

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD

**KARACİĞER NAKLİ SONRASI OBEZİTE
SORUNU VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin BAKIR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mesut AKARSU

Şubat 2011

İZMİR

TEŐEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, birikim, sabır ve özenleri ile yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkey Őimřek olmak üzere tüm değerli hocalarıma teőekkür ederim.

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

Çok büyük desteğini gördüğüm, yardımlarını büyük bir mutluluk ve özveri ile sunan değerli meslektaşım Dr. Aylin Bacakoęlu'na teőekkür ederim. Tezin oluşmasında katkıda bulunan Prof. Dr. Sedat Karademir ve Doç. Dr. Tarkan Ünek'e bana gösterdikleri güvenden dolayı sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları asistanlığı süresince desteklerini esirgemeyen çok değerli arkadaşlarım Dr. Mustafa Aytek Őimřek, Dr. Sinan Ünal, Dr. Deniz Kırtay, Dr. Pınar Tosun ve Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e teőekkürler ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum İç hastalıkları Anabilim dalındaki değerli uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Yaşamının sonuna dek beni her zaman destekleyip yanımda olan sevgili anneme sonsuz teőekkürler ederim.

Saygılarımla

Dr. Yasin Bakır

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Nakli	3
2.1.1 Giriş ve Tarihçe	3
2.1.2. Karaciğer nakil endikasyonları	4
2.2.Karaciğer nakli sonrası immüsupresif tedavi	13
2.3.Karaciğer naklinde komplikasyonlar	22
2.4.Obezite	28
2.4.1.Obezite Tanımı	28
2.4.2.Ölçüm yöntemleri	30
2.4.3.Karaciğer nakli sonrası kilo artışı ve obezite	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	36
4.1. Hastaların demografik özellikleri	36
4.2. Karaciğer Nakli Yapılan Hastaların Etiyolojileri	38
4.3. Hastaların Vücut Ağırlıkları ve Vücut Kitle İndeksi Ölçümleri.	39
4.4.Hastaların Kullandığı İmmüsupresif ilaçlar	44
4.4.1. Vücut ağırlığındaki değişimle immüsupresif ilaç ilişkisi	46

4.5. Yeni Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon ve Hiperlipidemi gelişimi	49
4.5.1. Karaciğer nakli öncesi metabolik hastalık varlığı	49
4.5.2. Karaciğer nakli sonrası metabolik hastalık varlığı	49
4.5.3. Obezite gelişen hastalarda metabolik hastalık varlığı	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57

ÖZET

KARACİĞER NAKLİ SONRASI OBEZİTE SORUNU VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Yasin Bakır

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR
35340

yasin.bakir@deu.edu.tr

Amaç: Karaciğer nakli, çok sayıda hastaya artmış sağ kalım sağlaması nedeniyle uzun dönem takip ve bakım gerektirmektedir. Karaciğer nakil hastalarında, kilo artışı ve obezite sık görülebilen sağlık sorunlarından biridir. Ülkemizde başarılı karaciğer nakillerinin son dönemde artması ve uzun sağ kalım avantajıyla uygulanan immüsupresif tedavilere bağlı yeni sağlık sorunlarını beraberinde getirmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı Karaciğer nakli sonrası obezite gelişimi ve etkileyen faktörleri ortaya koymaktır. Böylece obezite sıklığının gelişimini azaltıcı ve önleyici medikal önlemlerin alınmasına olanak sağlayacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2001 ve Ocak 2010 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 343 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Karaciğer nakli sonrası en az bir yıl süreyle takip edilen, 18 yaşından büyük karaciğer nakil alıcılarına ait poliklinik kayıtları çalışmaya dahil edildi. Birden fazla organ nakli yapılan (re-transplantasyon veya hem karaciğer hem de böbrek nakli olmuş olan) hastalara ait veriler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara ait, yaş, cinsiyet, hastalığın etiyolojisi, donör tipi, operasyon öncesi Child-Pugh skoru, MELD skoru, karaciğer nakli öncesi boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ölçümleri, nakil sonrası bir, altı ve 12. aylar ile izleyen 5 yıla ait vücut ağırlıklarındaki değişimleri, vücut kitle indeksi ölçümleri ile nakil organ reddine yönelik kullanılan kortikosteroid ve steroid dışı immüsupresif tedavilerin türleri hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-

