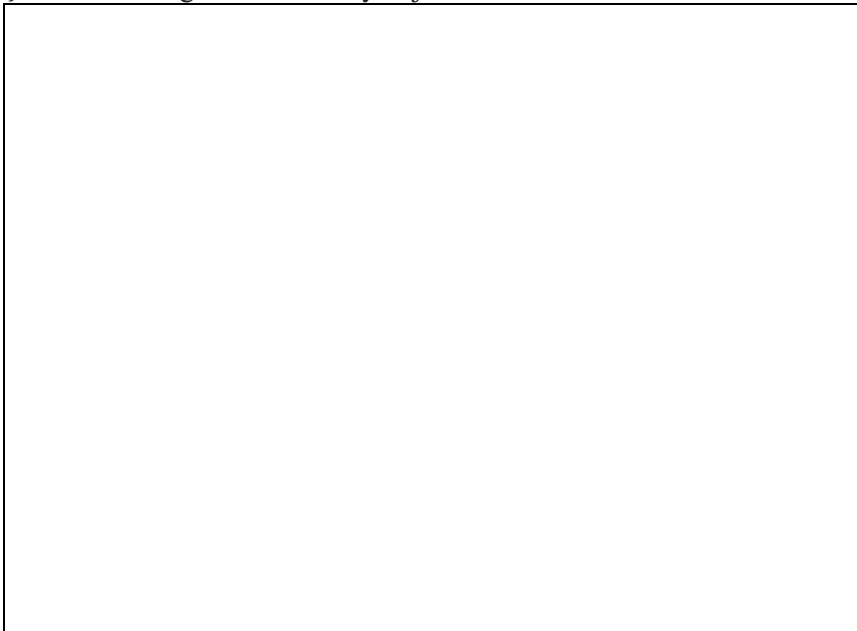
2.1.2. ENDİKASYONLAR

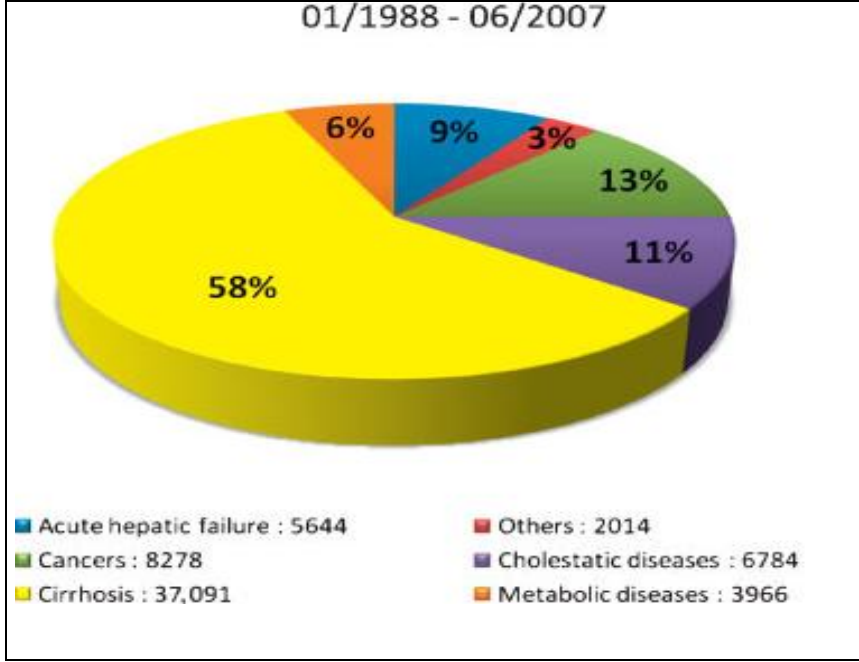
Son yıllarda karaciğer nakli için endikasyon yol açan hastalıkların dağılımında bir değişiklik ve genişleme söz konusudur. Geçmiş dönemlerde kanserler nakil için endikasyonların %50 den fazlasını oluştururken günümüzde bu endikasyonun oranı %13 ile %15 arasındadır. Benzer özellik primer biliyer siroz (PBS) içinde geçerli olup bu endikasyonla yapılan nakillerin de oranı azalmıştır.[2] Buna karşıt olarak alkol ve Hepatit-C ye bağlı siroz nedeni ile yapılan nakillerin oranı giderek artmış ve günümüzde Avrupa ve ABD de en yaygın endikasyonlar haline gelmiştir. ELTR verilerine göre karaciğer transplantasyonu endikasyonlarındaki değişim şekil 1'deki gibidir.[2]

Şekil 1. Karaciğer naklinde yıllara göre etyoloji oranları



Şekil 2. Karaciğer naklinde etyoloji oranları





En son ELTR verilerine göre yetişkin hastalarda siroz, karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların %58 de endikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Siroz hastaları içerisinde de alkol ve Hepatit-C sırası ile %18 ve %15 le altta yatan en yaygın iki nedendir. Diğer nakil endikasyonları arasında kolestatik karaciğer hastalıkları (primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit) metabolik hastalıklar (Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, familial amyloidotic polyneuropathy) ve kronik hepatitler (non sirotik) bulunmaktadır. Nakil aynı zamanda karaciğer kanserleri için de yapılmaktadır. Karaciğer transplantasyonu malign neoplaziler için (%13) ve özellikle de non metastatik hepatocellüler karsinom (HCC) için (%9) yapılmaktaysa da diğer tümör tipleri için de (primer ve sekonder) günümüzde nakil yapılabilmektedir. Hastaların %9'unda akut karaciğer yetmezliği sebebi ile nakil yapılmakta olup bunların da çoğunluğunda altta yatan neden akut viral hepatitler ve özellikle de asetaminofen olmak üzere ilaç toksikasyonlarıdır.

UNOS verilerine göre ise ABD de yapılan nakillerin %60'ı non kolestatik siroz, %10'u malign neoplaziler, %10'u kolestatik karaciğer hastalıkları, %6'sı akut karaciğer yetmezliği ve %3'ü de metabolik hastalıklar nedeni ile yapılmıştır.

Tablo 1. Karaciğer Transplantasyonunun nadir sebepleri

Karaciğer tümörleri	Karsinoid tümör Hepatosellüler kanser Epiteloid Hemanjiyotelioma Pankreatik adacık hücre tümörü
Metabolik ve Genetik Hastalıklar	Alfa-1 antitripsin eksikliği Kistik fibrozis Glikojen depo hastalıkları 1 ve 4 Crigler Najjar sendromu Hemakromatozis Galaktozemi Hemafili A ve B Ailesel hiperkolesterolemi
Vasküler hastalıklar	Budd Chiari ve Veno-oklüziv hastalık
Diğer	Erişkin polikistik karaciğer hastalığı Alagille sendromu Nodüler rejeneratif hiperplazi Caroli hastalığı Amiloidoz, Sarkoidoz Karaciğer travması Lenfanjiomatozis

Hastanemiz verilerine bakacak olursak 1997'den 2009 yılı sonuna kadar nakil yapılarak taburcu edilen erişkin hasta sayısı 279'dur. Bu grup içerisinde büyük çoğunluğu % 44.8 (n=124) ile HBV ye bağlı sirotik hastalar oluşturmaktaydı. HCV'ye bağlı siroz nedeni ile nakil yapılan hastaların oranı ise %12.5 olarak gerçekleşmiştir. (n=35) Alkole bağlı siroz nedeni ile yapılan nakillerin oranı %6.5 (n=18), operasyon öncesi HCC olduğu bilinen hastaların oranı ise %14.3'tür. Bu grubu kendi içinde incelediğimizde 30 hastada HBV beraberliği , altı hastada HCV beraberliği , üç hastada alkol ve bir hastada da HBV+HCV beraberliği görülmektedir. Akut hepatik yetmezlikli hasta sayısı ise dört kişi ile sınırlıdır (%1.4). Diğer hastalıklar grubunda Caroli hastalığı (n=2), hemakromatozis (n=4), Wilson (n=2), Budd chiari (n=2), nöroendokrin tümör (n=1), glikojen depo hastalığı (n=1), primer hiperokzalozis (n=1) ve kist hidatik (n=1) bulunmaktadır.

Karaciğer nakli yapılan hastaların büyük çoğunluğunu kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan sirotik hastalar oluşturmaktadır. Batılı ülkelerde siroz sebebi ile yapılan nakiller tüm nakillerin yaklaşık %80-90 ını oluşturur. Bugünkü şartlarda sirotik hastalarda nakil sonrası ilk bir yılda beklenen sağkalım oranları %90 ın üzerine çıkmıştır. Bu nedenle nakil için bekleme listesine alınacak bir hastada gerekli kriterlerden bahsederken hastanın

destek tedavisine rağmen, mevcut karaciğer hastalığı nedeni ile beklenen bir yıllık sağkalım oranının %90 dan az olması gerekir. Karaciğer transplantasyonu için uygun zamandan söz edebilmek için karaciğer sirozlu hastaların doğal seyrini bilmek gerekir. Karaciğer sirozunun prognozu başta etyoloji olmak üzere hastalığın şiddeti, komplikasyonların ve komorbid hastalıkların varlığına göre değişmektedir.

Portal hipertansiyon nedeni ile oluşan varis kanaması, asit, ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom vs. gibi dekompanzasyon bulgularının ortaya çıkmasından sonra sirozlu hastaların sağkalım oranları belirgin şekilde düşmektedir. Sirotik hastaların % 60 da 10 yıl içinde asid gelişir ve dirençli asidi olan hastalarda bir yıllık sağkalım oranları % 25 civarındadır. Asidi olan ve spontan bakteriyel peritonit gelişen hastalarda bir ve iki yıllık sağkalım oranları ise sırası ile %30 ve % 20dir. Sirotik hastalarda ki her bir aktif varis kanaması esnasındaki mortalite oranı %30 dur. Hepatopulmoner sendromlu hastalarda bir ve üç yıllık sağkalım oranları ise % 88 ve % 75 tir.

Sirozlu hastalarda hastalık şiddeti ve beklenen sağkalım oranları yaygın olarak kullanılan iki skorlama sistemi ile belirlenmektedir. Bunlar MELD ve Child-Turcotte-Pugh (CTP) skorlamalarıdır. MELD skorlama sisteminde hastalar 6 ila 40 arası değerlerde derecelendirilmekte olup, üç aylık dönemde sağkalım oranları %90 dan % 7 ya kadar değişen aralıklarda hesaplanabilmektedir ve CTP skorlaması 10 ve üstü olan (Child C) hastaların bir yıllık sağkalım oranları ise % 70 tir.[3]

Hastalığın şiddeti ve komplikasyonlarının yanında bu hastalarda yaşam kalitesi ile ilgili sorunlar da transplantasyona yönlendirirken yol gösterici olabilir. Şiddetli ensefalopati, dirençli kaşıntı, şiddetli osteoporoz, ilerleyici malnutrisyon, gibi faktörler de hastaları transplantasyona yönlendirebilir.

Unutulmamalıdır ki hastayı listeye almakla nakil yapılması farklı durumlardır. Özellikle organ teminindeki güçlükler göz önüne alınarak hastalar erken dönemde transplant merkezlerine yönlendirilmelidir. Böylece nakil yapılacak merkezde hastanın detaylı olarak değerlendirilebilmesi için de ilgili ekibe yeterli süre tanınmış olmaktadır.

2.1.2.1. ALKOLİK SİROZ VE KARACİĞER NAKLİ

UNOS verilerine 1992 ile 2001 yılları arasında ABD de yapılan karaciğer nakillerinin %18 ini alkole bağlı son dönem karaciğer hastalıkları oluşturmaktaydı. Geniş kapsamlı bir çalışmada alkole bağlı karaciğer hastalığı nedeni ile nakil yapılmış hastaların sağkalım

oranları diğer nedenlerle nakil yapılmış hastaların sağkalım oranları ile benzer bulunmuştur [2]. Bu durumdaki hastalarda bir beş ve yıllık sağkalım oranları sırası ile %84-81, %72-66 arasında iken nakil yapılmayan hastalarda bu oran beş yıllık dönemde %23 lerede kalmaktadır. Bu hastalarda işlemin başarısı dikkatli hasta seçimine bağlıdır. Optimal seçim kriterleri ile ilgili bir fikir birliği henüz mevcut değildir. Özellikle de alkolü bırakalı kısa zaman olmuş ya da tekrar alkole başlama ihtimali olan hastalar konusunda bu durum daha da karışıktır. Bazı çalışmalarda nakil sonrası alkole dönüş oranları %10 ile %50 arasında değişmektedir. Ancak bu hastaların sadece %5-7'sinde aşırı alkol kullanımı ve greft hasarı gösterilebilmiştir [4]. Bu konuda nakil merkezleri kendi kişisel görüşlerini uygulasa da yaygın olarak kullanılan değerlendirme yöntemleri de bulunmaktadır. Nakilden önce en az altı aylık alkolden arınmışlık süresi pekçok merkez tarafından ilk koşul olarak öne sürülür. Bu süre ile hem nakil sonrası tekrar alkole başlamama ile ilgili bir görüş verir hem de alkolün karaciğer üstündeki zararlı etkilerinin azaltılması sağlanır. Bazen bu süre sonunda hastalar karaciğer naklinin daha uzun süre gerekli olmayacağı aşamalara geri dönebilirler. Akut alkolik hepatit vakaları ise alkole bağlı son dönem karaciğer hastalarının aksine hemen hiç karaciğer nakline alınmazlar. Çünkü alkolik hepatit varlığı mevcut güncel alkol alımını desteklemektedir. Çoğu çalışmada yine bu hastalara yapılan karaciğer nakillerinde uzun dönem morbiditenin transplantasyon komplikasyonlarından çok alkole tekrar başlamaktan kaynaklandığını göstermiştir.

2.1.2.2. HEPATOSELLÜER KARSİNOM VE KARACİĞER NAKLİ

Hepatosellüler karsinoma (HCC) karaciğerin en yaygın primer malign tümörüdür. Kanserden ölümler arasında üçüncü sırada yer alıp tüm dünyada HCC'den yılda yaklaşık bir milyon kişi hayatını kaybetmektedir.[3] Tedavisiz prognozu oldukça kötü olup erken aşamalarda yaşam süreleri altı ile dokuz ay, ileri vakalarda ise bir ile iki ay kadardır. [5] Prognoz tümör çapı ile olduğu kadar karaciğer fonksiyonları ile de yakından ilişkilidir. Siroz HCC gelişimi için major risk faktörüdür ve HCC nin %80-90'ı siroz zemininde gelişir.[6]. HBV enfeksiyonu direk karsinojenik etkisi nedeni ile siroz olmadan da HCC'ye yol açabilir.

HCC için cerrahi ve cerrahi dışı tedavi yöntemleri bulunmaktadır ancak dekompanze sirozlu olup malignitesi karaciğerde sınırlı kalan seçilmiş vakalarda en etkin yol karaciğer naklidir. HCC nedeni ile yapılan karaciğer nakillerinin ilk sonuçları umut kırıcı olmuştur. Hem beklenen sağkalım oranları elde edilememiş hem de rekürrens oranları yüksek kalmıştır.

Bu nedenle ilk aşamada donör kısıtlılığı ve giderek artan karaciğer transplantasyonu talebi dolayısıyla HCC nedeni ile yapılan nakillerde bir azalma olmuştur. Ancak birbirini takip eden iki çalışma ile bu durum değişmiştir. İlkinde çıkarılan karaciğer dokusunda görülen küçük insidental HCC'nin sonuçları etkilemediği ikincisinde ise sirotik zeminde HCC'ye sahip hastalara yapılan rezeksiyon ve karaciğer nakli arasında toplam sağkalım oranları açısından fark olmadığı göstermiştir [7, 8]

2.1.2.2.a. Milan Kriterleri

Mazzaferro ve ark. nın çalışması [9] karaciğer naklini HCC'de uygulanabilir bir tedavi yöntemi haline getirmiştir. İtalya-Milan kaynaklı bu çalışmada 48 sirotik HCC'li hasta takip edilerek sonunda karaciğer nakline verilmiştir. Tüm hastalara radyolojik olarak taranmış ve belli gruplara ayrılmıştır. Aşağıdaki kriterleri sağlayanların daha iyi prognoza sahip olacakları görülmüştür.

Tablo 2. Milan Kriterleri

5 cm'ye eşit ya da küçük tek lezyonu olanlar
İki ya da üç lezyonu olup hepsi de 3 cm den küçük olanlar
Nodal ya da uzak metastaz olmayanlar
Vasküler invazyonu olmayalar

İyi prognoza sahip olacağı düşünülen bu grupta toplam bir yıllık sağkalım oranı %85 ve hastaliksız sağkalım oranı ise %92 bulunmuştur ki bu durum HCC dışı nedenlerle yapılan karaciğer nakillerindeki sağkalım oranları ile benzerdir. Bu kriterler daha sonra Milan kriterleri olarak kabul görmüş ve tüm dünyada kullanılır hale gelmiştir.

İyi kompanse sirozu (Child Pugh A) olup HCC'ye sahip olanların rezeksiyona mı yoksa transplantasyona mı verilmesi konusu hala tartışmalıdır. Ancak günümüzdeki organ kısıtlılığı ve uzun bekleme süresi dolayısıyla bu grupta rezeksiyon daha çok tercih edilebilir durumdadır. Bununla beraber çoğu hasta tanı aldığında rezeksiyona uygun değildir. Üstelikte

HCC sıklıkla multifokal olup rezeksiyon mümkün olmamaktadır. Sirotik zeminde yapılan bir rezeksiyonda da hem dekompanzasyon hem de geri kalan karaciğer dokusunda rekürrens riski bulunmakta olup bu durumda rekürrens riski %50-70 arasındadır [10].Tümör rekürrensi görülürse bu durumda transplantasyon kurtarıcı tedavi olarak tercih edilmelidir.

HCC'li hastalarda canlı donörden nakil, donör organlarındaki kısıtlılık nedeni ile düşünülebilmektedir.Bu sayede bekleme listesindeki hastaların hastalık progresyonları nedeni ile bekleme listesi dışına çıkmaları da azaltılmıştır. Canlıdan yapılan karaciğer nakillerinde sonuçlar kadaverik nakillere göre ılımlı olarak daha kötü olmasına rağmen bu durum muhtemelen daha kötü alıcı profilinin seçilmiş olması dolayısı iledir. Bazı merkezlerde donör ve alıcının da onayı alınarak Milan kriterlerini aşmış tümör yüküne sahip kişilere de karaciğer nakli yapılabilmektedir

2.1.2.3. HEPATİT B VE KARACİĞER NAKLİ

Kronik HBV'nin tedavisindeki oldukça olumlu gelişmeler bulunmakla beraber HBV'ye bağlı son dönem karaciğer hastalığında en olumlu sonuçlar hala karaciğer nakline aittir. Ancak HBV ilişkili sirozda yapılan karaciğer transplantasyonunun en önemli uğraş konusu nakil sonrası görülebilen nökslerdir. 1980 lerde kronik HBV enfeksiyonu sebebi ile yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası rekürrens oranı %80-100, iki yıllık sağkalım oranı ise %50 ler civarındaydı.[11] Günümüzde ise yeni geliştirilen tedavi ajanları ile rekürrenslerin önlenmesi ve tedavisinde önemli başarılar elde edilmektedir. Bugün HBV ye bağlı siroz sebebi ile yapılan nakillerde 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile % 85 ve 75 civarındadır. [12, 13]

2.1.2.3.a. HBV ve Reenfeksiyon

HBV nin periferik kan mononükleer hücreler, dalak ve diğer organlardaki rezervleri greft reenfeksiyonuna yol açar. Nakil sonrası HBV enfeksiyonunun yüksek hızdaki tekrarı muhtemelen immünsupresyondan kaynaklanan artmış virüs replikasyonu ve HBV genomunda steroide duyarlı alanda steroidin stimülatif etkisi dolayısıyladır. Reenfeksiyon sıklıkla şiddetli ve hızlı progrese rekürren karaciğer hastalığı ile beraberdir ve tedavi edilmezse sıklıkla bir iki yıl içinde siroza ilerler.

HBV ilişkili sirozu olup karaciğer nakli için aday olan hastalar kavramsal olarak reenfeksiyon için yüksek ve düşük riskli olacak şekilde iki gruba ayrılabilir.Yüksek riskli

grubu HbeAg pozitif olanlar ya da HbeAg negatif olup HBV-DNA değerleri yüksek olanlar ya da nakilden önce ilaç direnci saptanmış olan hastalar oluşturur [14]. Düşük riskli grubu ise fulminant HBV'li olanlar, HDV ile koenfekte olanlar ve HbeAg negatif olup HBV-DNA değerleri düşük olan hastalar oluşturmaktadır.[15] HBV-DNA da nakil için yüksek ve düşük cut-off değerler tanımlanmamakla beraber 177 vakalık bir çalışmada nakil sonrası HBV rekürrensi, HBV-DNA'sı nakil esnasında <200, 200-100.000 ve >100.000 kopya/ml olan hasta gruplarında sırası ile % 0, %7,5 ve %50 olarak görülmüştür [16]. Ancak bu çalışma 1990-2002 yılları arasında nakil olan hastaları kapsamaktaydı ve rekürrensi önlemek için tercih edilen yol yetersiz kalmaktaydı. Yeni geliştirilen ilaçlar ve HBV rekürrensini %10 un altına indirilmesinin amaçlanmaya başlanması ile beraber antiviral terapi nakil öncesi saptanabilir düzeyde HBV-DNA sını tespit edilen tüm hastalara verilmeye başlanmıştır.

2.1.2.3.b. HBV ve De novo enfeksiyon – Reaktivasyon

Alicıların nakil öncesi HbsAg negatif iken nakil sonrası HbsAg pozitif hale gelmesine de-novo HBV enfeksiyonu denir. Kimi raporlarda bu durumun görülme sıklığının %10'a çıkabildiği bildirilmiştir [17] HbsAg negatif ancak Hbc-Ab pozitif olan donörlerden yapılan nakillerde alıcıda edinilmiş HBV enfeksiyonu görülme riski vardır. Yine transplantasyon yapılan kişiler normal popülasyondaki kişilerle aynı olacak şekilde diğer kaynaklar yoluyla da HBV enfeksiyonuna yakalanabilirler. Bu hastaların çoğunda de novo enfeksiyonun gidişi yavaş olup %85 de, bir yıl sonra yapılan karaciğer biyopsisinde ılımlı derecede inflamasyon görülürken % 50 de karaciğer fonksiyon testleri normal olarak görülür. Yine de HbcAb pozitif donörlerden yapılan nakillerde sağkalım süresi dört yıl azalmaktadır.

HbcAb pozitif donörlerin eliminasyonu zaten kısıtlı olan donör havuzunu iyice azaltabilir. Bu durum özellikle de HBV nin endemik olduğu ülkelerde önemlidir HbcAb pozitif donörden HbsAg pozitif hastalara antiviral profilaksi eşliğinde nakil yapılması bir yaklaşım olabilir. HbcAb pozitif donörlerden Anti-HbsAg ve/veya HbcAb pozitif alıcılara nakil yapılması da bir diğer yol olabilir.

De novo HBV enfeksiyonu serolojik olarak HBV negatif donörlerden yapılan karaciğer nakilleri sonrası da bildirilmiştir. Bu donörlerin gizli HBV enfeksiyonuna sahip oldukları karaciğerlerinde HBV-DNA barındırdıkları varsayılır. Reaktivasyon riski düşükte olsa bu tabloyu engellemek için HBV aşılması önerilir ancak siroza bağlı azalmış immün yanıtlar dolayısıyla beklenen başarı elde edilemeyebilir.

2.1.2.3.c. HBV Reenfeksiyonunun Önlenmesi

HBV reenfeksiyonunu önleme stratejisi nakil öncesi antiviral tedavi kullanımı ve nakil sonrası bu tedavilere HB-IG'in eklenmesinden oluşur. Bu strateji ile nakil sonrası HBV reenfeksiyon oranını %10 un altına indirir. M.Akarsu ve ark. tarafından yapılan çalışmada [18] HBV nedeni ile nakil yapılan 40 hastaya nakilde başlanmak üzere lamivudin ve HBIG den oluşan profilaksi verilmiştir. Bu çalışmada beş hasta 12 ay içerisinde ex olduğu için dikkate alınmamıştır. Geriye kalan 35 hasta ise nakil esnasında HBV-DNA'ları pozitif ve negatif olanlar şeklinde ayrıldıktan sonra HBV-DNA'sı pozitif olanlar nakilden önce sadece lamivudin almış olanlar ve herhangi bir tedavi olmamış olanlar şeklinde ayrılırken, HBV-DNA'sı negatif olanlar da kendi içinde nakilden önce herhangi bir tedavi almamış olanlar, sadece lamivudin tedavisi almış olanlar ve lamivudine ek olarak adefovir tedavisi almış olanlar şeklinde ayrılmıştır. Ortalama takip süresi 16 ay olup (6- 93 ay) takipte nakil esnasında HBV-DNA'sı negatif olup nakilden önce sadece lamivudin almış olan üç hastanın ikisinde 14. ve 16. aylarda rekürrens gelişmiştir. Sirotik hastalardaki antiviral tedavinin amacı viral süpresyon yolu ile karaciğer hastalığını stabilize etmek, karaciğer nakline olan ihtiyacı ertelemek ve transplantata giden hastalarda HBV reenfeksiyon riskini azaltmaktır

2.1.2.4. HEPATİT C VE KARACİĞER NAKLİ

HCV hastalarının %20 sinde yaklaşık on yılda siroz ve bu kişilerde de yıllık %2 ile %8 arasındaki bir riskle HCC gelişmektedir [19, 20] HCV enfeksiyonu karaciğer sirozunun en yaygın nedenlerinden biridir.HCV'ye bağlı sirozda 10 yıllık ortalama sağkalım oranı % 80 iken siroza bağlı herhangi bir komplikasyon varlığında bu oran %50 nin altına inmektedir [3] Bu durum bu hastaları karaciğer transplantasyonu için aday pozisyonuna getirmektedir.

Bu hastalarda yapılan nakillerden sonraki en önemli sorun ise HBV enfeksiyonunda olduğu gibi rekürren enfeksiyonlardır. Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren HCV enfeksiyonu neredeyse değişmez bir kural olarak hastaların tamamına yakınında ortaya çıkmaktadır.Reenfeksiyon operasyon odasında greftin reperfüzyonu esnasında olur ve viral titrelere 72 saat içinde nakil öncesi değerlere ulaşır.

2.1.2.4.a. HCV ve Prognoz

Nakil sonrası görülen reenfeksiyonun gidişatı nakil önceki duruma göre hızlanmış görülmektedir. Rekürrens HCV beş yıllık süreçte %20-40 oranında siroza ilerler. Rekürren

HCV enfeksiyonunun prognozuna etki eden değişkenlikler tam olarak anlaşılamamakla beraber donör karakteristikleri, viral karakteristikler (genotip viral yük) ve alıcının immün durumu önemli olabilir.

Donörün yaşı sonuçlar üstünde en önemli etkiye yol açan donör özelliğidir. Her ne kadar HCV (-) alıcılar için 60-80 yaş arası donörler kullanıldığında sağkalımla ilgili herhangi bir dezavantaj görülme de HCV (+) alıcılarda yaşlı donör kullanıldığı taktirde HCV rekürrensi daha şiddetli seyredebilmektedir. [21, 22] HCV genotipinin rekürrens varlığında hastalığın şiddetine olan katkısı tartışmalıdır Ancak bu konuda genotip1b ile ilgili olumsuz sonuçlar ağırlıktadır [23-25] Nakil sonrası immünsüpresyonun tipi ve derecesi muhtemelen hasalığın şiddetini etkilemektedir. Bu etki özellikle akut rejeksiyon tedavisi için yüksek dozda immünsüpresyon ile, özellikle de yüksek doz steroid ve anti-lenfosit antikor kullanıldığında ortaya çıkar. Ancak herhangi bir indüksiyon tedavisi ya da devam tedavisi lehine tatmin edici bir bilgi birikimi de yoktur.

2.1.2.4.b. HCV Rekürrensini Önlenmesi

Hastalarda vireminin ortadan kaldırılması ile rekürrens olasılığının en aza indirilmiş olması, transplantasyon öncesi en uygun yaklaşımın HCV eradikasyonu olduğu fikrini doğurmaktadır. Ancak dekompanze sirozlu hastalarda tedavi sıkıntılıdır. Tedavi bu aşamada ensefalopati, enfeksiyon ve diğer önemli yan etkilerde artış ile beraberdir [26]

2.1.2.5. AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ VE KARACİĞER NAKLİ

Akut karaciğer yetmezliği daha önceden karaciğer hastalığı olmayan ya da iyi kompanze karaciğer hastalığı olan bir kişide, bozulmuş karaciğer sentez fonksiyonları ile beraber akut şiddetli karaciğer hasarı ve ensefalopatinin birlikteliği olarak tanımlanır. Hastalık belirtilerinin ortaya çıkış zamanları ile ilgili olarak çeşitli tanımlamalar da bulunmaktadır.

-Daha önce sağlıklı olduğu bilinen bir kişide karaciğer yetmezliği ile ilgili semptomların başlamasından sonraki sekiz hafta içinde ensefalopatinin görülmesi.

-Altta yatan karaciğer hastalığı olan bir kişide sarılığın başlamasından itibaren iki hafta içinde ensefalopatinin görülmesi.

-Karaciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ile beraber sekiz hafta ile altı ay içinde ensefalopatinin görülmesi ise subfulminant hepatit olarak tanımlanabilir.

Oldukça geniş bir etyoloji spektrumu olmakla beraber en yaygın nedenler viral ya da özellikle de asetaminofen olmak üzere toksin ile uyarılmış hepatitis en yaygın nedenleridir. Diğer nedenler arasında otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, Budd Chiari, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve Reye sendromu sayılabilir.

Etiyoloji nedenleri jeografik olarak oldukça farklı yüzdelerle sahip olabilmektedir. ABD de 13 farklı transplant merkezinden elde edilen verilere göre asetaminofen %20 ile en yaygın nedeni oluşturmaktadır. Bunu sırası ile diğer nedenler izlemektedir. Kriptojenik (%15) ilaç reaksiyonu (%12), HBV (%10), HAV (%7) 13b(9). King's Collage verilerine göre 1973-1991 yılları arasında değerlendirilen 1014 akut karaciğer yetmezlikli hastada etyolojide asetaminofen toksitesi %57 oranında yer kaplarken HBV ya da HDV % 9 oranındaydı. Fransa Beaujon hastanesi kayıtlarına göre de 1972-1990 tarihleri arasında değerlendirilen 502 akut karaciğer yetmezlikli hastanın %45 de neden HBV ya da HDV iken asetaminofen sadece % 2 oranındaydı.

Bu hastalarda sonuçlar üzerinde olumlu etkileri gösterilebilmiş tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir ve karaciğer nakli yapılmış hastalarda bir yıllık sağkalım oranları % 80 ve üzerindedir [27]. Bu grup hastalara nakil endikasyonu konurken çok dikkatli olunmalı çok erken aşamada hastalara gereksiz karaciğer nakli yapılmamalı ancak ameliyat edilemeyecek denli ağır bir tabloya girmeleri de beklenmemelidir.

Hastaları karaciğer nakline yönlendirmek spontan iyileşmenin değerlendirilmesi temelinde olmalıdır ve bu da çoğu zaman tek bir faktörle ilişkili değildir. Çeşitli çalışmalarda prognoz üzerine etki eden faktörler değerlendirilmiştir. Bu faktörler arasındaki en önemli olanlar hepatik ensefalopati, hasta yaşı, ve akut karaciğer yetmezliğine neden olan olaydır. Düşük ensefalopati derecelerinde spontan iyileşme oldukça yüksektir. Grade I / II hepatik ensefalopatide %65 - 70 iken bu oran grade IV te % <20 dir. 40 yaş üstü ve 10 yaş altı hastalarda spontan iyileşme bu yaş aralıklarında kalan hastalara göre daha düşüktür. Asetaminofen toksitesi (şiddetli metabolik asidoz ve progresif kuagulopati dışındakiler), HAV ve HBV ye bağlı akut karaciğer yetmezliklerinde prognoz idiosenkrazik ilaç reaksiyonları ve Wilson hastalığına bağlı yetmezliklerden daha iyidir.

2.1.2.5.a King's Kollage Kriterleri

Akut karaciğer yetmezlikli hastaların prognozunu belirlemek için çeşitli istatistik modeller geliştirilmiştir. Bu modellerin bir tanesi de 1973-1985 yılları arasında takip edilen

588 akut karaciğer yetmezlikli hastadan elde edilen verilere dayanan King's College kriterleridir [28]. Karaciğer transplantasyonu endikasyonları bu kriterlere göre önerilmektedir.

Fulminan hepatit tablosu ile gelen Wilson ya da Budd-Chiari hastaları ayrı bir kategoride ele alınmalı, bu kişilerin hemen hepsinde mortalite geliştiği göz önüne alınarak hemen nakil endikasyonu konulmalıdır.

2.1.2.5.b Alternatif Yöntemler

Bunlardan bir tanesi hastanın nativ karaciğerinin yanına yedek bir karaciğer dokusunun naklini içermektedir. Nakledilen bu yedek karaciğer dokusu hastanın kendi karaciğeri iyileşene kadar destek sağlamakta ayrıca karaciğer naklinden koruyarak kronik ümmünsüpresyon kullanımından da kurtarmaktadır. Yine bu işlem için daha küçük bir karaciğer dokusuna gerek duyulması işlemin avantajlarından biri olarak görülmektedir. Eğer hastanın nativ karaciğeri iyileşirse greft bu kişiden alınarak ikinci bir kişiye de nakledilebilmektedir. Yedek karaciğer nakli umut verici olmakla beraber teknik olarak güçlüğü ve kontrollü çalışmaları henüz yeterince değerlendirilmemiş olması dolayısı ile yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Tablo 3. King's Kollage kriterleri

Asetaminofene bağlı
Arteriyel Ph<7.3 (ensefalopati derecesinden bağımsız olarak) veya,
Grade3 ya da 4 ensefalopati ve
Protrombin zamanı>100 sn (INR>8) ve
Serum kreatinin >3.4 mg/dl
Diğer nedenlere bağlı
PT >100 sn (INR >8) (Hepatik ensefalopati derecesinden bağımsız olarak) veya aşağıdakilerden herhangi üç tanesinin bulunması
1.Yaş <10 ya da >40
2. HBV ve HCV dışı viral, haloten veya idiosenkrazik ilaç reaksiyonuna bağlı olması
3.Ensefalopatiden önce sarılık süresinin yedi günden uzun olması
4.PT >50 sn
5.Serum bilirubin >18 mg/dl

2.1.2.6. PRİMER BİLİYER SİROZ (PBS) VE KARACİĞER NAKLİ

Son yıllarda PBS nedeni ile yapılan karaciğer nakillerinin oranı hafifçe düşmüştür. Bu durum erken dönem tedavinin faydaları ile ilişkilidir. Ancak yine de karaciğer nakli hala en

etkili tedavi seçeneğidir. Ortalama altı aylık sağkalım oranı %80 den düşük ise karaciğer nakli düşünülmelidir.

Nakil için optimal zamanlama ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Bu konuda karar vermek üzere iki farklı takip sistemi önerilmiştir. İlki başlangıç verileri ile, diğeri ise hem başlangıç hem de takip verileri ile [29] hasta sağkalımını değerlendirmeye dayanmaktadır. Bunlardan takip verilerini de kullanarak prognozu belirleyen sistemler daha başarılı bulunmuş ve bu yönde daha fazla kullanılır olmuşlardır. Ancak yine de nakil için PBS li hastalarda da prognozu belirleme ve transplantasyon zamanına karar vermede MELD skorlaması hali hazırda en yaygın kullanılan ve kabul gören sistemdir. Ancak bu hastalarda MELD skorlaması dışında karaciğer fonksiyonları korunmuş bile olsa inatçı kaşıntı, tekrarlayıcı ve debilitaye yol açan nontravmatik kemik fraktürleri varlığında hastalar transplantasyon adayı olarak değerlendirilmelidirler

Karaciğer transplantasyonu ile PBS'li hastalarda oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada bir beş ve on yıllık sağkalım oranları sırası ile %83-78-67 olarak raporlanmıştır [30]. Pek çok merkezde şu an bir yıllık sağkalım oranları %90-95 arasındadır.

2.1.2.6.a. PBS ve Rekürrens

Büyük ölçekli bir çalışmada [30] beş yıllık rekürrens oranı %8, 10 yıllık rekürrens oranı %22 bulunmuştur. Rekürrens için risk faktörleri tam olarak belirlenebilmiş değildir. Ancak ileri alıcı yaşı, uzun soğuk iskemi zamanı immünosupresyonun tacrolimus ile yapılmış olması ve donör yaşının düşük olması olası risk faktörleridir. Ancak şu da bir gerçektir ki her ne kadar hastalık rekürrensine bağlı greft etkilenmesi olsa da rekürrense bağlı greft kaybı oldukça düşüktür. Rekürrens hastalığın tedavisinde tam bir fikir birliği olmamakla beraber urso-deoksikolik asid tedavi seçeneği olarak uygun gibi görünmektedir. Biyokimyasal verileri düzeltmekle beraber rekürrens hastalık histokimyası üzerindeki etkileri net değildir [31]. Retrospektif bir çalışmada da greft ve hasta sağkalımı üzerinde etkisi gösterilememiştir [32]

2.1.2.7. PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT (PSK) VE KARACİĞER NAKLİ

PSC de nakil sonrası sonuçlar olumlu olmakla beraber bu hastalar diğerkaraciğer transplantasyonu endikasyonlarına göre artmış retransplantasyon ve azalmış sağkalım oranlarına sahiptir. Beş yıllık sağkalım oranları %85'ler civarındadır [33]. Karaciğer nakline karar vermek, PSK'lı hastalarda hastalığın doğal gidişatına karar vermekteki zorluk ve olası

biliyer sistem maligniteleri dolayısı ile oldukça zor bir karardır. Bu hastalar kolanjiokarsinoma için artmış riske sahip olduklarından ve bu durum nakil sonrası sağkalımda önemli derecede etkilere yol açtığından nakil öncesi malignite mutlak şekilde ekarte edilmelidir.

Hastalık prognozu ile ilgili klinisyenlere yardımcı olacak çeşitli prognostik modeller geliştirilmiş olup bunlardan en kullanışlı olanı Mayo Risk Skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemine online olarak ta internet üzerinden ulaşılabilir. (www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html). Bununla beraber PBS da olduğu gibi PSC’de de MELD skorlama sistemi prognozu belirlemede ve transplantasyona karar vermede primer olarak kullanılan skorlama sistemidir.

Bu hastalarda düşük MELD skorlamasına rağmen rekürren ya da refrakter kolanjit varlığı, dirençli kaşıntı ve de daha çok klinik çalışma amaçlı olmak üzere periferik ya da hiler kolanjiokarsinoma varlığında da karaciğer transplantasyonu yapılabilmektedir. Sarılık diğer karaciğer yetmezlik bulguları olmadan tek başına transplantasyon için endikasyon oluşturmamaktadır.

2.1.2.7.a. PSK ve Rekürrens

Çeşitli çalışmalarda transplantasyon sonrası rekürrens %14-20 civarında gösterilmiştir. Rekürrens gelişen hastaların ancak %30’u retransplantasyon ya da ölümlerle sonuçlanan progressif hastalık geliştirmektedir. Hastalık rekürrensi için çeşitli çalışmalarda olası faktörler de öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları immünsüpresif rejim, yaş, hastanın erkek olması, nakilden sonra cerrahi müdahaleye uğramamış kolon varlığı, CMV enfeksiyonu, nakilden önce kolanjiokarsinoma varlığı, uzamış kortikosteroid kullanımı gibi faktörlerdir. Bir çalışmada nakil öncesi yada esnasında gerçekleştirilen kolektominin hastalık rekürrensinden koruduğu raporlanmıştır.

2.1.2.8. OTOİMMÜN HEPATİT VE KARACİĞER NAKLİ

Otoimmün hepatiti (OİH) olup medikal tedaviye dirençli ya da intoleran olan 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 sağkalım oranları ise yaklaşık %75 civarındadır [34].

Nakil sonrası kullanılan yoğun immünsüpresif tedaviye rağmen hastalık rekürrensi görülebilmektedir. Çeşitli serilerde rekürrens oranları %20 ile %36 arasında değişmektedir

[35]. Genel olarak rekürren hastalık immünsüpresif tedavinin dozlarının azaltıldığı süreye kadar ortaya çıkmamaktadır. Otoimmün hepatit nedeni ile nakil yapılmış hastalar aynı zamanda rejeksiyon için de artmış risk taşımakta olup bir seride bu oran %75 olarak gösterilmiştir [36].

Otoimmün hepatit fulminat karaciğer yetmezliği şeklinde de seyredebilir. Bu tür hastalarda ki yaklaşım genel olarak diğer fulminant gidişli hastalıklardan farklı olmayıp yakın takip, komplikasyonların yönetimi ve kısa zamanda transplantasyon ihtiyacının belirlenmesi şeklindedir.

2.1.3. ORGAN PAYLAŞIM POLİTİKASI

2.1.3.1. UNOS

ABD’de her yıl 17.000 kişi bekleme listesine yazılırken sadece 5000 kişiye nakil yapılabilmektedir. Çoğu hasta nakil için beklerken hayatını kaybetmektedir. Nakil listesinde bekleme süresi nakil öncesi mortalite oranları ile orantılı olmayıp bu durum bekleme süresinin nakil için öncelik oluşturmadığını da göstermektedir. Nakil için bekleme listesine alınan hastaları hastalık şiddetinin derecesine göre sınıflandırmak için ilk defa ABD’de hastalık evresi olarak ta adlandırılan UNOS dereceleme sistemi kullanılmıştır. Bu sistemde hastalar şu şekilde ayrılmaktaydı.