Whitney U testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik veriler, ortalama \pm standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmada 343 karaciğer nakli hastasının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bir yıldan kısa süreli izlemi yapılan 71 hasta, kayıtlarında yeterli veriye ulaşamayan 19 hasta, re-transplantasyon yapılan 5 hasta (10 karaciğer nakli) ve karaciğer nakli sırasında 18 yaşından küçük olan 17 hastaya ait veriler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya geriye kalan 226 hastaya ait kayıtlar dahil edildi. Hastaların 151'i (%66,8) erkek, 75'i (%33,2) kadın, yaş ortalamaları $46,19 \pm 10,2$ yıl idi. Nakillerinin 123'ü canlıdan, 103'ü kadavradan yapılmıştı. 226 hastanın retrospektif verilerine göre nakil sonrası ortalama VA: $66,4 \pm 11,0$ kg ve VKİ ortalama $23,7 \pm 3,6$ kg/m² bulundu. Takipte ortalama VKİ'leri giderek artmış 6 ay sonra $25,1$ kg/m² ve birinci yılında $26,2$ kg/m² ulaşmıştı. İstatistiksel olarak hastaların ortalama VKİ'de anlamlı artış gözlemlendi ($p < 0,002$). Nakil sonrası obez hasta sayısı altıncı ay kontrolünde 29 (%12,8), birinci yıl kontrolünde 37 (%16,3), ikinci yılda ise 40'a (%21,0) ulaşmıştı. Nakil sonrası kalsinörin inhibitörü (CNI; takrolimus (TAC), siklosporin (CsA)) kullanan hastaların %18,2'sinde obezite gelişti. Obezite gelişmesi açısından takrolimus ve siklosporin kullanan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p:0,07$). Çalışmaya dahil edilen 226 hastanın 164'ü (%72,5) sadece altı ay, 49'u (%21,6) ise bir yıl süreyle steroid aldı. Nakil sonrası altıncı ayda steroid alan grupta ortalama vücut ağırlığındaki artış $4,71$ kg, steroid almayan grupta $2,77$ kg dı, bu iki grup hasta arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p: 0,03$). Karaciğer nakli öncesi 41 (%18,1) hastada diyabetes mellitus, 15 (%6,6) hastada hipertansiyon ve bir hastada hiperlipidemi tanısı vardı. TAC ve CsA alan hastalarda nakil sonrası diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,30$).

Yorum: Çalışmamızda karaciğer nakli hastalarında ikinci yılın sonunda obezite prevalansı %21,0 olarak bulundu. Kortikosteroid dışında diğer immüno-supresif

ilaçların (CNI, mTOR inhibitörleri, MMF) kilo artışı ve obezite gelişimi üzerine belirgin etkisi saptanmadı. Böylece transplantasyondan sonraki ilk aylarda kullanılan kortikosteroid tedavilerin yanı sıra sedanter yaşam, hepatik fonksiyonların iyileşmesi ile iştahın artması ve beslenmenin düzelmesi gibi birçok faktörün kilo artışı ve obezite gelişmesinde rol aldığını düşünmekteyiz. Karaciğer nakli sonrası obezitenin artmaması için uzun süreli steroid tedavilerin kullanımından kaçınılması ve hastaların kilo artışı konusunda iyi eğitilmesi önemli önlemlerdir.

Anahtar sözcükler : Karaciğer nakil alıcısı ,obezite,immünsupresif tedavi.

SUMMARY

THE OBESITY PROBLEM AND RELATED FACTORS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Yasin Bakır, M.D. yasin.bakir@deu.edu.tr

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Dokuz Eylül University Hospital Department of Internal Medicine İnciraltı / İZMİR
35340

Objective: Liver transplantation enables long-term survival for a large number of patients and therefore requires a long follow-up period. Weight gain and obesity are common health problems that can be seen in liver transplant recipients. Successful liver transplantation rate has increased in our country, providing a long term survival with immunosuppressive therapy administered. Long term survival carries a risk of new health problems such as obesity. Therefore, this study aims to investigate factors affecting the development of obesity after liver transplantation. So that medical measures against this problem will prevent the development of obesity and reduce the prevalence of it.