Tablo 4. UNOS sınıflaması

UNOS 1 Tüm acil vakalar UNOS 2 Halihazırda yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalar UNOS 3 Yoğun bakım ünitesi dışında hastanede yatmakta olan hastalar UNOS 4 Nakil için evden çağrılacak olan hastalar
--

2.1.3.2. CHILD

Ancak bir süre sonra görülmüştür ki hastaların bakım şartları hastalık derecelerini belirlemede yeterli olmamaktadır. Takip eden dönemde 1996 da hastalığın şiddetini belirlemek için diğer bir sistem olan Child-Turcotte-Pugh (CTP) sistemi geliştirilmiştir [37] Bu sistemde hastalar şu şekilde sınıflandırılmaktaydı.

Tablo 5. CHILD sınıflaması

Değişkenler	1 Puan	2 Puan	3 Puan
-------------	--------	--------	--------

Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade3-4
Assit	yok	İlımlı	Şiddetli
Bilirubin mg/dl	1-2	2-3	>3
PBC için bilirubin	1-4	4-10	>10
Albümin gr/dl	>35,	2,8-3,5	<2,8
PT deki uzama	1-4	4-6	>6
Ya da INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Child A : 5-6 puan **Child B** : 7-9 puan **Child C** :10-15 puan

Takip eden dönemlerde CTP sınıflamasının tanımlanması ile UNOS sınıflaması yeniden değerlendirilerek bazı alt başlıklara ayrılmıştır.

UNOS status 1

Fulminan hepatik yetmezlik

Primer nonfonksiyone greft ya da ilk yedi gün içinde görülen hepatik arter trombozu

Dekompanze Wilson hastalığı

Bu durumdaki kişiler bekleme listesinde yüksek öncelikli olarak kabul edilirler.

UNOS 2a -UNOS 2b

CTP skoru 10 ve üzeri olanlar

Beklenen yaşam süresi yedi günden az

Yoğun bakımdan kabul edilmiş olan hastalar

CTP yedi ve üzeri olup portal hipertansiyona ait bir ya da daha fazla komplikasyona sahip

Evre 1-2 HCC li hastalar

UNOS 3

CTP skoru yedi ve üzeri olup ayaktan başvuran hastalar

2.1.3.3 MELD

CTP sınıflamasının çeşitli kısıtlılıkları vardır. Parametrelerin güvenilirliği bunlardan bir tanesidir.Hepatik ensefalopati, asit, INR nin çeşitli merkezlerce tekrarı durumunda ilk çıkan sonuçlarla benzer sonuçların bulunması zordur. Bir diğer kısıtlılık CTP skorunun üst sınırındır. Bu durum üst sınırı aşan parametrelere sahip hasta grupları arasında ayrım yapılmasını elverişsiz hale getirmektedir.Yine bir diğer durum da bekleme listesindeki mortalite oranları ile ilişkisinin onaylanmamış olmasıdır. Tüm bu kısıtlılıklar temelinde yeni skora sistemi üzerinde çalışılmış ve MELD skora sistemi geliştirilmiştir. İlk zamanlarda

transjüger intrahepatik portosistemik shunt yapılan hastaların kısa dönem mortalitelerini hesaplayabilmek amacı ile geliştirilmişse de zamanla bu skorlamanın karaciğer hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak karaciğer nakli için bekleyen hastalarda mortalite oranlarını belirlemede de kullanılabileceği keşfedilmiştir [38, 39]. Organ yönlendirilmesi için ise ilk defa ABD de ve 2002 den itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Üç biyokimyasal parametre kullanılmaktadır. Bunlar total bilirubin, INR ve serum kreatinin düzeyleridir.

$$\text{MELD} = 9.57 \times \log_e (\text{creatinine}) + 3.78 \times \log_e (\text{total bilirubin}) + 11.2 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43$$

MELD ile hastaların yaklaşık 3 aylık sağkalım oranı hesaplanmaya çalışılır. Yüksek MELD değerleri azalmış sağkalım oranlarını yansıtır. MELD i 40 olan bir hastanın 3 aylık sağkalım oranı %20 dir. Eski sistemde operasyona aday gösterilmek için gerekli minimal eşik Child-Pugh 7 ve üzeri idi. Bu durumun MELD deki eşdeğeri 10 dur.

İlk değerlendirmelerde MELD skorunun kullanılmasından sonra nakil listesinde bekleyen hasta sayısı azalırken, nakil işlemi yapılan hasta sayısının arttığı ve post-transplant sağkalım oranlarında değişikliğin olmadığı yönündedir [40]. Sonraki değerlendirmelerde ise bekleme listesinde olupta MELD skoru <15 olan hastalara karaciğer nakli yapıldığında bu hastaların sağkalım oranları nakil yapılmayan aynı grup hastalara göre daha düşük bulunmuştur [41]. Bu durum UNOS un “15 paylaşım” politikasının şekillenmesine yol açmıştır. Bu politika ile bebare donör organları MELD skoru <15 olanlardan önce >15 olanlara önerilmeye başlanmıştır [42].

MELD skorlaması klasik olarak fulminant hepatitli hastaların organ nakline yönlendirilmesinde kullanılmazken erken evre HCC, polikistik karaciğer hastalığı, hepatopulmoner sendrom, ailesel amiloid polinöropati, herediter oksalozis, hiperamonemi sendromu gibi özel durumlarda da yetersiz kalmaktadır. Bu hastalar için alternatif yönlendirme sistemleri geliştirilmiş ve bu konu ile ilgili güncel klavuzlar da yayınlanmıştır

MELD skoru ile ilgili bazı eleştiriler de yok değildir. Hesaplamada kullanılan parametreler terapötik girişimlerden ve parametrelerin ölçülmesinde kullanılan yöntemlerden etkilenmektedir. Son zamanlarda ki birkaç yayın MELD skorunun CTP ye göre üstün olmadığını göstermiştir [43, 44]. Ayrıca çoğu veri şunu da göstermiştir ki eğer MELD skorlamasında klinik (asit, ensefalopati) ya da biyokimyasal (serum sodyumu) değişkenler de eklenirse yöntemin prediktif değeri artmaktadır [45, 46]. Yine MELD skoru sonuçlar üzerinde olumsuz etkileri olabilecek donör kaynaklı verileri kullanmamaktadır. Güncel bir uğraşı alanı

alıcı ve verici çiftinde potansiyel etkilerin birlikte değerlendirildiği bir yaklaşımın geliştirilmesidir.

Sonuç olarak hastaların değerlendirilmesinde şu basamaklar izlenebilir.

1 adım ; Son dönem karaciğer hastalığına ait olan bir komplikasyonun olup olmadığıdır.

2.adım ; Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesidir.

3.adım ; Transplantasyon için yönlendirmenin ne zaman yapılacağıdır. Genel olarak hasta herhangi bir komplikasyona ya da HCC ye sahipse ve/veya MELD 10 a eşit ya da büyükse refere edilmesi şeklindedir.

2.1.4. KARACİĞER NAKLİNDE DONÖR VE GREFT

Malign hastalığı olmayan (primer beyin tümörü hariç) 0-75 yaş arası beyin ölümü tanısı konmuş tüm kişiler donör olabilirler. Bu kişilerde HLA uyumluluğu organ kısıtlılığı nedeni ile aranmamaktadır. ABO kan grubu uyumu olmayan hastalarda mortalite %5-10 arttığı için ABO uyumu aranmaktadır. Ancak fulminant karaciğer yetmezliklerinde ABO uyumu da aranmaz. Elde edilebilen organ sayısının bekleme listesine eklenen hastaların sayısından çok daha az olması sebebi ile donör kriterlerinin genişletilmesi, alternatif greft yollarının bulunması (canlı donörden nakil, parçalı karaciğer nakli, domino greft nakli) ve kalp atışı olmayan donörden nakil gibi yollara başvurulmuştur. Bu yollar belli oranda çözüm sağlamışsa de beraberinde etik bazı konuları da doğurmuştur.

2.1.4.1.DONÖR KRİTERLERİNİN GENİŞLETİLMESİ

Genişletilmiş kriterlerle donasyon için kesin tanımlamalar mevcut değildir. Fakat başından itibaren zayıf fonksiyon ya da primer non-fonksiyone bir durum için risk mevcut ise o donör marjinal olarak kabul edilir Genellikle genişletilmiş donör kriterleri donör spesifik (>65 yaş, greftin >%30 dan fazlasında yağlanma, beyin ölümü ile organ alımı arasında ki zamanın uzun olması ve greftin hepatit B ya da hepatit C ile enfekte olması) ve nakil spesifiktir (soğuk iskemi >12 saat)

2.1.4.2. Donör Yaşı

Yaşlı donörlerden organ alımı progresif olarak artmaktadır. ELTR verilerine göre günümüzde karaciğer greftlerinin %20 den fazlası 50 yaştan büyük donörlerden sağlanmaktadır. Benzer şekilde UNOS verilerine göre de 50 yaştan büyük kadaverik

donörlerin oranı 1996'da %25'ten 2006'da %34'e çıkmıştır. Yine 65 yaştan büyük kadaverik donörlerin oranı da 1996'da % 6'dan 2006'da % 10'a çıkmıştır. Her ne kadar yaş tek başına bir kontrendikasyon olmasa da her hasta kendi içinde mutlaka değerlendirilmelidir. Ateroskleroz için özel bir önem verilmelidir çünkü ciddi vasküler komplikasyonlara yol açabilir. Yine steatoziste erken dönemde greft sağkalımında istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Üstelik hepatit C'li hastalara böyle greftlerin verilmesi ile erken rekürrensler görülebilir. Çalışmalar göstermiştir ki HCV si olup 60 yaşından büyük donörlerden nakil yapılanlarda, 40 yaşından küçük donörlerden nakil yapılanlara göre daha çok erken agresif rekürrens ve greft kaybı görülmektedir[47, 48]. Bu nedenle HCV'li hastalarda nakilden önce donör yaşı mutlaka değerlendirilmelidir.

2.1.4.3. HBV-HCV Pozitif Donör

HBV ve HCV organ spesifik enfeksiyonlar olup bu virüslerle enfekte kişilerden alınan organlar seçilmiş kişilere verilebilir. Örneğin HbC-Ab pozitif bir kişiden HBV enfeksiyonlu bir kişiye karaciğer nakli yapmak akla yatkın bir seçenektir. Bazı merkezlerde bu tür greftler HBV negatif kişilere bile organ kısıtlılığı nedeni ile verilebilmektedir. HCV'li donörlerden HCV pozitif hastalara yapılan nakillerde de olumlu sonuçlar yayınlanmaktadır [49]. Ancak aynı durum başka bir çalışmada ise [50] gösterilememiştir.

2.1.4.4. Canlı Donör

Canlı vericiden nakil ilk defa 1989 yılında yapılmıştır. Canlı donör kullanmak kısıtlı organ varlığının bir sonucudur ve bekleme listesindeki hastalarda azalmış mortalite ile sonuçlanmıştır. Asya ülkelerinde yaygın olarak kullanılırken Avrupa ve ABD de daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Batı ülkelerinde günümüzde toplam nakillerin %4'ü olacak şekildedir. Canlıdan nakillerde ABO ve HLA uyumu aranır Bu tür transplantasyonlarda verici için komplikasyon oranları % 9 ile % 67 arasında [50, 51] mortalite oranları ise %0,05 ile %0,5 arasında değişmektedir [52].

2.1.4.5. Kalp Atımı Olmayan Donör

Hastanede beklenen kardiyak arresti olan hastalardan elde edilen greftler bir diğer alternatif yoldur. UNOS verilerine göre bu yolla elde edilen organların oranı kadaverik donörlerden elde edilen toplam karaciğer havuzunun %3'ünü oluşturmaktadır. Ancak deneyimler göstermektedir ki bu yolla elde edilen karaciğer greftlerine artmış oranda biliyer

darlık, hepatik arter darlığı, hepatik abseler ve önemli derecede artmış primer non-fonksiyone durum eşlik etmektedir. Yine bu yolla transplantasyon yapılmış alıcılarda daha uzun hastanede yatış süreleri ve daha fazla maliyet varlığı görülmüştür. Feng ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada [53] (donör risk indeksi geliştirilmiştir-DRI) kalp atımı olmayan hastalardan elde edilen greftin greft kaybı açısından daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. Bugün için bu prosedürle ilgili henüz açıkça bir fikir birliği yoktur.

2.1.4.6. Steatoz

Steatozis ile olan artmış risk büyük oranda şiddetli makrosteatoz ile ilişkilidir. (>60) Bu nedenle bu tür organlar transplantasyonda kullanılmamalıdır. Bu durumun tersine hafif şiddetteki makrosteatoz varlığında (<30) yapılan transplantasyonlarında oldukça olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak orta derecedeki bir yağlanma varlığında (30-60) donasyon tartışmalıdır. Günümüzde çoğu merkez %40 tan fazla yağlanma görülen donör karaciğerini kullanmaktan kaçınmaya çalışmakta ve %50 den fazla yağlanma görülen organları ise reddetmektedir [54]. Çünkü bu durumda operasyon primer non-fonksiyone yada düşük fonksiyonlu greft ile sonuçlanabilmektedir.

2.1.4.7. Parçalı Karaciğer Grefti

İki alıcı için tek bir greftin iki ayrı parçaya ayrılması donör kısıtlılığı çerçevesinde bir diğer alternatif yoldur. Ancak bu işlemin oranı UNOS raporlarında %3 ve ELTR raporlarında %5 civarında gösterilmiştir. Şimdiye kadarki raporların çoğunda bu yöntem ile ilgili olumlu sonuçlar elde edilmiş iken [55, 56] bazılarında ise dikkatli olunması ya da sakınılması yönünde sonuçlar elde edilmiştir [57]. Farklı merkezlere ait farklı sonuçlar muhtemelen tecrübelerine, donör ve alıcı seçimi kriterlerine, grefti ayırma tekniğine, arteriyel ve biliyer rekonstruksiyon tekniğine dayanmaktadır. Çalışmalarda sonuçların giderek iyileştiği de gösterilebilmektedir. Ancak yine de bu tercihin uygulamadaki zorlukları sebebi nedeniyle seçilmiş hastalarda ve oldukça uzmanlaşmış merkezlerde yapılması önerilir

2.1.4.8. Domino Greft

Nakil edilmiş bir karaciğerin daha sonra ikinci bir defa nakil edilmesidir. Bu yöntem normalde nakil yapılmayacak olan hastalar ile kısa bekleme zamanı olduğu düşünülen hastalara önerilebilir. Domino karaciğer nakli için ana endikasyonlar HCC, HCV ve alkolik karaciğer hastalıklarıdır. Yine retransplantasyona ihtiyacı doğan hastalarda da bu yönde tecrübeler bulunmaktadır.

2.1.4.9. Soğuk İskemi Zamanı

Uzamış soğuk iskemi zamanı oldukça önemlidir çünkü primer non-fonksiyone greft için olduğu kadar aynı zamanda hasta ve greft sağkalım oranları ile de direkt ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür [58]. Oniki saatten uzun bir soğuk iskemi zamanı iki kat artmış preoperatif hasar ve buna bağlı post operatif dönemde artmış biliyer sistem darlıkları ve azalmış greft sağkalım oranları ile ilişkilidir [59]. Üstelik soğuk iskeminin süresi sinüzoidal hücre hasarı ve hiperkuagulabilite ile de ilişkilidir. Soğuk iskemi zamanının etkisi diğer greft özelliklerine bağlı olarak değişebildiği halde marjinal greftlerde en etkili değişken olabilmektedir. Bu nedenle yağlı greft ve yaşlı donör varlığında soğuk iskemi zamanını minimumda tutmak greft fonksiyonları için oldukça önemlidir.

2.1.5. KOMPLİKASYONLAR

Karaciğer nakli sonrası görülen komplikasyonlar başlıca dört gruba ayrılır.

- 1- Cerrahi teknikle ilgili olanlar
- 2- Rejeksiyon
- 3- Primer hastalığın nüksü
- 4- Medikal komplikasyonlar

2.1.5.1.CERRAHİ TEKNİKLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

2.1.5.1.a Hepatik Arter Trombozu (HAT)

Karaciğer nakillerinden sonra erişkinlerde %7-9 oranında görülür. Teknik problemlerin yanı sıra donör/alıcı yaş oranlarının düşük olması, anti-kardiyolipin antikorların ve diğer pıhtılaşma bozukluklarının varlığı, sigara içimi ve CMV enfeksiyonu hepatic arter trombozu için risk yaratan faktörlerdir

Transplant sonrası erken dönemde (ilk iki hafta içinde) ortaya çıkan hepatic arter trombozu fulminan karaciğer yetmezliği benzeri tabloya yol açabilir. Transplant sonrası 2 aydan daha geç bir dönemde ortaya çıkan HAT ise stenoz veya intima hiperplazisine bağlı

olarak ortaya çıkar, yavaş progresyon gösterir ve bu nedenle bu gruplarda gelişen kollateraller re-arterializasyonu sağlayabilir.

Biliyer sistemi besleyen tek vasküler yapı hepatik arter olduğu için hepatik arter trombozu sonrası safra sızması intrahepatik biloma, biliyer striktürler, sekonder biliyer siroz gibi biliyer sisteme ait görülen komplikasyonlar sıklıkla görülür. Erken dönemde HAT varlığında anjiyografik girişimle re-vaskülarizasyon sağlanamazsa acil cerrahi girişim gerekli olabilir. Ancak erken dönem HAT sonrası sıklıkla retransplantasyon gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

2.1.5.1.b. Portal Ven Trombozu (PVT)

Karaciğer nakli yapılmış olan hastaların %1-3 de görülür. Transplantasyon sonrası erken dönemde görülen portal ven trombozunda fulminant hepatit benzeri tablo görülebilir. Bu durumda acil revaskülarizasyon ya da retransplantasyon cerrahisi gerekli olabilir. Geç dönemde görülen portal ven trombozu ise asemptomatik olabilirse de zamanla gelişen portal hipertansiyon sebebi ile üst gastrointestinal kanamalar, asid veya ensefalopati gibi komplikasyonlar görülebilir. Karaciğer rezervi iyi olan hastalarda shunt operasyonu yapılabilir. Rezervi iyi olmayan ya da shunt operasyonuna elverişli olmayan hastalarda retransplantasyon gerekli olabilir

2.1.5.1.c. Hepatik Ven Trombozu

Transplantasyon öncesi Budd-Chiari sendromu, hepatoselüler kanser veya hiperkoagulasyona yatkınlık yaratan problemleri olan hastalarda ameliyat sonrası hepatik venlerde veya inferior vena kavada tromboz gelişebilir. Obstruksiyonun parsiyel olduğu asemptomatik hastalarda herhangi bir girişime gerek olmayabilir. Portal hipertansiyon ve komplikasyonları ortaya çıkarsa shunt operasyonu, tam obstruksiyon durumlarında da retransplantasyon gerekli olabilir.

2.1.5.1.d. Kanama

Kanamalar teknikle ilgili problemlerden kaynaklandığı gibi bakteriyel invazyon ya da mikotik anevrizmalara da bağlı olabilir. Bu tür komplikasyonların karaciğer nakli sonrası görülme oranı % 10-15 olarak bildirilmiştir. Kanamanın hemodinamiği bozduğu durumlarda acil cerrahi girişim gerekebilir. Mikotik anevrizmadan kaynaklı bir kanama varsa anevrizma

bölgesi eksize edilir ve yeni bir damarsal yapı oluşturulmaya çalışılır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda retransplantasyon gerekli olabilir

2.1.5.1.e. Biliyer Komplikasyonlar

Biliyer sistem hasarlanma sonrası rejenerasyon yeteneği son derece kısıtlı olan bir sistemdir. Bu nedenle nakil sonrası biliyer komplikasyonların görülme sıklığı %25'lere kadar çıkabilir. Biliyer komplikasyonların %80'i ilk 6 ay içinde görülür. Birinci yıldan sonra görülme sıklığı hızla azalmakta ve yıllık % 4 gibi düşük rakamlara gerilemektedir. Biliyer sistemde hasara yol açan nedenleri teknik nedenler, iskemi-reperfüzyon hasarı, hepatik arter trombozu, immünolojik faktörler, özellikle CMV olmak üzere enfeksiyonlar şeklinde sayabailiriz.

Nakil operasyonlarında biliyer sistem rekonstrüksiyonu için en sık kullanılan yöntemler koledoko-koledokostomi ve koledoko-jejunostomidir. Tüm dünyada koledoko-koledokostomi yöntemi giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu yöntemle operasyon süresi kısılırken Oddi sfinkteri de korunabilmektedir. Bu yöntemle yapılan operasyonlar sonrası hastanın biliyer sistemine endoskopik olarak ta ulaşılabilir. Bir diğer avantajı ise bu tip anastomozda herhangi bir sorun olduğunda anastomoz tipi koledoko-jejunostomiye dönüştürülebilir.

Biliyer sistem rekonstrüksiyonu için koledoko-jejunostomi tipi anastomozun tercih edildiği bazı durumlar vardır. Retransplantasyon, ekstrahepatik safra kanallarını tutan hastalıkların varlığı veya alıcı ve verici safra kanalları arasında ciddi çap farkı olması bunlardan bazılarıdır. Bu anastomoz tipinde sürenin uzun olması, bir jejunal bacak oluşturulması gerekliliği ve bu durumda biliyer sisteme endoskopik olarak ulaşmanın pek mümkün olmaması yöntemin başlıca dezavantajlarıdır.

2.1.5.2. REJEKSİYON

Karaciğer nakli sonrası hiperakut, akut ve kronik olmak üzere üç tip rejeksiyon görülür. Hiperakut rejeksiyon çok seyrek görülen, transplantasyon sonrası saatler içinde ortaya çıkan, arter endoteline karşı hastada mevcut olan antikorların aracılık ettiği, klinik seyri ve sonuçları çok ağır olan bir komplikasyondur. Genellikle ABO kan uyuşmazlıklarında görülür. Hastanın kurtulması acil retransplantasyon gerçekleştirilebilmesine bağlıdır.

Akut hücresel rejeksiyon karaciğer nakillerinden sonra en sık rastlanan rejeksiyon şeklidir. Hastaların yaklaşık %60 da görülebilmektedir. Genellikle nakil sonrası 7-20 günler arasında sıklıkla onuncu gün civarında ortaya çıkar. Klinik yakınma pek olmazken karaciğer

fonksiyon testlerinde belirgin yükselmeler görülür. İmmünoşüpresif ilaç dozlarının arttırılması yeterli olabilir. Yetersiz olduğu durumlarda puls steroid tedavisi uygulanır.

Kronik rejeksiyon yaklaşık %3 hastada görülmektedir. Genellikle altıncı hafta ile altıncı aylar arasında görülür. Safra kanal harabiyeti ve kaybıyla gittiği için 'vanishing bile duct syndrome' olarak adlandırılan bu rejeksiyon tipinde kolestatik enzim yüksekliği ön plandadır. Tedavisinde en etkili ilaç tacrolimustur. Retransplantasyon yapılan hastaların %15-20 de neden kronik rejeksiyondur.

2.1.5.3. MEDİKAL KOMPLİKASYONLAR

2.1.5.3.a. Obezite-Hiperlipidemi-Hipertansiyon (HT)-Kardiyovasküler Hastalıklar

Kilo alımı ve obezite nakil sonrası hastalarda büyük oranda görülmektedir. Obezite sıklıkla nakilden sonraki ilk iki yıl içinde gelişir ve % 40' tan fazla hastayı etkiler [2]. Steroid kullanımı, iştah artımı ve kendini iyi hissetmelerinden dolayı hastalar kilo almaktadırlar. Diyet kontrolü ve eksersiz programları ile bu durumun üstesinden gelinebilir.

Hiperlipidemi ise %30 dan fazla alıcıda görülebilir. Diyet programları, obezite ve diyabetin tedavisi ya da immünoşüpresif tedavilerin modifikasyonu ile tedavi edilebilir. Antilipemik ilaçlar da gerekli olabilir

Karaciğer nakli yapılan hastalardaki hipertansiyon insidansı %55-85 arasındadır. HT gelişiminden sorumlu en önemli etken kullanılan immünoşüpresif ilaçlardır. Calcineurin inhibitörleri afferent arteriyol vazokontraksiyonu ile, kortikosteroidler ise hipervolemi yaparak HT'a yol açmaktadırlar.

Tüm bu nedenlere bağlı olarak artan kardiyovasküler hastalıklar alıcılarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda kendi yaş gruplarındaki kontrol grubuna göre rölatif kardiyovasküler olay riski 2,6 kat olacak şekilde artmıştır [60]. Bir çalışmada ise nakil yapılmış olan hastaların uzun dönem takiplerinde KVH'lar tüm ölümlerin %8,3 lük bir kısmından sorumlu olarak görülmüştür.

Böbrek yetmezliği karaciğer nakli sonrası mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Nakil sonrası beş yılda kümülatif risk %20 gibi yüksek bir orandadır [61]. Hipertansiyon, calcineurin inhibitörlerinin(CNI) kullanımı ve nakil öncesi böbrek yetmezliği varlığı en önemli etkenlerdir. Hipertansiyonun etkin şekilde tedavisi ve CNI'ların değiştirilmesi ile sonuç alınabilir.

Osteoporoz nakil sonrası sıkça görülen bir durumdur. Düşük kalsiyum ve D vitamin değerleri, azalmış kas kütlesi ve inaktivite, kötü beslenme ve uzamış steroid kullanımı dolayısıyla görülebilir. Steroidlerin kesilmesi, bifosfanatların eklenmesi ve diğer önleyici tedbirlerin alınması yolu ile mücadele edilir.

Nakil hastaları malignite için artmış risk altındadırlar ve bu hastalarda takipte %5-15 arasında malignite gelişir. Cilt kanserleri, lenfoma ve lenfoproliferatif hastalıklar bu grupta yaygın olup normal popülasyona göre 3 kat daha fazla ölüm oranlarına sahiptirler. Bu popülasyondaki artmış malignite riski dolayısıyla belirli bir klavuz olmamakla beraber nakil sonrası ilk iki yılda yakın takip edilmeleri önerilmektedir.

2.1.6. KONTRENDİKASYONLAR

Tüm diğer tedavi yöntemlerinde olduğu gibi karaciğer transplantasyonu için de kontrendikasyon listesi yıldan yıla değişebilmektedir. Bu değişim sıklıkla da önceden kontrendikasyon listesinde olan bir durumun zaman içinde bu listeden çıkması şeklinde olmaktadır. 1990 ların başına dek HBV enfeksiyonu varlığı operasyon sonrası yüksek nüks oranları nedeni ile karaciğer nakli için kesin kontrendikasyon iken, geliştirilen profilaksi yöntemleri ile bugün nakil sonrası en yüz güldürücü hastalıklardan biri haline gelmiştir. Aşağıda olası kesin ve rölatif kontrendikasyonlar gösterilmiştir.

Tablo 6. Karaciğer naklinde kontrendikasyonlar

Extrahepatik malignite
Makrovasküler ya da diffüz yayılımla beraber olan hepatik malignite
Tedavi edilemeyen sepsis
İleri kardiyopulmoner hastalıklar
Aktif alkol ya da ilaç bağımlılığı
Transplantasyona engel olabilecek anatomik anormallikler

Tablo 7. Karaciğer nakli için rölatif kontrendikasyonlar

Yaş

Portal ven trombozu

HIV

Önceki malignite öyküsü

Aktif psikiyatrik durum

2.1.6.1. Alıcı Yaşı

Bugün nakil için spesifik bir yaş sınırı yoktur. Ancak çoğu merkez 60 yaş ve üstünü rölatif kontrendikasyon olarak görmektedir. Ancak yine de ELTR verilerine göre Avrupada son 15 yılda 60 yaş üstü karaciğer nakli yapılan hasta sayısı belirgin derecede artmıştır. Yüzde olarak %10 larda kalan 1990 lardaki durumun tersine günümüzde neredeyse %20 lerin üzerine çıkmıştır [2]. Böylelikle nakil merkezlerinin tutumları da değişikliğe uğramış ve 65 yaşa kadar hastalar, nakli için değerlendirilmeye başlanmıştır.

2.1.6.2. Alıcının Psikiyatrik Durumu

Bütün hastaların nakil sonrası beklenen uyumu sağlayabilecek psikososyal geçmişe sahip olması beklenir. Hastalar bu gerekliliği yerine getirebilecekleri gösterilmeden nakil listesine alınmamalıdır. Aktif alkol ve madda bağımlılığı, hatta bazı merkezlerde sigara bağımlılığı bile nakil için mutlak kontrendikasyonlar arasındadır. Bu tür bağımlılığı olan hastalarda nakilden önce minimum 3 ya da 6 aylık bir arınmışlık dönemi istenmektedir. Çoğu merkez rastgele serum ve idrar örnekleri ile bu durumu teyit etmektedir.

2.1.6.3. Enfeksiyon ve Sepsis

Bakteriyemi, osteomyelit, fungal enfeksiyonlar ve pyojenik enfeksiyonlar gibi diğer enfeksiyonlar nakilden önce agresif olarak tedavi edilmelidirler. Özellikle spontan bakteriyel peritonitli hastalarda nakilden önce en az 48 saatlik bir antibiyoterapi sağlanmış ve enfeksiyonun eradike edildiği dokumante edilmiş olmalıdır.

Yakın bir zamana kadar HIV enfeksiyonu karaciğer nakli için mutlak kontrendikasyonlar listesinde bulunmaktaydı. Ancak antiretroviral tedavideki gelişmeler ışığında bu grup hastalardaki sonuçlarda belirgin düzelme sağlanmıştır. Günümüzde HIV pozitifliği giderek mutlak kontrendikasyonlar listesinden çıkmaktadır. Geçirilmiş akciğer

tüberkülozu nakil için engel değildir. Ancak aktif tüberküloz varlığında hastaların nakil öncesi en azından 2-3 hafta tedavi edilmiş olması ve nakil sonrası da bir yıl daha tedaviye devam edilmesi gerekir. Aktif pnömoni ve kontrolsüz sepsis ise nakil için mutlak kontrendikasyondur.

2.1.6.4. Malignite

Mevcut malign melanom dışı cilt kanserleri ve seçilmiş metastatik nöroendokrin tümörler dışında ekstrahepatik malignite varlığı mutlak kontrendikasyonlar listesindedirler. Transplantasyon yapılan hastalar immünsüpresif olmaları dolayısı ile rekürrens maligniteler yönünden risk altındadırlar. Önceki hematolojik ya da solid organ kanserleri varlığında ise spesifik bir klavuz olmamakla beraber yaygın olarak kabul edilen durum nakil öncesi en az iki yıl boyunca kür elde edilmiş olması şartıdır. Malign melanoma, akciğer ve kolon kanseri gibi bazı spesifik kanserlerde ise kür süresi minimum beş yıl olmak üzere daha da fazla uzatılabilir [3, 62]

2.1.6.5. Obezite

Karaciğer nakli adayları sıklıkla obez olup bu durum giderek artmaktadır. Obez olan adayların beş yıllık sağkalım oranları (BMI >35) obez olmayanlara göre belirgin olarak daha düşüktür. BMI >40 olarak tanımlanan morbid obezlerde ise bu durum daha da çarpıcıdır. Bu son grup hastalarda, artmış primer nonfonksiyone greft sıklığı ile beraber azalmış bir aylık, bir yıllık ve iki yıllık sağkalım oranlarına rastlanır [35]. Bu bilgiler ışığında morbid obezite mutlak kontrendikasyonlar arasında sayılabilir.

2.1.6.6. Portal Ven Trombozu

Portal ven trombozu mutlak kontrendikasyon listesinde olmamasına rağmen varlığı durumunda post operatif greft disfonksiyonu ve perioperatif mortalite için kolaylaştırıcı bir sebep olarak kabul edilir [63]. Tüm hastalar operasyon öncesi portal ven trombozu ve hepatik arter varyasyonları yönünden incelenmelidir.

2.2.MALİYET ANALİZLERİ

Genel sağlık politikalarının oluşturulmasında maliyet gözönünde bulundurulması gereken oldukça önemli bir parametredir. Pekçok ülke artan sağlık harcamalarına karşın kısıtlı kaynaklarla yüzyüzedir. Bu anlamda karaciğer nakli oldukça pahalı ancak aynı zamanda

sonuçları bakımından da oldukça etkili bir yöntem olarak kabul görmüş bir tedavi modolitesidir

Karaciğer naklinin maliyeti donör,alıcı ve de nakil merkezi ile ilişkili pekçok değişkene bağlı olarak değişebilmektedir. Güncel bilgiler ışığında alıcının başta MELD skoru olmak üzere bazı özelliklerinin nakil sonrası artan maliyetlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak olası diğer değişkenler henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Alıcı ve donöre ait değişkenlerin prosedürün maliyeti ile ilişkisini belirlemek üzere pekçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların pekçoğunda bakılan ortak değişkenleri řu şekilde sıralayabiliriz.

Tablo 8. Karaciğer naklinde maliyetle ilgili değişkenler

MELD skoru
CHILD skoru
UNOS
Etyoloji
Canlı / kadaverik donasyon
Yaş
Alıcıda böbrek yetmezliği
Alıcının BMI
Yatış süresi
Soğuk iskemi zamanı
Alıcıda nakil öncesi PVT varlığı
Önceki operasyonlar
Alıcının ve donörün cinsiyeti
Nakil sonrası alıcıda enfeksiyon
Alıcıda DM varlığı

2.2.1. MELD SKORU

MELD skoru nakil öncesi mortalite ile oldukça doğru bir şekilde korelasyon gösteren bir skora sistemdir. Bu durum nakil için bekleme listesinde olan hastaların önceliğinin hastalık şiddeti temelinde değerlendirilmesi nedeni ile MELD'i kullanışlı hale getirmektedir. Bu sayede donör organları en acil olan hastaya yönlendirilebilmektedir. MELD skora sisteminin bekleme listesindeki mortaliteyi azalttığı bugün genel olarak kabul gören bir gerçektir. Öte yandan MELD skora sisteminin nakil sonrası sağkalım oranları ile olan korelasyonu oldukça zayıftır. Bu durum pekçok çalışma ile de desteklenmiştir [64, 65]. Bekleneceği üzere hastalık şiddeti arttıkça maliyetlerde artmaktadır. Bu durum daha önceki çalışmalarla da gösterilmiştir [66-68]

Bu temelde hastalık şiddeti temeline dayanan MELD skora sisteminin devreye girmesi ile beraber, MELD'in transplantasyon öncesi ve sonrası maliyetlerle ilişkisini araştıran çalışmalar da yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda MELD skorasının toplam

hastanede yatış süresi ve yatan hastada toplam maliyetler ile ilişkili olduğu gösterilmişken nakil sonrası taburcu olan hastalarda maliyet ile ilişkisi gösterilememiştir.

W. K. Washburn ve ark.nın yaptığı 222 karaciğer transplantasyonu yapılan hastanın dahil edildiği çalışmada [69] MELD'in maliyetlerle olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Yatan hasta maliyetleri toplam 12 başlık altında incelenmiştir. Bunlardan sadece toplam maliyet, ilaç, laboratuvar, radyoloji, diyaliz ve fizik tedavi harcamaları MELD skorlaması ile güçlü korelasyon göstermiştir. Masrafların diğer alt kalemleri ile ilişki ise daha zayıf olarak görülmüş ya da ilişki görülmemiştir. (kan bankası, operasyon odası, anestezi, yoğun bakım, cerrahi/medikal malzemeler, göğüs hastalıkları servisi masrafları gibi) Yine bu çalışmada nakil öncesi 90 günlük sürede toplam hastaneye yatış süresi MELD ile ilişkili bulunurken aynı dönemdeki masraflar ilişkili bulunmamıştır

2.2.2. ETYOLOJİ

2.2.2.a. Alkol

Alkol ve olasılıkla da eş zamanlı kullanılan sigara dolayısı ile GİS, KVS, santral sinir sistemi, ümmünsistem, beslenme ve daha pekçok alanda kronik komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu hastalarda siroz nedeni ile yapılacak karaciğer transplantasyonu tek başına bu etkilerinin tamamen ortadan kalkmasında yeterli değildir. (Bu anlamda en büyük etki alkol ve sigaranın bırakılması ile elde edilmektedir) Alkolik karaciğer hastalığında pekçok merkezce uygulanagelen kural alkolün en azaltı aylık süre ile nakilden önce bırakılmış olmasıdır. Bu yolla alkolün yan etkileri nakil sürecine kadar kısmen giderilmeye çalışılmakta ve tekrar alkole başlama ihtimali değerlendirilmeye çalışılmaktadır.

Showstack ve ark.tarafından yapılan bir çalışmada [68] alkolik karaciğer hastalığı nedeni ile yapılan transplantasyonların maliyetinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yine bir başka çalışmada da alkole bağlı karaciğer hastalığı ile yapılan nakillerde maliyet %26 oranında daha fazla bulunmuştur [66]. Bu durum olasılıkla alkolün sistemik yan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Ancak bir diğer çalışmada [70] ise bu durum tam tersi olarak görülmüştür. Bu çalışmada alkolik siroz sebebi ile yapılan nakillerin maliyetinin daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmanın yapıldığı merkezin hasta seçimindeki sıkı kriterlerinin bu sonucu doğrulduğunu ileri sürülmüştür.

2.2.2.b. Fulminant Hepatik Yetmezlik

Fulminant hepatik yetmezlik nedeni ile operasyona alınan hastalar şiddetli hastalık dolayısıyla artmış komplikasyonlarla daha fazla yüzyüze kalırlar (enfeksiyon,böbrek yetmezliği, kanama, uzamış entübasyon, metabolik düzensizlikler gibi). Bu durum bu hastalardaki maliyetlerin, operasyonun rölatif olarak daha elektif şartlarda yapıldığı kronik karaciğer hastalarına kıyasla daha fazla olacağını düşündürmektedir. Ancak karaciğer nakli yapılan bir hastanın maliyeti hesaplanırken en doğru olanı bu hastaların nakilden önceki ve nakilden sonraki maliyetlerinin de göz önüne alınmasıdır.Bu anlamda maliyetle ilgili çalışmaların bir kısmında genellikle nakilden önceki 90 günlük süre göz önüne alınmışken nakilden sonraki süre ise bir yıla kadar uzatılabilmektedir.

Nakil öncesi ve nakil sonrası maliyetlerin göz önüne alındığı bir çalışmada [71] akut ve kronik karaciğer yetmezlikli hastaların maliyetleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kronik hastalığa sahip olanların nakilden önce sıklıkla değerlendirme ve dekompanzasyon nedeni ile hastaneye yatış öyküleri görülmüşken (ortalama 26 gün) akut karaciğer yetmezlikli hastalarda hastalığın doğası gereği böyle bir aşama görülmemektedir. Bu yolla kronik hastaların nakil öncesi maliyetleri artmış olarak görülebilmektedir.Yine nakilden sonraki bir yıllık takiplerde de akut yetmezlikli hastaların maliyeti daha düşük olarak görülmüş ve bu durum bu hastaların bu dönemde daha az yatırımları ile (olasılıkla da düşük sağkalım oranları nedeni ile) açıklanmıştır. Sadece nakil için yatışta oluşan maliyetlerin göz önüne alınması durumunda ise akut yetmezlikli hastalarda maliyetler artan hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak artmış görülmektedir.

2.2.2.c. HBV

HBV ye bağlı karaciğer hastalığı sebebi ile yapılan nakilleri diğerlerinden ayıran en önemli etken hastalığın nüksünü önlemek amacı ile Anti-HbsAg uygulanmasıdır.Bu uygulamaya nakilden hemen sonra başlanarak hastanın risk durumuna göre değişen süre ve dozda devam edilmektedir.Daha önce bahsedilen pekçok çalışmada değişmez bir şekilde HBV'ye bağlı nakiller diğer nedenlere bağlı nakillerden bu sebeple daha maliyetli bulunmuştur.

2.2.3. CANLI VEYA KADAVERİK DONASYON

Pek çok transplantasyon merkezi nakil için bekleme listesindeki hastaların sağkalıma etkisi olmadan komplikasyonlar sebebi ile aralıklı olarak hospitalize edilmeleri sonucu artan

maliyetlerle yüzyüze kalmaktadır. Bu durum donör organlarındaki kısıtlılıkla daha da içinden çıkmaz bir hal alabilmektedir. Hastaların nakil öncesi bekleme süreleri azaltılarak bu dönemde yapılan masraflar azaltılabilmektedir. Karaciğer transplantasyonu için canlı vericilerin kullanılması alıcı ve kadaverik donör organlarını sunumu arasındaki dengesizlikten kaynaklanmıştır. Tam da bu noktada nakil için canlı vericilerin kullanılması ile nakil öncesi masraflar azaltılabilmemiş gibi durmaktaysa da durum görüldüğü gibi olmamıştır.

Canlıdan nakillerde donör değerlendirilmesi ve bunların nakil sonrası takibi dolayısıyla oluşan masraflar ile canlıdan nakil yapılan alıcılarda nakil sonrası biliyer sistem komplikasyonlarının daha fazla olması dolayısı ile beklenen olumlu etkiler oluşmamıştır [72]. Coelho JC. ve ark. nın yaptığı bir çalışmada [73] 25 kadaverik ve 22 canlıdan karaciğer transplantasyonunun maliyetleri araştırılmıştır. Bu çalışmada özel ücretlendirmeler, nakil sonrası komplikasyonlara ve canlıdan nakillerde nakil sonrası donör takibinden kaynaklanan masraflar gözardı edilmiştir. Hastanede yatış süreleri ile ilgili heriki grup arasında fark bulunamamışken donör organlarının elde edilmesine ait masraflar canlıdan nakillerde belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Ameliyat odası masrafları ve malzeme masrafları canlıdan nakillerde daha fazla iken laboratuvar, kan ürünleri ve medikasyona ait masraflar kadaverik nakillerde daha fazlaydı. Toplam maliyetler bakımından da (hastaneye kabulden taburcu olana kadar ki maliyetler) canlıdan nakiller daha maliyetli bulunmuştur.

Bir başka çalışmada [74] ise canlı ve kadaverik nakillerde nakil öncesi, nakilde ve nakil sonrası masraflarla, donörlerin değerlendirilmesi (dışlanan donörler dahil) için gerekli olan masraflar kaydedilmiştir. Nakilden önceki masraflar nakil öncesi 90 günlük dönemi kapsamaktaydı ve bu dönemde ki masraflara donör organının elde edilmesine ait masraflarla canlıdan nakillerde donör değerlendirilmesine ait masraflar da dahildi. Nakil sonrası masraflar ise nakilden sonraki bir yılı kapsamaktaydı ve bu masraflara canlıdan nakillerde donörün masrafları da dahil edilmişti. Bu çalışmanın sonucunda nakil öncesi ve nakil dönemine ait masraflar canlıdan nakillerde daha fazlayken nakil sonrası dönemde ise kadaverik nakillerde daha fazlaydı. Kadaverik nakillerdeki bu fazlalık bu hastalarda nakilden sonra daha fazla rejeksiyon atağı ve daha fazla retransplantasyon ihtiyacının görülmesi ile açıklanmıştır.

2.2.4. YAŞ

Karaciğer naklinin maliyeti ile ilgili tüm çalışmalarda alıcı ve verici yaşlarıda göz önüne alınmış ve yaşın maliyetler üzerindeki olası olumsuz etkileri incelenmiştir. İleri donör ve alıcı yaşı karaciğer naklinde hem maliyetler hem de olası istenmeyen sonuçlarla ilişkilidir. İleri

yaşın getirdiği bu olumsuz etkilerden kurtulmak için nakil merkezlerince bazı sınırlamalar getirilebilmektedir. Olumsuz etkiler alıcı yaşının üst sınırının aşağı çekilmesi ile kısmen giderilebilirse de aynı uygulama donör organlarındaki kısıtlılık nedeni ile donör seçiminde aynı oranda yapılamamaktadır. Bu nedenle çalışmalarda maliyet üzerinde alıcı yaşından çok donör yaşının etkileri gözlenmektedir.

Nakilden sonra altı aylık maliyetlerin demografik değişkenlerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada [75] ise bivariante analizde nakilden sonraki altı aylık peryotta alıcı yaşı ile maliyetler arasında ki korelasyon gösterilmiş iken multivariate analizlerde aynı durum gösterilememiştir. Alıcı yaşı ile maliyetler arası ilişkinin gösterilebildiği diğer çalışmalarla beraber [66] gösterilemediği çalışmalar da bulunmaktadır [70].

Üç ayrı merkezde toplam 711 karaciğer transplantasyonu yapılmış hastanın değerlendirildiği bir çalışmada nakil için hastaneye yatıştan taburcu olana kadar ki maliyetler göz önüne alınmıştır [66] Bu çalışmada > 60 yaş donör yaşının multivariate analizlerde maliyet üzerinde önemli etkileri olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada alıcı yaşının da maliyetlerle ilişkili olduğu gösterilmişse de bu etki donör yaşına daha azdır. Donör yaşının bu etkisi olasılıkla donör karaciğerinin düşük kalitede olmasından kaynaklanan nakil sonrası artmış morbidite ve uzamış yatış süresi ile açıklanmıştır. Bir başka çalışmada da [76] yine donör yaşı tek başına değil ama yaş x BMI ile beraber önemli bir prediktif değer olarak görülmüştür.

Donör yaşının etkisinin görüldüğü özel bir durumda alıcıda HCV'nin pozitif olduğu durumlardır. Bu alıcılarda donör yaşının >60 olması ile beraber maliyetlerin yanında dönör ve greft sağkalım oranları da önemli ölçüde etkilenmektedir.

2.2.5. ALICIDA BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbrek fonksiyon bozukluğu özellikle de diyaliz ihtiyacının ortaya çıktığı durumlarda maliyetleri arttırabilmektedir. Bu durum olasılıkla birkaç faktörü etkileyerek maliyetleri arttırmaktadır. Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk hem hastanede kalış süresini arttırarak hem de diyaliz işleminin kendisinden kaynaklanan masraflar dolayısıyla maliyetleri arttırabilmektedir. Yine bozulmuş böbrek fonksiyon testleri sepsis, şiddetli gastrointestinal kanama ya da ilerlemiş karaciğer hastalığı gibi artmış komorbidite ile beraberdir. Yine bu durumdaki hastalara ek olarak böbrek nakli yapılması da maliyeti arttıran bir diğer nedendir. Bu durum bazı çalışmalarla doğrulanmıştır [67, 68].

Hastaların nakilden sonraki bir yıllık sürede maliyetlerinin değerlendirildiği Franco flipponi ve ark.tarafından yapılan çalışmada [70] nakil öncesi döneme ait bazı risk faktörleri tanımlanmıştır.Bunlar ABO uyumsuzluğu, mezokolik cerrahi öyküsü, portal ven trombozu, kreatinin değerinin 1,7 mg/dl ve üzeri olması ve refrakter asit varlığıdır. Bu faktörlerden yalnızca üç tanesi nakil sonrası bir yıllık dönemdeki maliyetlerde etkili olup bunlardan birtanesi de kreatinin değeridir.

2.2.6. ALICIDA OBEZİTE

Obez hastalarda eşlik eden koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, restriktif akciğer hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar nedeni ile perioperatif mortalite ve morbidite oranları daha fazladır [77]. Bazı merkezlerce morbid obezite karaciğer nakli için rölatif kontrendikasyonlar listesinde değerlendirilmektedir.

Obezitenin toplam sonuçlar üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada [78] akciğer yetmezliği, sistemik vasküler komplikasyonlar gibi bazı postoperatif komplikasyon ve toplam perioperatif komplikasyonların sıklığı şiddetli obezlerde (BMI kadınlarda >32,3 ve erkeklerde >31,1) daha gözlenmiştir. Yine bu grup hastalarda hastanede yatış süresi daha uzun görülmüş ve toplam maliyetleri de non-obez hastalara göre 30.000 ile 40.000\$ daha fazla olmuştur.

Bir başka çalışmada ise [79] hastalar BMI'larına göre şu üç gruba ayrılarak incelenmiştir. BMI <25 olanlar, 25-30 arası olanlar , 30'a eşit ve üstü olanlar. Burda öncekinden farklı olarak toplam maliyetler nakilden önceki ve sonraki üç ayı da kapsamaktaydı ve sonuç olarak bu üç grup arasında maliyet ya da hastanede yatış süreleri bakımından üç grupta da fark bulunamamıştır

2.2.7. NAKİL MERKEZİ

Karaciğer nakli bu işlemi gerçekleştiren merkezlerde maliyet açısından en üst sıralarda bulunan uygulamalardan birisidir. Bir merkezde bu işlemin başarı ile yapılabilmesi uzmanlaşmış bir ekip varlığında gerçekleşebilmektedir. Fakat yüksek maliyetleri dolayısıyla ancak ulusal sağlık politikaları çerçevesinde desteklendiği sürece yapılabilir. Bu anlamda karaciğer nakli, gün geçtikçe artan alıcı adayları ile beraber sağlık harcamalarında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Karaciğer nakli merkezlerince yapılan maliyet etkinlik analizleri ile bu konudaki tecrübeler arttıkça maliyetlerin de düşmesi beklenebilir. Aşağıda bazı merkezlerce sağlanmış karaciğer nakli maliyetleri yer almaktadır.

T.Markley ve ark.tarafından yapılan ve 2004-2006 arası yapılan karaciğer nakillerinin dahil edildiği çalışmada [76] maliyetler gösterilmiştir. Bu çalışmada özel ücretlendirmeler ve nakil öncesi hastaneye yatışlarla ilgili maliyetler de dikkate alınmamıştır. Yatıştan taburcu olana kadar ki direkt işlemle ilgili olabilecek tüm maliyetler göz önüne alınmıştır. İndirekt maliyetler göz önüne alınmamıştır (iş gücü kaybı...vs) Çalışma bu yönleri ile bizim çalışmamızla benzer şekilde dizayn edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farkı ise bu çalışmada ex olan hastaların maliyetlerinin de diğerleri ile beraber değerlendirilmiş olmasıdır.Yine bu çalışmada retransplantasyon maliyeti (toplam beş kişi) ilk transplantasyonun maliyetine eklenmiştir.Bizim çalışmamızda ex olan hastaların maliyetleri ayrı olarak değerlendirilmiştir.Ayrıca retransplantasyon aynı yatışta gerçekleştirilmedi ise gözardı edilmiştir. Bizim çalışmamızdan bir diğer farkı da sadece kadaverik donörlerin alınmış olmasıdır.

J. C. Lai ve ark. tarafından yapılan çalışmada [80] 2000-20006 yılları arasında kadaverik ve canlı domörden yapılan nakiller incelenmiştir. Bu nakillere ait maliyetler üç döneme ayrılmış ve her dönemin kendi içinde alt başlıkları oluşturulmuştur. Bu dönemler nakil öncesi -nakil için yatış yapılan dönem ve nakil sonrası dönemdir. Transplantasyon için yatış dönemindeki maliyetlerin incelenmiş olması yönü ile bizim çalışmamızla da benzeşmektedir.Bu döneme ait masraflar cerrahi (operasyon odası, uyanma odası, cerrahi malzeme..vs) labratuvar, ilaç, hemşire ve diğerleri (tüm girişimsel işlemler) olarak ayrılmış olup bizim çalışmamızdan hemşire hizmetlerinin de olması dolayısı ile farklılaşmaktadır. Yine bu çalışmada transplantasyon yapıldıktan sonra taburcu olmadan önce ölen hastaların dışlanıp dışlanmadığı ve retransplantasyonların sayısı ve maliyetleri ile ilgili bilgi verilmemiş olup bu anlamda bizim çalışmamızla farkı konulamamaktadır.

Franco Flipponi ve ark.ca tarafından yapılan çalışmada [70] 1997 ve 2000 yılları arasında 235 erişkin hastaya yapılan karaciğer nakilleri incelenmiştir. Bu nakillere ait maliyetler ise şu şekilde ayrılmıştır. Her hasta için bir yıl sonundaki ortalama maliyetler, yaşayan her hasta için aylık maliyetler ve yıllara göre (aynı zamanda da o ana kadar yapılmış olan toplam nakil sayısına göre de) her bir transplantasyonun maliyetleri incelenmiştir. Her bir transplantasyonun yıllara göre maliyetlerinin incelenmesi ve yönü ile bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak bu çalışmada 235 hasta varlığına rağmen 252 transplantasyon yapılmış ve retransplantasyonların maliyeti de toplam maliyetler içine konmuştur. Bizim çalışmamızda ise erişkinler arasında toplam dört adet retransplantasyon

mevcut olup bu hastaların bir tanesi hariç maliyetleri hesaplamaya katılmamıştır.(maliyet hesaplamasına alınan hastanın ikinci operasyonu taburcu olduktan sonra yapılmış olup bu hastanın ilk nakline ait masraflar çalışmaya dahil edilmiştir) Yine bizim çalışmamızda farklı olarak bu çalışmada personel maliyetleri de toplam maliyete eklenmiştir. Bu çalışmanın ortaya çıkardığı bir özellik daha önce de bahsedildiği gibi ilgili merkezde yapılan toplam nakil sayısı ile maliyetler arası ilişkinin göz önüne serilmiş olmasıdır. Maliyetlerin 120-140 nakile kadar dalgalanmakla beraber azaldığı ve daha sonra plato çizdiği görülmüştür.

Takayuki Kogure¹ ve ark.tarafından yapılan çalışma [81] 2001-2005 yılları arasında canlı vericiden yapılan 17 karaciğer naklinin maliyeti incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların toplam maliyetleri hesaplanırken nakilden önceki bir hafta süre ile nakilden sonra taburculuğa kadar geçen süredeki maliyetler göz önüne alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise nakil için yattığı andan itibaren süre sınırı olmadan taburculuğa kadarki tüm maliyetler hesaplanmıştır. Yine bu çalışmada akut karaciğer yetmezlikli 3 hasta değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu ise toplamdaki hasta sayısı göz önüne alındığında maliyetleri etkileyebilecek bir durumdur.

Son olarak ABD ve diğer sekiz OECD ülkesinde (Japonya, Almanya, İtalya, Fransa, İngiltere, Kanada,Hollanda, İsviçre) 1992 ile 2006 yılları arasında yayınlanan makalelerin incelendiği bir meta-analizde bu ülkelerdeki ortalama maliyetler hesaplanmış ve farklılıklar açıklanmaya çalışılmıştır [82]. Bu çalışmaya alınan OECD ülkelerinde yayınlanmış makalelerinin toplam hasta sayısı 1346 kişidir. Bu çalışmaya göre sekiz OECD ülkesindeki karaciğer naklinin ortalama maliyeti 103.548 dolar iken ABD de 163.438 dolar olarak görülmüştür.Değerlendirmeye alınan OECD ülkelerine ait tüm çalışmalarda profesyonel ödemeler de maliyetlere dahil edilmiştir.

Tablo 9. Karaciğer naklinde maliyet çalışmaları

ÇALIŞMA	MERKEZ	VERİLER (yayın yılı)	NAKİL SAYISI		Ortalama (SD) Kadavra Canlı	
			Kadavra	Canlı	Canlı	
T.Markley ve ark.	Vanderbilt Unv. Nashville- USA	2004-2006 (2008)	161 (+5)	-----	110.183 \$ (79.735)	-----
J.C.Lai ve ark.	Columbia Unv. New York- USA	2000-2006 (2009)	403	86	241.387 \$ (143.777)	216.275 (122.707)
F.Flipponi ve ark.	Cisanello Hospital, Pisa, Italya	1997-2000 (2003)	235 canlı ve kadaverik nakil		Ortalama maliyet 2000 yılında 77.475 €	
T.Kogurel ve ark.	Tohoku.Unv Hospital - Japonya	2001-2005 (2006)	17	Ortalama 97.901 \$	
Christian.S . Hilst ve ark.	<i>Univ.Medic al CenterGron ingen,Nethe rlands</i>	1992-2005 (2006)	1346 canlı ve kadaverik (OECD ülkelerinde)		Ortalama maliyet 103548 \$	

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

Çalışmaya karaciğer nakli için hastanemize yatarak nakil olan ve ayakta taburcu edilen erişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastanemizde 2009 yılı sonuna kadar toplam 326 erişkin hastaya karaciğer nakli yapılmıştır. Ancak bu hastalardan toplam beş tanesine ait mali kayıtlara ulaşılamamış olup çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Geriye kalan hastalardan üç tanesi aynı yatışta ikinci bir karaciğer nakline gitmiştir. Bu üç hastanın da bilgileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Sadace bir hastaya taburcu olduktan sonra yani ayrı bir yatışta ikinci defa nakil yapılmış olup bu hastanın ilk nakil operasyonuna ait veriler kullanılmıştır. Son olarak ta nakil olduktan sonra taburcu edilmeden önce ex olan toplam 39 hastanın maliyet verileri çalışma dışı tutulmuştur. Çalışma dışında tutulan tüm hastaların demografik verileri de değerlendirilmeye alınmamıştır. Dışlanan bu hastalardan sonra toplam 279 hasta çalışma için uygun görülmüştür.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. ELDE EDİLEN VERİLER

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, operasyon tarihi, operasyon öncesi birkaç gün içindeki son kreatinin değerleri, yine operasyondan hemen önceki UNOS, CHILD ve MELD skorları dosyalarından kaydedildi. Alıcıların BMI'leri ilgili veriler kullanılarak hesaplandı. Alıcılarda nakilden önce DM, PVT, olup olmadığı ve nakilden sonra taburcu olana kadar ki dönemde antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı, nakilden önceki nakil dışı sebeplerle yapılan yatışlara ait epikrizlerden, genel hasta dosyalarından ve karaciğer nakil dosyalarından elde edildi. Hastaların nakil dönemindeki toplam yatış süreleri gün olarak kaydedildi. Donörlerin yaşları, greft soğuk iskemi zamanı ve donasyonun canlı ya da kadaverik olup olmadığı hasta dosyalarından kaydedildi.

Karaciğer nakline götüren etyolojik nedenler HBV, HCV, alkol, kriptojenik siroz, HCC ve ek hastalıklar (HBV, HCV, alkol), fulminant hepatik yetmezlik, otoümmün karaciğer hastalıkları (PBS, PSK, OİH) ve diğerleri (caroli hastalığı, hemakromatozis, Wilson hastalığı, Budd chiari, nöroendokrin tümör, glikojen depo hastalığı, primer hiperoksalüri, alveolar kistik hastalık) şeklinde kaydedildi.

Hastaların nakil dönemine ait toplam maliyetleri hastane faturalama sisteminden elde edildi. Çalışmamızda faturalama sistemindeki her hastaya ait toplam masraf kaydedilirken paket fatura miktarı gözardı edilmiştir. Dikkate alınan toplam masraf içindeki alt başlıklar ayrı ayrı kaydedilmiştir. Toplam masraflardaki alt başlıklar şu şekildedir;

- 1) Ameliyathane odası
- 2) Anestezi yoğun bakım
- 3) Kan bankası
- 4) Laboratuvar
- 5) Radyoloji
- 6) İlaç
- 7) Tıbbi malzeme

3.2.2. ELDE EDİLEN VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

İlk olarak alıcı ve donör yaş ortalamaları hesaplandı. Karaciğer nakline götüren nedenler şu şekilde sınıflandırıldı;

- 1) HBV
- 2) HCV
- 3) Alkol
- 4) Kriptojenik siroz
- 5) Fulminant hepatik yetmezlik
- 6) HCC ve ek hastalıklar
- 7) Otoimmün hastalıklar
- 8) Diğerleri

Yıllara göre nakil sayıları belirlendi. Ancak 1999'dan 2003'e kadar ki nakiller istatistiksel çalışmaların anlamlı olabilmesi için toplanarak tek bir değer şeklinde verildi. 2003'ten 2009'a kadarki nakiller her yıl için ayrı olarak gösterildi. Hastaların yatış süreleri nakilin yapıldığı yıla, hastaların MELD, CHILD ve UNOS skorlarına, alıcının BMI'na, nakilin canlı ya da kadaverik olup olmamasına ve nakil öncesi PVT olup olmamasına göre değerlendirildi.

Hastaların toplam maliyetleri naklin yapıldığı yıla, etyolojiye, alıcının MELD, CHILD ve UNOS skoruna, yaş ve cinsiyetine, BMI'na, nakil öncesi DM ve PVT olup olmamasına,

nakil öncesi kreatinin değerine göre değerlendirildi. Ayrıca donör yaşına ve naklin canlı ya da kadaverik olmasına göre de değerlendirildi.

3.2.3. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi yapılırken nicel değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Independent Samples t testi ve ANOVA analizi, üç ya da daha fazla grup karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde anlamlı bulunan değişkenlerin karşılaştırılmasında da Tukey testi kullanıldı. Tüm veriler SPSS 15 for Windows istatistik paket programında %95 veya %99 güvenle yapıldı. %95 güvenle yapılan istatistikte elde edilen veriler $P = 0.05$ ve üstü ise anlamsız, $P < 0.05$ ise anlamlı kabul edilirdi ve %99 güvenle yapılan testlerde elde edilen veriler ise $P < 0.01$ ise anlamlı kabul edilirdi.

4. BULGULAR

4.1. TEMEL VERİLER

4.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Hastaların yaş ortalaması ile cinsiyetleri ve donörlerin yaş ortalaması tablo 10'da gösterilmiştir. Karaciğer nakli yapılan hastaların yaş ortalaması 46,3 olup bu hastaların %29,4'ü kadın (n= 82) ve %70.6'sı erkektir.(n=197) Donör grubunda ise yaş ortalaması 35,7' dir.

Tablo 10. Alıcı yaş ve cinsiyet ve donör yaşı

Alıcı yaş ort. (yıl) ve (SD)	46,3 (10,5)
Alıcı cinsiyet (Kadın / Erkek)	82 (% 29.4) / 197(% 70.6)
Donör yaş ort.(yıl) ve (SD)	35.7 (14,1)

4.1.2. Tanı Grupları

Karaciğer nakline endikasyon oluşturan grupların dağılımına baktığımızda (Tablo 11) sirotik hastalar içinde en büyük gurubu % 44.8 ile (n=125) HBV'li hastalar oluşturmaktadır. Bu grupta aynı zamanda 69 /125 hastada HDV enfeksiyonu bulunurken, 4/125 hastada da HCV enfeksiyonu bulunmaktaydı.Yine HBV'li hasta grubunda toplam 11 /125 kişide postoperatif insidental HCC saptanmıştır.

HCV li sirotik guruba baktığımızda ise bu gruptaki hastaların oranı % 12.5'ti. (n= 35). Yine HCV'li grupta postoperatif 2/35 hastada insidental HCC saptanmıştır.

Alkole bağlı sirotik hastaların oranı % 6.5 'tir (n=18). Bu grupta postoperatif 1/18 hastada insidental HCC saptanmıştır. Kriptojenik sirozu tanısı alan hastaların oranı % 7.9 (n=22) olup akut hepatik yetmezlikli hasta sayısı ise dört kişi ile sınırlıdır. (%1.4) .

Operasyon öncesi HCC olduğu bilinen hastaların oranı %14.5 (n=40) olup bu grubu kendi içinde incelediğimizde 30 /40 hastada HBV, 6 / 40 hastada HCV, 3/40 hastada alkol ve 1/40 hastada da HBV+HCV varlığı görülmektedir.

Otoimmün hastalıklar grubundaki hastaların oranı %7.5 (n=21) olup diğer hastalıklar grubunda Caroli hastalığı (n=2), hemakromatozis (n=4), Wilson (n=2), Budd Chiari (n=2), nöroendokrin tümör (n=1), glikojen depo hastalığı (n=1), primer hiperoksalüri (n=1) ve alveolar kist hidatik (n=1) bulunmaktadır.

Tablo 11. Tanı grupları

	Hasta sayısı	Toplamdaki yüzde
HBV	125	44.8
HCV	35	12.5
Alkolik	18	6.5
Kriptojenik	22	7.9
İlaç ve akut hepatit	4	1.4
HCC ve ek hastalık	40	14.3
Otoümmün hastalıklar	21	7.5
Diğerleri	14	5.0
Toplam	279	100.0
Canlı / Kadavra	154 / 125	(%55.2) –(%44.8)

4.1.3. Yıllara Göre Nakil Sayısı

Karaciğer nakli yapılarak hastaneden taburcu edilen hasta sayıları yıllara göre (1999 ve 2009 yılı sonuna kadar) tablodaki gibidir. Görüldüğü gibi taburcu edilen nakil hastalarında nakillerin yarısı son üç yılda gerçekleştirilmiştir. 1999 ve 2003 yılları arasındaki hasta sayıları istatistiksel çalışmaların anlamlılığı için birleştirilmiştir.

Tablo 12. Yıllara göre nakil sayıları

Tarih	Hasta Sayısı	Yüzde (%)	Kümülatif yüzde(%)
1999-2003	24	8.6	8.6
2004	34	12.2	20.8
2005	37	13.3	34.1
2006	45	16.1	50.2
2007	46	16.5	66.7
2008	50	17.9	84.6
2009	43	15.4	100.0
Toplam	279	100.0	

4.1.4. DİĞER

4.1.4.a. MELD

Hastaların MELD skorlarına baktığımız zaman (Tablo 13) büyük çoğunluğu %65.9 ile (n=184) MELD’i 11 ve 20 arası olan hastalar oluşturmaktaydı. En düşük yüzdeye ise %2.5 ile (n=7) MELD’i 31 ve üstü olan hastalar sahipti.

Tablo 13. Alıcılarda MELD skoru

MELD skoru	Hasta sayısı	Yüzde (%)
1 ile 10 arası	45	16.1
11 ile 20 arası	184	65.9
21 ile 30 arası	43	15.4
31 ve üstü	7	2.5
Toplam	279	100.0

4.1.4.b. CHILD

CHILD sınıflamasında (Tablo 14) hastaların büyük çoğunluğu %53.8 ile (n=150) CHILD B grubunda iken, %7.5’i (n=21) CHILD A grubundadır. CHILD C grubunda ki hasta oranı ise % 38.7 (n=108)’dir.

Tablo 14. Alıcılarda CHILD grupları

CHILD	Hasta sayısı	Yüzde (%)
A	21	7.5
B	150	53.8
C	108	38.7
Toplam	279	100.0

4.1.4.c. UNOS

Hastaların UNOS sınıflamalarına baktığımızda (Tablo 15) büyük çoğunluğunu %86.7 ile (n=242) UNOS 3 olan hastalar oluşturmaktadır. UNOS 2 olan hastaların oranı %11.1 (n=31) iken UNOS 1 olan hastaların oranı ise %2.2 (n=6)’dir

Tablo 15. Alıcılarda UNOS skorları

UNOS	Hasta sayısı	Yüzde (%)
1	6	2.2
2	31	11.1
3	242	86.7
Toplam	279	100.0

4.1.4.d. DM - PVT- Antibiyotik Kullanımı-BMI

Hastaların %14'lük kısmında (n=39) nakil öncesi DM mevcut olup, büyük çoğunluğunda ise DM bulunmamaktaydı % 82.8. (n=231). Hastaların %3.2'sinde ise DM ile ilgili bilgilere ulaşılamamıştır. Nakil öncesi dönemde portal ven trombozu saptanan hastaların oranı %6.8 (n=19) olup, hastaların %69.5'inde (n=194) PVT mevcut değildir ve %23.7 (n=66) hastada ise PVT ile ilgili verilere ulaşılamamıştır. Nakilden sonra taburcu olana kadar geçen dönemde antiviral, antifungal ya da antibakteriyel tedavi alan hastaların oranı %27.6 (n=77) iken, herhangi bir ajan kullanılmayan hasta oranı % 66.7 (n=186) ve yeterli bilgiye ulaşılamayan hasta oranı ise % 5.7 (n=16)'dır.

Tablo 16. DM-PVT varlığı-Antibiyotik kullanımı

	DM	PVT	Antibiyotik kullanımı
Var	39 (%14)	19 (%6.8)	77 (%27.6)
Yok	231 (%82.8)	194 (%69.5)	186 (%66.7)
Saptanamayan	9 (%3.2)	66 (%23.7)	16 (%5.7)

Hastaların BMI'larına baktığımızda BMI 29 ve altı olanların oranı %85.7 (n=239) ve 30 ve üzeri olanların oranı ise %14.3 (n=40)'tür.

Tablo 17. Akıcıların BMI'leri

BMI	n	%
29 ve altı	239	85.7
30 ve üzeri	40	14.3

4.1.5. YATIŞ SÜRELERİ

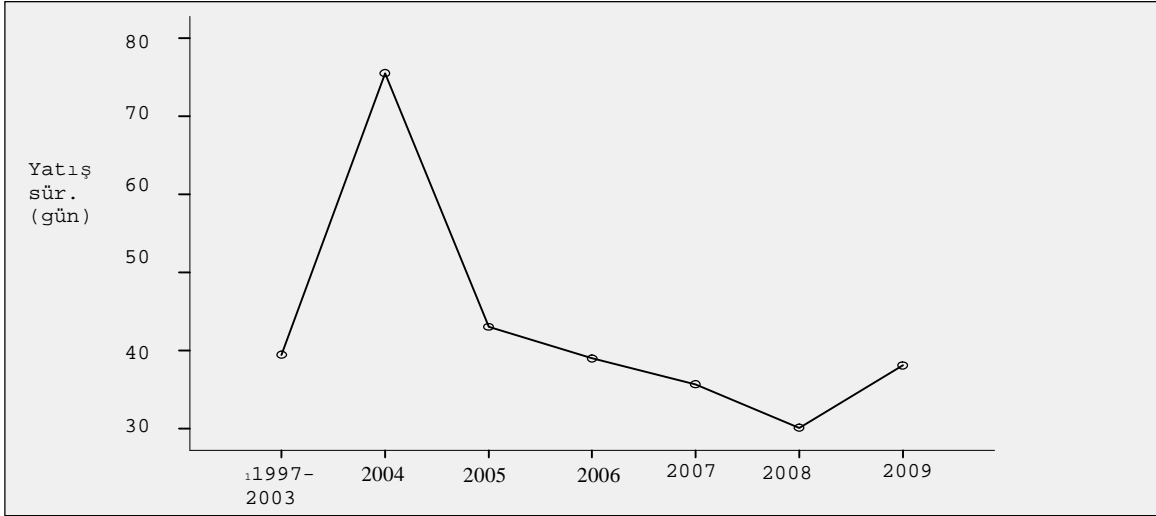
4.1.5.a. Yıllara Göre Yatış Süreleri

Yıllara göre ortalama yatış süreleri incelendiğinde, 1999-2003 yılları arasında nakil için yatan hastaların ortalama yatış süresinin 39,4 gün, 2004'te 75,5 gün, 2005'te 43 gün, 2006'da 38,9 gün, 2007'de 35,6 gün, 2008'de 30,1 gün ve 2009'da 41,7 gün olduğu görülmektedir. Ortalama olarak en yüksek yatış süresi 2004 yılında görülmüştür.

Tablo 18. Yıllara göre yatış süreleri

Yıl	N	Ortalama yatış süresi (gün)	SD(gün)
1999-2003	24	39.4	28.8
2004	34	75.5	53.3
2005	37	43.0	23.1
2006	45	38.9	26.2
2007	46	35.6	28.1
2008	50	30.1	15.7
2009	43	38.0	21.7
Total	279	41.7	31.6

Şekil 3. Yıllara göre yatış süreleri



ANOVA analizi sonuçlarına göre yıllara göre ortalama yatış süreleri incelendiğinde en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu görülmüştür. Yıllara göre çoklu karşılaştırmalar incelendiğinde de 2004 yılının tüm diğer yıllardan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür. Diğer yılların kendi içindeki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildir. (2004 yılı ortalama yatış süresi ile geri kalan tüm diğer yılların ortalama yatış süreleri karşılaştırıldığında $p < 0.01$ bulunmuştur)

4.1.5.b. MELD ve Yatış Süreleri

Tablo 19’de MELD gruplarına göre ortalama yatış süreleri gösterilmiştir. En düşük yatış süresi ortalaması MELD’i 31 ve üstü olan grupta olup bu grupta ortalama yatış süresi 50

gündür. Ancak ANOVA istatistik sonuçlarına göre tanımlanmış olduğumuz herhangi iki MELD grubu arasında yatış sürelerine göre istatistiksel anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 19. MELD gruplarına göre yatış süreleri

MELD	N	Ortalama yatış süresi (gün)	SD (gün)
1 ile 10 arası	45	40.7	30.0
11 ile 20 arası	184	39.8	31.0
21 ile 30 arası	43	49.6	34.8
31 ve üstü	7	50.0	36.1
Total	279	41.7	31.6

4.1.5.c. UNOS ve Yatış Süreleri

UNOS skoru ile ortalama yatış süreleri incelendiğinde UNOS skoru 1 olan altı kişinin yatış süreleri ortalaması 42,5 gün, iki olan 31 kişinin yatış süreleri ortalaması 46,2 gün ve UNOS skoru üç olan 242 kişinin yatış süreleri ortalaması 41.1 gündür. ANOVA tablosu sonuçlarına göre de UNOS skorları arasında ortalama yatış sürelerine göre istatistiksel fark yoktur.

Tablo 20. UNOS skoruna göre yatış süreleri

UNOS	N	Ortalama yatış süresi (gün)	SD (gün)
1	6	42.5	27.6
2	31	46.2	29.4
3	242	41.1	32.0
Total	279	41.7	31.6

(UNOS 1 sv 2 p=0.77) (UNOS 1 vs 3 p=0.91) (UNOS 2 vs 3 p= 0.37)

4.1.5.d. CHILD ve Yatış Süreleri

CHILD gruplarına göre ortalama yatış sürelerine baktığımızda CHILD derecesi arttıkça yatış sürelerinin de uzadığını görmekteyiz. Ancak gruplar kendi içinde ikili olarak değerlendirildiğinde yatış sürelerine göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülür.

Tablo 21. CHILD gruplarına göre yatış süreleri

CHILD	N	Ortalama yatış süresi (gün)	SD (gün)
A	21	38.1	30.8
B	150	39,76	28,206
C	108	45.1	36

(CHILD A vs B p=0.988) (CHILD A vs C p =0.739) (CHILD B vs C p=0.478)

4.1.5.e.Alıcının BMI'ı ve Yatış Süreleri

Alıcılar BMI'leri ile yatış süreleri arasındaki ilişkileri bakımından incelendiğinde BMI 29 ve altı olanlarda ortalama yatış süresi 40.9 gün olup bu değer ortalama yatış süresi 46.7 olan BMI 30 ve üzeri olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamaktadır. (P=0.27)

Tablo 22. Alıcının BMI ile yatış süreleri

BMI	N	Ortalama yatış(gün)	SD
29 a kadar	239	40,9	29,5
30 ve üzeri	40	46,7	42,5

4.1.5.f. Canlı / Kadaverik Nakil, PVT ve Yatış Süreleri

Canlı ve kadaverik nakiller ortalama yatış süreleri bakımından karşılaştırıldığında kadaverik nakillerin ortalama yatış süresi 30.2 gün olup bu değer ortalama yatış süresi 51 gün olan canlıdan nakillere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür. (P=0.002)

Tablo 23. Canlı Kadaverik Nakillerde yatış süreleri

	N	Ortalama yatış (gün)	SD
Kadavradan nakil	125	30,27	21,148
Canlıdan nakil	154	51,05	35,575

Son olarak PVT olan ve olmayan hastalar arasında yatış süreleri bakımından fark olup olmadığına bakılmış ve anlamlı fark olmadığı görülmüştür(p= 0,875)

4.2. MALİYETLER

4.2.1. Yıllara Göre Maliyetler

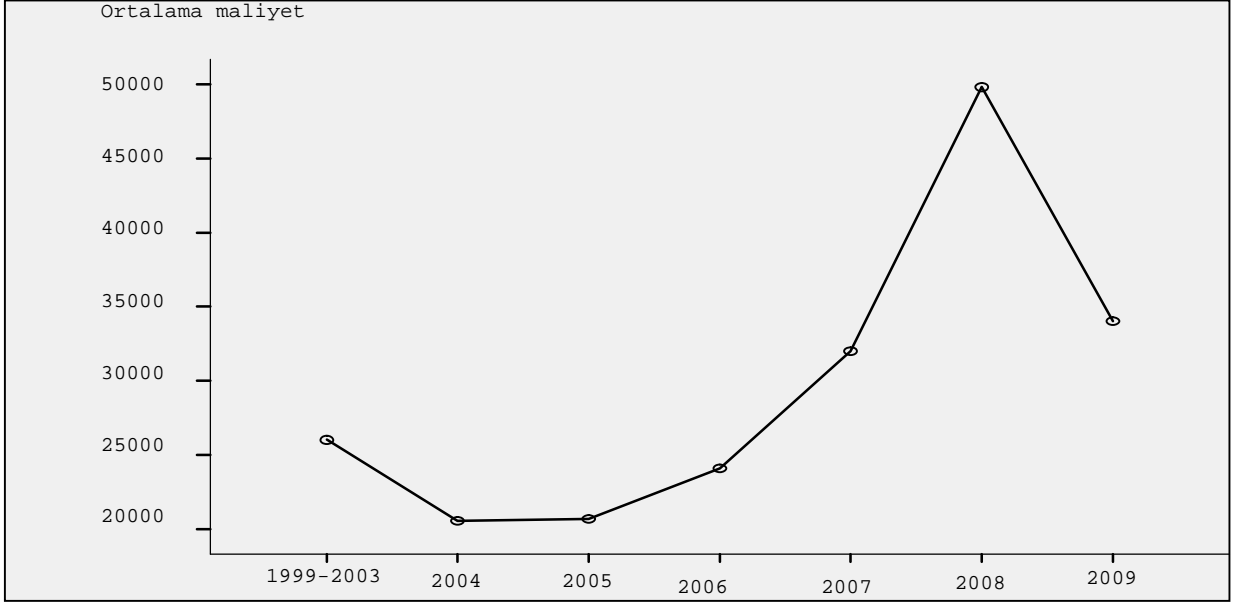
Yıllara göre ortalama maliyetler incelendiğinde, 1999-2003 yıllarından 2008 yılına kadar yıllık hasta sayısı ile beraber ortalama maliyetler de artmıştır. ANOVA istatistik sonuçlarına göre ($F=15.412$, $p=0.000$) yıllara göre maliyet ortalamaları bakımından en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu söylenebilir. Yıllara göre çoklu karşılaştırmalar incelendiğinde; 1999-2003 yıllarıyla 2008 yılı arasında, 2004 yılıyla 2008 ve 2009 yılları arasında, 2005 yılıyla 2008 ve 2009 yılları arasında, 2006 yılı ile 2008 yılı arasında, 2007 yılı ile 2008 yılı arasında, 2008 ile tüm yıllar arasında ve 2009 yılı ile de 2004, 2005 ve 2008 yılları arasında fark olduğu gözlemlenmektedir.

Tablo 24. Yıllara göre ortalama maliyetler

Yıllar	N	Ortalama maliyet(\$)	Standart sapma (\$)
1999-2003	24	26021.5	19070.0
2004	34	20567.5	10213.5
2005	37	20685.8	9534.1
2006	45	24103.9	14620.6
2007	46	32016.8	26077.7
2008	50	49800.8	17986.2
2009	43	34025.6	17473.7
Toplam	279	30823.6	20093.3

Ortalama maliyetin yıllara göre değişimi ile ilgili olarak şekil 4'te ortalama maliyetlerin nasıl bir yol izlediği görülmektedir. 1999-2003 yıllarından 2004 yılına kadar ortalama maliyetlerde düşüş gözlenirken ($p=0.21$), 2004 ve 2005 yıllarında durağan kalmıştır ($p=0.96$). 2005 yılı ile 2008 yılları arasında ortalama maliyetler giderek artmış ve 2008 yılında 50000 dolara kadar yükselmiştir (2007 vs 2008 $p < 0.01$). 2008 yılından 2009 yılına kadar ise ortalama maliyetlerde düşüş meydana gelmiştir ($p < 0.01$).

Şekil 4. Yıllara göre ortalama maliyetler.



Ayrıca tablo 25’te ortalama maliyetin alt başlıkları da gösterilmiştir. Buna göre en yüksek harcama ilaç, tıbbi malzeme ve ameliyathane başlıklarında yapılmaktadır.

Tablo 25. Maliyet alt başlıkları

Toplam maliyet (\$)	30823.61
Ameliyathane (%)	17,5
Anestezi yoğun bakım (%)	3,3
Kan bankası (%)	10,2
Laboratuvar (%)	11,3
Radyoloji (%)	2,4
İlaç (%)	25,1
Malzeme (%)	20,6
Toplam (%)	90,4

4.2.2 Etyoloji ve Maliyetler

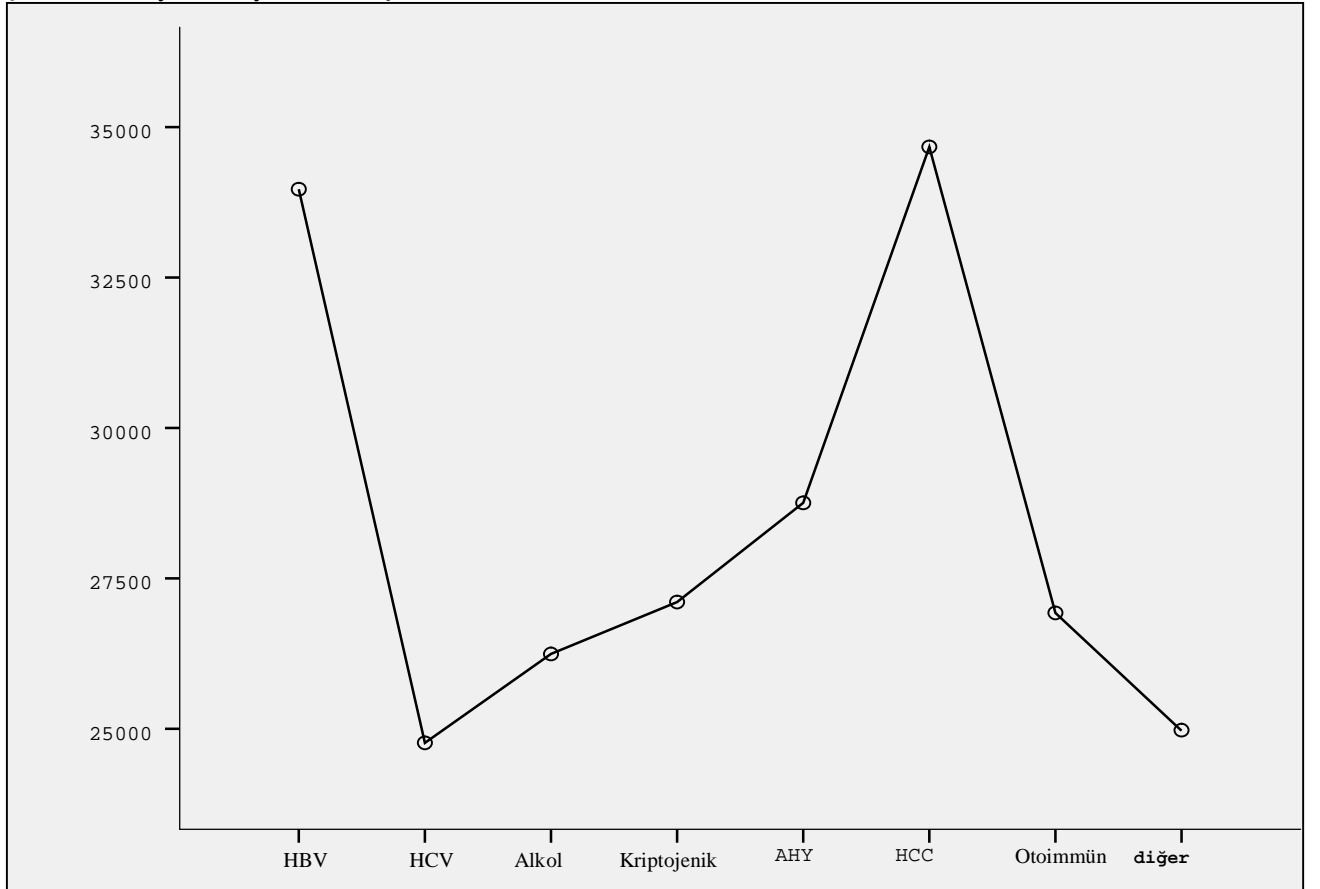
Hastalarda karaciğer nakline yol açan hastalıklarla ortalama maliyetler incelendiğinde (tablo 34 ve şekil 10) en yüksek maliyetin nakil öncesi HCC olduğu bilinen hastalarda ve HBV’li hastalarda olduğu görülmektedir. Tüm gruplar maliyet ilişkileri bakımından incelendiğinde ANOVA tablosu sonuçlarına göre ($F=1,658$ $P 0,119$) $p > 0,05$ olarak bulunmuştur. Buna göre etyolojiler arasında maliyet ortalamaları bakımından en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu söylenemez. Ancak HCC grubundaki hastalara baktığımızda bu gruptaki hastalardan sadece bir tanesinde HCC’ye viral hepatitlerin ya da alkolün eşlik etmediği görülmekteydi. Buna göre bu gruptaki alıcıları HCC’ye eşlik eden

hastalıklarına göre (HBV, HCV, alkol) ilgili gruplar arasında paylaştırdıktan sonra ANOVA istatistik karşılaştırılması tekrarlandığında da sonucun değişmediği ve tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. (F 0.71 ve P 0,105)

Tablo 26. Etyolojilerle maliyet ilişkisi

	N	Ortalama maliyet (\$)	Standart sapma (\$)
HBV	125	33972.3	20301.4
HCV	35	24771.4	24923.2
Alkolik	18	26244.2	21535.0
Kriptojenik siroz	22	27111.1	17232.0
Akut hepatik yetm	4	28759.2	15910.1
HCC ve ek hast.	40	34678.6	17111.4
Otoimmün hast.	21	26930.7	17192.6
Diğerleri	14	24976.3	15673.0
Toplam	279	30823.6	20093.3

Şekil 5. Tanıyla maliyet arası ilişki



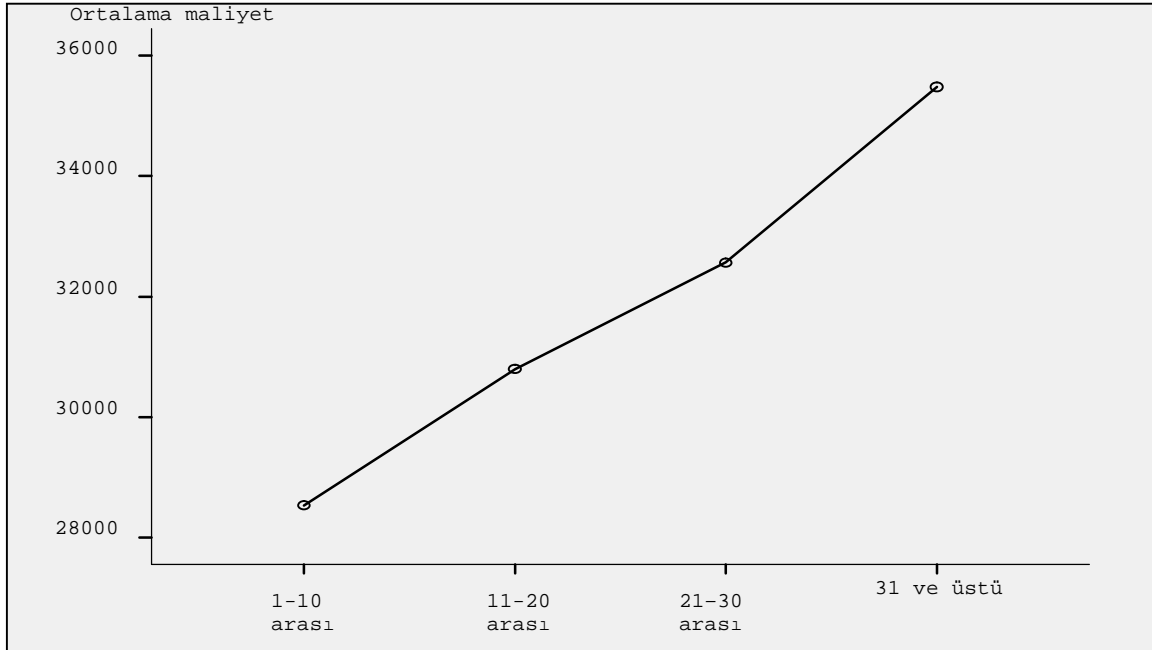
4.2.3. MELD SKORU ve Maliyetler

Meld skoru ile maliyet ilişkisi incelendiğinde MELD'i 1-10 arasında olan 45 hastanın maliyet ortalamasının 28539 dolar, MELD'i 11-20 arasında olan 184 hastanın maliyet ortalamasının 30798 dolar, MELD'i 21-30 arasında olan 43 hastanın maliyet ortalamasının 32564 dolar ve MELD'i 31 ve üstü olan 7 hastanın ise maliyet ortalamasının ise 35478 olduğu görülmüştür.

Tablo 27. MELD skoru ile maliyet ilişkisi

MELD	N	Ortalama maliyet(\$)	Standart sapma (\$)
1 ile 10 arası olanlar	45	28539.44	16903.052
11 ile 20 arası olanlar	184	30798.36	20963.654
21 ile 30 arası olanlar	43	32564.31	18345.427
31 ve üstü olanlar	7	35478.35	27667.357
Toplam	279	30823.61	20093.336

Şekil 6. MELD grupları ile maliyet ilişkisi



Grafikte MELD skorlamasına göre maliyet ilişkisi gösterilmiştir. ANOVA istatistik sonuçlarına göre ($F=0.424$, $p=0.736$) $p>0,05$ olarak bulunmuştur. Buna göre, maliyet ortalamaları bakımından MELD grupları arasında anlamlı fark mevcut değildir ancak

görüldüğü üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmasa da MELD skorlaması arttıkça ortalama maliyetler de artmaktadır.

4.2.4. UNOS ve Maliyetler

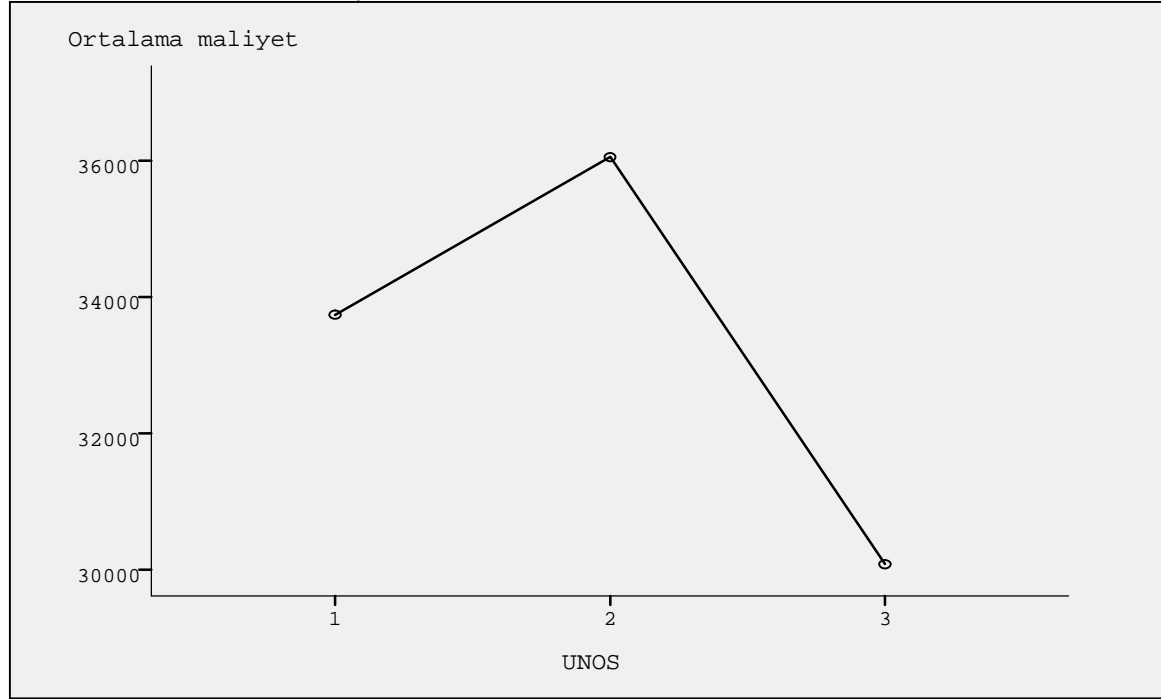
UNOS skoru ile maliyet ilişkisi incelendiğinde UNOS'u 1 olan altı kişinin maliyet ortalaması 33736 dolar, UNOS'u 2 olan 31 kişinin maliyet ortalaması 36049 dolar ve UNOS'u 3 olan 242 kişinin maliyet ortalaması 30081 dolardır.

Tablo 28. UNOS skoru ile maliyet ilişkisi

UNOS	N	Ortalama maliyet(\$)	SD (\$)
1	6	33736.8	14708.2
2	31	36049.4	25813.8
3	242	30081.9	19339.4
Toplam	279	30823.6	20093.3

(UNOS 1 vs 2 p=0.76) (UNOS 2 vs 3 p=0.22) (UNOS 1vs 3 p=0.57)

Şekil 7. UNOS skoru ile maliyetler arası ilişkisi



Grafiğe bakıldığında UNOS skorlamasına göre maliyet ilişkisi incelendiğinde UNOS'u 2 olanların maliyetleri 1 ve 3 olanlara göre daha yüksek olup ve en düşük maliyet ortalaması UNOS üç olanlarda görülmüştür. Ancak ANOVA istatistik sonuçlarına göre ise (F=1.279,

p=0.280) $p>0,05$ olarak bulunmuştur. Buna göre UNOS skorları arasında maliyet ortalamaları bakımından istatistiksel fark mevcut değildir.

4.2.5. CHILD ve Maliyetler

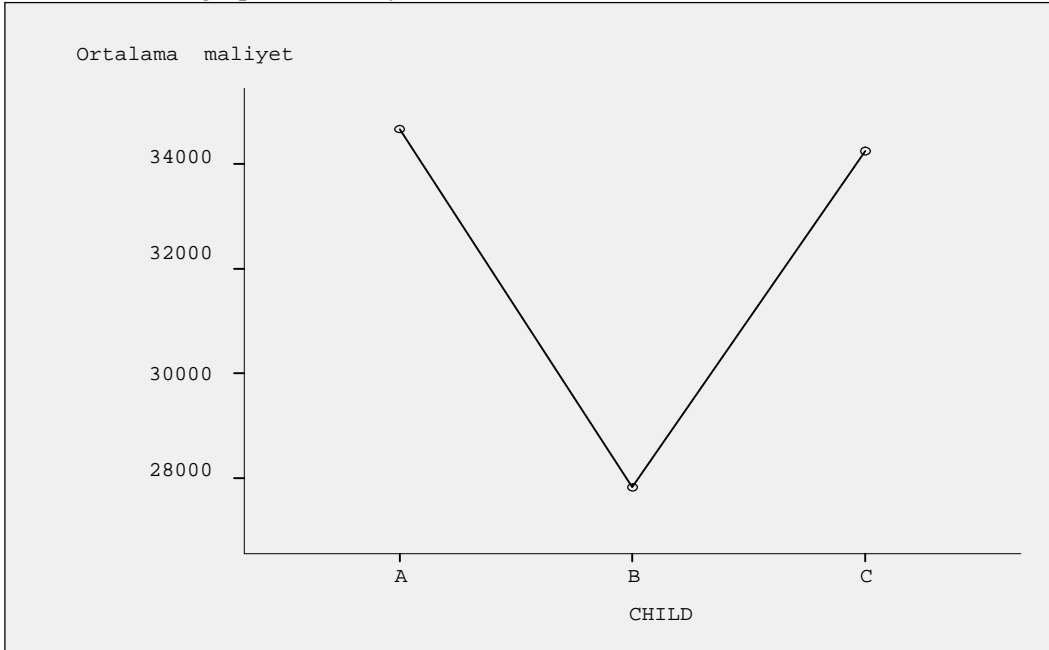
CHILD skoru ile maliyet ilişkisi incelendiğinde CHILD A olan 21 hastanın ortalama maliyeti 34664 dolar, CHILD B olan 150 hastanın ortalama maliyeti 27821 dolar ve CHILD C olan 108 hastanın ortalama maliyeti ise 34245 dolardır

Tablo 29.CHILD grupları ile maliyet ilişkisi

CHILD	N	Ortalama maliyet(\$)	Standart sapma (\$)
A	21	34664.3	17642.9
B	150	27821.8	19191.0
C	108	34245.9	21226.9
Toplam	279	30823.6	20093.3

(CHILD A vs B $p=0.11$) (CHILD B vs C $p= 0.01$) (CHILD A vs C $p=0.92$)

Şekil 8. CHILD grupları ile maliyet ilişkisi



Grafikte de CHILD skoruna göre ortalama maliyet ilişkisi incelendiğinde CHILD B olan hastaların maliyetlerinin en düşük olduğu görülecektir. ANOVA tablosu sonuçlarına göre ($F=3.694$, $p=0.026$) $p<0,001$ olarak bulunmuştur. Buna göre CHILD skoruna göre maliyet ortalamaları bakımından en az bir grup diğerlerinden farklıdır. Çoklu karşılaştırmalarda bu farkın CHILD B ile CHILD C arasında olduğu görülmüştür. ($p = 0.01$)

4.2.6. Canlı - Kadaverik Nakil ve Maliyetler

Canlı ve kadaverik nakillerde ortalama maliyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir. (t -2.489 p<0.05). Buna göre canlı donörden yapılan nakiller kadaverik donörden yapılan nakillere göre anlamlı olarak daha pahalıdır.

Tablo 30. Canlı / Kadaverik nakillerle maliyet ilişkisi

	N	Ortalama maliyet(\$)	Standart Sapma(\$)	P değeri
Kadavradan nakil	125	27582.8	18155.7	0,013
Canlıdan nakil	154	33454.0	21234.4	

4.2.7. Alıcı Yaşı ve Maliyetler

Alıcıların yaşları ile maliyet ilişkisi incelendiğinde en düşük maliyetin 20-30 yaş grunda olduğu en yüksek maliyetin ise 50-60 yaş aralığında gerçekleştiği görülmektedir. ANOVA tablosu sonuçları incelendiğinde ise (f 0.162 ve p 0.976) p>0.05 olup herhangi iki yaş grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Tablo 31. Alıcı yaşı ile maliyet ilişkisi

Yaş -yıl	N	Ortalama	Standart sapma
18-20	5	31300,05	21925,139
20-30	17	26894,37	12180,206
30-40	41	30242,40	17777,995
40-50	91	30988,62	18963,407
50-60	100	31542,79	23493,209
60-66	25	30875,99	18215,862
Toplam	279	30823,61	20093,336

4.2.8. Alıcının Cinsiyeti ve Maliyetler

Nakil yapılan hastaların cinsiyeti ile ortalama maliyetler arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. (t=0.991, p=0.323)

CİNSİYET	N	Ortalama maliyet(\$)	Standart Sapma (\$)	P
ERKEK	197	31515.2	21418.3	0.323
KADIN	82	29162.0	16482.6	

Tablo 32. Alıcının cinsiyeti ile maliyet arası ilişki

4.2.9. Alıcının BMI'i ve Maliyetler

Alıcıların BMI ile ortalama maliyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde BMI 29 ve altı olanların ortalama maliyetlerinin, BMI 30 ve üzeri olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür. (P=0.19)

Tablo 33. Alıcının BMI'i ile maliyet ilişkisi

BMI	N	Ortalama maliyet (\$)	SD (\$)
29 a kadar	239	30179,3	18244,7
30 ve üzeri	40	34673,3	28789,6

4.2.810. Nakil Öncesi PVT ve Maliyetler

Nakil yapılan hastalarda nakil öncesi PVT olup olmaması ile ortalama maliyetler arası ilişki incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (t= - 0,404 p=0,690)

Tablo 34. PVT ile maliyet arası ilişki

	N	Ortalama (\$)	Standart Sapma	P değeri
PVT yok	194	30765.0	19733.7	0,690
PVT var	19	33486.1	28688.2	

4.2.11. Alıcıda DM ve Maliyetler

Alıcıda Diyabetes Mellitus olup olmamasıyla ortalama maliyetler arası ilişki incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. (t=0.534, p=0.595)

Tablo 35. DM ile maliyet arası ilişki

	N	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
DM yok	231	30840.4	20238.2	0,595
DM var	39	29186.7	17446.3	

4.2.12. Postoperatif Antibiyotik Kullanımı

Alıcılarda, nakil yapıldıktan sonra taburcu olana kadar geçen sürede antibiyotik kullanılıp kullanılmaması ile ortalama maliyetler arası ilişki incelendiğinde antibiyotik

alanlarla almayanlar arasında ortalama maliyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. ($t=-1.166$ $p=0,246$)

Tablo 36. Postoperatif antibiyotik kullanımı ile maliyet

	N	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
Antibiyotik almamış	186	29812.74	19080.530	0,246
Antibiyotik almış	77	33180.89	22185.628	

4.2.13. Alıcıda Kreatinin Değerleri ve Maliyetler

Kreatinin değerleri ile ortalama maliyetlere ilişkin korelasyon tablosu incelendiğinde (tablo gösterilmemiştir) Pearson korelasyon katsayısı pozitif yönde olup değişkenlerden biri artarken diğeri de artış göstermektedir. Artıştaki anlamlılığa bakıldığında ise iki değişken arasındaki ilişkide $p = 0.016$ ($p < 0.05$) olup ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.14. Donör Yaşı ve Maliyetler

Donör yaşındaki değişmelerle ortalama maliyetler arasındaki serpilme diyagramı şeklindeki şekil 7. de verilmiştir. Donör yaşı ile ortalama maliyetler arasındaki korelasyon tablosuna baktığımızda Pearson katsayısı değeri, negatif yönde olup değişkenlerden biri artarken diğeri de azalmaktadır. Ancak anlamlılığa bakıldığında $p > 0,05$ bulunduğu için bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde alıcı yaşı ile maliyetler arası ilişki incelendiğinde de ANOVA tablosuna göre Pearson korelasyon katsayısı pozitif yönde bulunmuştur. Yani değişkenlerden biri artarken diğeri de artmaktadır ancak $p > 0.05$ olup aradaki bu ilişki anlamlı değildir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Başta son son dönem karaciğer hastalığı olmak üzere diğer bazı karaciğer hastalıklarında tek küratif seçenek olan karaciğer nakli; gerek nakil öncesi, gerek nakil sonrası ve gerekse de nakilde uygulanan prosedürlerle bir hayli pahalı bir girişimdir. Karaciğer nakline ait maliyetin alt başlıkları ile beraber incelenmesi ile karaciğer naklinin olumlu sonuçları etkilemeden maliyetlerde azalma sağlanabilir.

Karaciğer nakline götüren primer hastalığın toplam maliyetler üzerine olan etkisinin incelendiği çalışmalara bakacak olursak Franco Flippone ve ark. tarafından yapılan çalışmada [70] HBV nedeni ile yapılan nakillerin HCV nedeni ile yapılan nakillere göre daha masraflı olduğu görülmüş ve bu durumun en büyük sebebi olarak HBV hastalarına nakilde ve sonrasında uygulanan anti-HbsAg Ig gösterilmiştir. Aynı çalışmada nakil olarak taburcu olan hastalar arasında HCV'li hastaların bir aylık masraflarının HBV'li hastalara göre daha fazla olduğu görülmüş ve bu durum ise HCV'li hastalarda neredeyse bir kural haline gelen nüks ve buna bağlı komplikasyonlarla daha sık hastaneye yatış ile açıklanmıştır. Bir başka çalışmada ise [76] HCC'li hastalardaki maliyetler univariate analizlerde yüksek maliyetler grubunda iken bu durum multivariate analizlerde gösterilememiştir. Multivariate analizlerdeki bu durum HCC'li hastalarda daha düşük MELD skorlarının olması ile açıklanmıştır. M.van.Agthoven ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise [71] akut fulminant yetmezliği nedeni ile nakil yapılanlarla kronik karaciğer hastalığı nedeni ile nakil yapılan hastalardaki maliyetler karşılaştırılmıştır. Nakil öncesi dönemde akut yetmezlikli hastaların hastaneden yatış süreleri ve değerlendirme tetkikleri dolayısıyla oluşan masraflar beklenildiği üzere daha düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamıza baktığımız zaman tanı grupları arası anlamlı farklılık olmamakla beraber en yüksek maliyetler HCC'li ve HBV'li gruplarda görülmüştür. HBV'li gruplardaki yüksek maliyetler bu hastalara uygulanan profeksi ile açıklanırken HCC'li gruba baktığımızda ise bu gruptaki hastaların % 75'inin aynı zamanda HBV pozitif olduğunu görürüz. Bu durum HCC li hastalardaki yüksek maliyetleri açıklayabilir. HCC ve HBV'li grubun diğer gruplardan yatış süreleri ya da MELD skorlarına göre (akut karaciğer yetmezlikli hastalar çıkarıldıktan sonra) anlamlı farkı bulunmamaktaydı.

Alicıların MELD skorları ile maliyet ilişkisini inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan Takayuki ve ark. tarafından yapılan çalışmada [81] MELD skorları ile maliyetler arasında pozitif ve anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. David.A.Axelrad ve

ark.tarafından yapılan çalışmada [83] artan MELD skorları ile artan yatış süreleri ve artmış komplikasyon oranları ve buna bağlı olarak ta anlamlı derecede artmış maliyetler gösterilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir [83, 84]. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup artan MELD skorları artan maliyetlerle ilişkili bulunmuştur. MELD gruplarını çalışmamızdaki gibi gruplandırmak yerine bazı çalışmalarda da olduğu gibi 15'in altı ve üstü şeklinde ayırdığımız zaman aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark doğduğunu görmekteyiz (p 0.02). Artan hastalık şiddeti ile maliyetlerin artması öngörülebilir bir durum olup, yine MELD skoru 15'in üstünde olanlarda yatış süreleri de anlamlı derecede daha uzun olup bu durum da artan maliyetlerin doğrudan ya da dolaylı bir sebebi olarak görülebilir.

Nakil için bekleme listesinde olan hastalarda hastalık şiddeti ile ilişkili olan bir diğer skora sistemi olan UNOS skorlamasına baktığımızda maliyetler bakımından UNOS grupları arasında anlamlı fark olmadığını görürüz. Bununla beraber artan hastalık şiddeti ile maliyetlerin de artmasını beklerken UNOS 1'deki maliyetlerin UNOS 2 ye göre daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bu durumu açıklayacak istatistik verilerden yatış sürelerine baktığımızda UNOS 1'deki hastaların daha kısa yatış sürelerine sahip olmaları beklenirken bizim çalışmamızda UNOS grupları arasında yatış süreleri bakımından anlamlı fark bulunmamaktaydı ve yatış süreleri yaklaşık benzer sürelerdeydi. Olasılıkla UNOS 1 'deki hastalar nakil öncesi dönemde daha kısa yatış sürelerine sahip olup nakil sonrası dönemle beraber bu fark kapanmaktaydı. Nakil öncesi kısa yatış süresi ve kısıtlı değerlendirme tetkiklerinin varlığı bu maliyet farkını açıklayabilir. Bir diğer nokta ise toplam maliyetin % 41'ini oluşturan ameliyethane ve ilaç masrafları bakımından aralarında istatistiksel fark olmamakla beraber UNOS 1 'deki hastaların bu alt başlıklarda UNOS 2 'deki hastalara göre daha düşük maliyetlere sahip olduğu görülmüştür.

Karaciğer naklinde kullanılacak donör organlarının canlı ya da kadaverik donörden elde edilmesi ile maliyetler arası ilişki incelendiğinde bu konuda I.Kam. ve ark. tarafından yapılan çalışmada [74] toplam maliyetler nakil öncesi 90 günlük süre, nakil dönemi ve nakil sonrası bir yıllık sürede incelenmiş ve bu çalışmada ilk iki dönemde ait maliyetler canlıdan nakillerde daha fazla bulunmuştur. Bu durum canlıdan nakil yapılan alıcılarda daha fazla dekompanzasyon, daha fazla hastaneye yatış ve donör tetkiklerine bağlanmıştır. Bir diğer çalışmada ise [80] nakil dönemine ait masraflar canlıdan nakil yapılan hastalarda daha düşük bulunmuş ve bu durum bu hastalardaki daha düşük MELD skorlarına bağlanmıştır. Bizim

çalışmamızda ise canlıdan nakillerin anlamlı derecede daha masraflı olduğu görülmüştür. Her iki grup arasındaki farklara bakacak olursak canlıdan nakil yapılan hastaların diğer gruba göre anlamlı derecede daha fazla yatış sürelerine sahip olduklarını görürüz. (51 gün ve 30 gün p 0.002). Bizim çalışmamızda her iki grup arasında MELD skorları bakımından anlamlı fark bulunmamaktaydı (15 vs 16 p=0.50) Yine tanı grupları arasında yüksek maliyetli gruplardan birini oluşturan HBV'li hastaların % 59.2 sini canlıdan yapılan nakiller oluşturmaktaydı.

BMI 'i ile maliyet arası ilişkiler bakacak olursak T. Fujikawa ve ark. tarafından yapılan çalışmada [79] hastalara BMI 'larına göre üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup BMI 25'ten küçük olanlar, ikinci grup BMI 'leri 25 ve üstü ile 30 'dan küçük olanlar ve üçüncü grupta 30 ve üzeri olanlar şeklinde tanımlanmıştır. Bu çalışmada her üç grup arasında demografik verilerde, hastanede yatış sürelerinde, komplikasyon oranlarında ve ortalama hastane masraflarında fark görülmemiştir. Bu çalışmada ortalama hastane masrafları nakilden önceki ve sonraki üç aylık dönemi de kapsamaktaydı ve genel olarak BMI 35 ve üzeri olan hastalar nakil için tercih edilememekteydi. Bir başka çalışmada ise [78] hasta masrafları nakil için hastaneye yatıştan taburcu olana kadar ki dönemde hesaplanmış olup bu çalışmada şiddetli obez hastalarda (BMI erkek için >31.1 ve kadın için >32.3) maliyetler non obez gruba göre daha yüksek bulunmuş olup bu durum bu hastalarda daha sık rastlanan yara yeri enfeksiyonları, uzamış ventilatör ihtiyacı, uzamış hastanede yatış süreleri ve daha sık rastlanan sepsise bağlanmıştır. Bizim çalışmamıza baktığımız zaman ise hastalar BMI'larına göre BMI'i 29 ve altı olanlarla 30 ve üzeri olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup arasında ortalama yatış süreleri, ortalama MELD skorları ve ortalama maliyetler bakımından anlamlı fark görülmemiştir.

Alicıda nakil öncesi DM varlığı ve BMI 'i ile ortalama maliyetlerin incelendiği bir diğer çalışmada ise [85] BMI' leri 40 ve üzeri olan hastalarda yoğun bakım ve toplam hastane yatış sürelerinin BMI'i 30 ve altı olan hastalara göre anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüş ve yine bu çalışmada ayrıca nakil öncesi DM olanlarda da benzer farklılıklar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise nakil öncesi DM olanlarla olmayanlar arasında ortalama yatış süreleri, ortalama MELD skorları ve ortalama maliyetler açısından fark görülmemiştir.

Nakil sonrası gelişen enfeksiyonlarla ortalama maliyetle arası ilişkilere baktığımızda bu yönde yapılmış bir çalışmada [75] nakil sonrası gelişen major enfeksiyonların maliyetler (nakil süresince ve taburculuktan sonraki dönemde) ve hastanede yatış süreleri üzerinde anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise nakilden taburculuğa kadar

geçen sürede gelişen enfeksiyonların ortalama maliyetler üzerine etkisi gösterilememiştir. Her iki grup arasında yatış sürelerine bakacak olursak antiakteriyel-antifungal ya da antiviral ajan alanlarda yatış süreleri almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (52 gün 36 gün $p<0.05$) Yine ortalama MELD skorları antibiyotik alanlarda anlamlı derecede daha yüksekti (17.2 ve 15.2 $p=0.01$) Her iki durumda da antibiyotik alanlarda maliyetlerin diğer gruba göre daha yüksek olması beklenirken antibiyotik almayan grupta maliyetlerin neden diğer grupla benzeştiğini açıklamak için etyolojik farklılıklara baktığımızda antibiyotik almayanlarda HBV ve HCC 'nin oranının %62.9, diğer grupta ise % 48.1 olduğunu görürüz. HCC'li grubun % 75'inin aynı zamanda HBV pozitif olduğunu hatırlarsak maliyetlerdeki bu benzeşme kısmen açıklanabilir.

Son olarak nakil merkezinin bu konudaki tecrubesi, yılda kaç nakil yapıldığı ve nakil işleminin bu merkezde kaç yıldır yapıldığı ortalama maliyetlerle ilişkili olabilecek bir diğer noktadır. Franco flipponi ve ark. tarafından yapılan çalışmada [70] bu konuya da değinilmiş olup bu çalışmada ilgili merkezde toplam nakil sayısı 120 ile 140'ı bulana kadar ortalama maliyetlerde geniş dalgalanmaların olduğu ve bu dalgalanmanın takip eden dönemde kaybolarak bir plato çizdiği görülmüştür. Bu durum nakil merkezinin artan tecrübeleri ışığında hem hasta ve greft sağkalımı, hem olası komplikasyonlar hem de tüm bunlara bağlı olarak artan maliyetlerle ilgili olası risk faktörlerinin nakil öncesi, nakil esnası ve nakil sonrası dönemde daha erken farkedilerek önlem alınabilmesine bağlanmıştır. Kendi çalışmamıza baktığımızda ise ortalama maliyetlerin 2008 yılına gelene kadar arttığı ve 2008 yılından 2009 yılına geçerken anlamlı derecede düştüğü görülmektedir ($p<0.05$). İlginç olarak maliyetlerin en düşük olduğu 2004 yılında yatış süresi en uzun (ortalama 75 gün) ve maliyetlerin en yüksek olduğu 2008 yılında ise ortalama yatış süreleri en kısa (ortalama 30 gün) olarak görülmektedir. Bu durum 2008 yılına kadar ki artan maliyetlerin tek başına yatış süreleri ile açıklanamayacağını göstermektedir. Yine 2008 yılından 2009 yılına kadar ortalama maliyetlerde ki azalma nakil merkezimizin artan tecrübelerini de gözardı etmeden daha ayrıntılı çalışmalarla ortaya çıkarılabilir.

KAYNAKLAR

1. Verdonk, R.C., et al., Liver transplantation: an update. *Neth J Med*, 2007. 65(10): p. 372-80.
2. Adam, R. and E. Hoti, Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis*, 2009. 29(1): p. 3-18.
3. 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.
4. Neuberger, J., et al., Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 2002. 36(1): p. 130-7.
5. Tanwar, S., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2009. 15(44): p. 5511-6.
6. Zaman, S.N., et al., Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients. *Lancet*, 1985. 1(8442): p. 1357-60.
7. Iwatsuki, S., et al., Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 1991. 214(3): p. 221-8; discussion 228-9.
8. Bismuth, H., et al., Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg*, 1993. 218(2): p. 145-51.
9. Mazzaferro, V., et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996. 334(11): p. 693-9.
10. Figueras, J., et al., Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology*, 1997. 25(6): p. 1485-9.
11. Starzl, T.E., A.J. Demetris, and D. Van Thiel, Liver transplantation (2). *N Engl J Med*, 1989. 321(16): p. 1092-9.
12. Kim, W.R., et al., Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl*, 2004. 10(8): p. 968-74.
13. 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.
14. Omata, M., Significance of extrahepatic replication of hepatitis B virus. *Hepatology*, 1990. 12(2): p. 364-6.

15. Vargas, H.E., F.S. Dodson, and J. Rakela, A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus: the challenges in 2002. *Liver Transpl*, 2002. 8(1): p. 2-9.
16. Marzano, A., et al., Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl*, 2005. 11(4): p. 402-9.
17. Chazouilleres, O., et al., "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet*, 1994. 343(8890): p. 142-6.
18. Karademir, S., et al., Prophylactic use of low-dose, on-demand, intramuscular hepatitis B immunoglobulin and lamivudine after liver transplantation. *Transplant Proc*, 2006. 38(2): p. 579-83.
19. 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.
20. Befeler, A.S. and A.M. Di Bisceglie, Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*, 2002. 122(6): p. 1609-19.
21. Cameron, A.M., et al., Effect of nonviral factors on hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Ann Surg*, 2006. 244(4): p. 563-71.
22. Lake, J.R., et al., Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant*, 2005. 5(3): p. 549-57.
23. Feray, C., et al., Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology*, 1995. 108(4): p. 1088-96.
24. Gordon, F.D., et al., Relationship between hepatitis C genotype and severity of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation*, 1997. 63(10): p. 1419-23.
25. Feray, C., et al., European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group. *Gastroenterology*, 1999. 117(3): p. 619-25.
26. Everson, G.T., Treatment of chronic hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis. *Rev Gastroenterol Disord*, 2004. 4 Suppl 1: p. S31-8.
27. Lidofsky, S.D., Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993. 22(2): p. 257-69.

28. O'Grady, J.G., et al., Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989. 97(2): p. 439-45.
29. Christensen, E., et al., Updating prognosis in primary biliary cirrhosis using a time-dependent Cox regression model. PBC1 and PBC2 trial groups. *Gastroenterology*, 1993. 105(6): p. 1865-76.
30. 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.
31. Neuberger, J., Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl*, 2003. 9(6): p. 539-46.
32. Charatchoenwittaya, P., et al., Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2007. 13(9): p. 1236-45.
33. 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.
34. Collins, B.H., et al., Long-term results of liver transplantation in older patients 60 years of age and older. *Transplantation*, 2000. 70(5): p. 780-3.
35. Nair, S., S. Verma, and P.J. Thuluvath, Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*, 2002. 35(1): p. 105-9.
36. Grewal, H.P., et al., Combined liver and kidney transplantation in children. *Transplantation*, 2000. 70(1): p. 100-5.
37. Freeman, R.B., Jr., The model for end-stage liver disease comes of age. *Clin Liver Dis*, 2007. 11(2): p. 249-63.
38. Kamath, P.S., et al., A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001. 33(2): p. 464-70.
39. Salerno, F., et al., MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*, 2002. 36(4): p. 494-500.
40. Freeman, R.B., et al., Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*, 2004. 10(1): p. 7-15.

41. Merion, R.M., et al., Predicted lifetimes for adult and pediatric split liver versus adult whole liver transplant recipients. *Am J Transplant*, 2004. 4(11): p. 1792-7.
42. Wiesner, R.H., Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl*, 2005. 11(3): p. 261-3.
43. Cholongitas, E., et al., A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006. 12(7): p. 1049-61.
44. Cholongitas, E., et al., Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. 22(11-12): p. 1079-89.
45. Biggins, S.W., et al., Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*, 2005. 41(1): p. 32-9.
46. Heuman, D.M., et al., Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*, 2004. 40(4): p. 802-10.
47. Russo, M.W., et al., Impact of donor age and year of transplant on graft survival in liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Am J Transplant*, 2004. 4(7): p. 1133-8.
48. Rayhill, S.C., et al., Older donor livers show early severe histological activity, fibrosis, and graft failure after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation*, 2007. 84(3): p. 331-9.
49. Velidedeoglu, E., et al., The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation*, 2002. 73(4): p. 582-7.
50. Pomfret, E.A., et al., Live donor adult liver transplantation using right lobe grafts: donor evaluation and surgical outcome. *Arch Surg*, 2001. 136(4): p. 425-33.
51. Grewal, H.P., et al., Surgical technique for right lobe adult living donor liver transplantation without venovenous bypass or portocaval shunting and with duct-to-duct biliary reconstruction. *Ann Surg*, 2001. 233(4): p. 502-8.
52. Trotter, J.F., et al., Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006. 12(10): p. 1485-8.
53. Feng, S., et al., Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*, 2006. 6(4): p. 783-90.

54. Broughan, T.A. and V. Douzdjian, Donor liver selection. The South-Eastern Organ Procurement Foundation Liver Committee. *Am Surg*, 1998. 64(8): p. 785-90.
55. Humar, A., et al., Split liver transplantation for two adult recipients: an initial experience. *Am J Transplant*, 2001. 1(4): p. 366-72.
56. Andorno, E., et al., One liver for two adults: in situ split liver transplantation for two adult recipients. *Transplant Proc*, 2001. 33(1-2): p. 1420-2.
57. Giacomoni, A., et al., Should we still offer split-liver transplantation for two adult recipients? A retrospective study of our experience. *Liver Transpl*, 2008. 14(7): p. 999-1006.
58. Pedotti, P., et al., A comparative prospective study of two available solutions for kidney and liver preservation. *Transplantation*, 2004. 77(10): p. 1540-5.
59. Briceno, J., et al., Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation*, 2002. 74(4): p. 522-6.
60. Johnston, S.D., et al., Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 2002. 73(6): p. 901-6.
61. Ojo, A.O., et al., Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*, 2003. 349(10): p. 931-40.
62. Ahmed, A. and E.B. Keeffe, Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin Liver Dis*, 2007. 11(2): p. 227-47.
63. Manzanet, G., et al., Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl*, 2001. 7(2): p. 125-31.
64. Onaca, N.N., et al., A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2003. 9(2): p. 117-23.
65. Desai, N.M., et al., Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*, 2004. 77(1): p. 99-106.
66. Showstack, J., et al., Resource utilization in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. NIDDK Liver Transplantation Database Group. *JAMA*, 1999. 281(15): p. 1381-6.
67. Brown, R.S., Jr., et al., Predictors of the cost of liver transplantation. *Liver Transpl Surg*, 1998. 4(2): p. 170-6.

68. Markmann, J.F., et al., Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*, 2001. 72(6): p. 1113-22.
69. Washburn, W.K., et al., Impact of recipient MELD score on resource utilization. *Am J Transplant*, 2006. 6(10): p. 2449-54.
70. Filippini, F., et al., Cost and outcome analysis and cost determinants of liver transplantation in a European National Health Service hospital. *Transplantation*, 2003. 75(10): p. 1731-6.
71. van Agthoven, M., et al., A comparison of the costs and effects of liver transplantation for acute and for chronic liver failure. *Transpl Int*, 2001. 14(2): p. 87-94.
72. Russo, M.W. and R.S. Brown, Jr., Financial impact of adult living donation. *Liver Transpl*, 2003. 9(10 Suppl 2): p. S12-5.
73. Coelho, J.C., et al., [Cost comparison of cadaveric liver transplantation with living-donor transplantation.]. *Rev Assoc Med Bras*, 2005. 51(3): p. 158-63.
74. Kam, I., Cadaveric versus living donor liver transplantation--analysis of costs. *Transplant Proc*, 2003. 35(3): p. 971.
75. Whiting, J.F., et al., The influence of clinical variables on hospital costs after orthotopic liver transplantation. *Surgery*, 1999. 125(2): p. 217-22.
76. Earl, T.M., et al., Cost prediction in liver transplantation using pretransplant donor and recipient characteristics. *Transplantation*, 2008. 86(2): p. 238-44.
77. Flancbaum, L. and P.S. Choban, Surgical implications of obesity. *Annu Rev Med*, 1998. 49: p. 215-34.
78. Nair, S., et al., Postoperative morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(3): p. 842-5.
79. Fujikawa, T., et al., Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc*, 2006. 38(10): p. 3612-4.
80. Lai, J.C., et al., Resource utilization of living donor versus deceased donor liver transplantation is similar at an experienced transplant center. *Am J Transplant*, 2009. 9(3): p. 586-91.

81. Kogure, T., et al., The model for end-stage liver disease score is useful for predicting economic outcomes in adult cases of living donor liver transplantation. *J Gastroenterol*, 2006. 41(10): p. 1005-10.
82. van der Hilst, C.S., et al., Cost of liver transplantation: a systematic review and meta-analysis comparing the United States with other OECD countries. *Med Care Res Rev*, 2009. 66(1): p. 3-22.
83. Axelrod, D.A., et al., The economic impact of MELD on liver transplant centers. *Am J Transplant*, 2005. 5(9): p. 2297-301.
84. Zapata, R., et al., Predictive models in cirrhosis: correlation with the final results and costs of liver transplantation in Chile. *Transplant Proc*, 2004. 36(6): p. 1671-2.
85. 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): p. 1519-24.