Patients and Methods: In this study, medical records of 343 liver transplantation cases followed between January 2001 and January 2010 in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Hospital, Izmir, Turkey are retrospectively analysed. Liver transplant recipients who was older than 18 years of age and followed up for at least one year after transplantation are included in the study. Multiple organ transplantation (re-transplant or having both liver and kidney transplantation) patients are excluded from the study. Patients' age, gender, etiology of the disease, donor type, preoperative Child-Pugh score, MELD score, pre-liver transplant height, body weight, body mass index measurements, post-transplant first, sixth and 12th month to next 5 year follow up changes in body weight and body mass index measurements with records of corticosteroids and immunosuppressive therapies used are obtained from the medical records retrospectively. Intergroup analysis is done by using Student's t test, ANOVA test, Mann-Whitney U tests. Differences between the groups are compared using the Paired Samples T test. Parametric data,

mean \pm standard deviation, median non-parametric data (minimum-maximum) and categorical data are presented as percentage tabel. Results are considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: In this study, records of 343 liver transplant patients were reviewed retrospectively. 71 patients were followed for a period of less than one year, sufficient data of 19 patients could not be obtained, re-transplantation was made in 5 patients (10 liver transplant) and data of 17 patients who were under 18 years during liver transplantation was not included in the study. The medical records of the remaining 226 patients are included in the study. 151 patients (66.8%) were male and 75 were female (33.2 %), mean age was 46.19 ± 10.2 years. 123 of Liver transplantations were from living donors and 103 were cadaveric donors. According to retrospective data from 226 patients post-transplant mean BW was 66.4 ± 11.0 kg and mean BMI was 23.7 ± 3.6 kg/m². Mean BMI gradually increased during the follow up and reached up to 25.1 kg/m² and 26 kg/m² 6 months later and at the end of first year, respectively. Statistically significant increase in BMI is observed ($p < 0.002$). The number of obese patients after transplantation was 29 (12.8 %) at 6th month follow up, 37 (16.3%) at the end of first year and 40 (21.0%) at the end of second year. Obesity developed in 18.2% of post-transplant patients who were receiving calcineurin inhibitor (CNI; tacrolimus (TAC), cyclosporine (CsA)). For the development of obesity after transplantation no statistically significant difference was found between patients using cyclosporine and tacrolimus, ($p: 0.07$). 164 of total 226 study patients (72.5%) received steroids for only six months and 49 (21.6%) received steroids for a year. Post transplant in sixth month the mean body weight gain in the group receiving steroids and not receiving steroids were 4.71 kg and 2.7 kg, respectively ($p: 0.03$). Before liver transplantation 41 patients (18.1%) had diabetes mellitus, 15 patients (6.6%) had hypertension, 1 patient had hyperlipidemia. In the post-transplant period, there was no significant difference in patients who have received the TAC and CsA for the development of diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia ($p = 0.30$).

Conclusion: In our study of patients with liver transplantation, at the end of the second year the prevalence of obesity was 21.0%. Immunosuppressive drugs (such as CNI, mTOR inhibitors, MMF) except corticosteroids had no significant effect on the development of weight gain and obesity. Thus, corticosteroid therapy used in the first months after transplantation, as well as many factors such as sedentary lifestyle, increased appetite and nutritional healing with improvement of hepatic function play a role in the development of weight gain and obesity. The important measures that avoiding the use of long-term steroid therapy and well-trained about obesity for the lack of increase in obesity after liver transplantation

Key words: Liver transplant recipients, obesity, immunosuppressive treatment.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Erişkinlerde karaciğer transplantasyonu endikasyonları	4
Tablo 2:	Child-Pugh Skorlama sistemi.	7
Tablo 3:	İmmüsupresif ilaçların yan etkileri	20
Tablo 4:	Obezite gelişmesinde etiyolojik nedenler	28
Tablo 5:	VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması.	31
Tablo 6:	Abdominal obezite değerlendirmesi.	32
Tablo 7:	Child -Pugh skoruna göre hasta dağılımı.	37
Tablo 8:	Karaciğer hastalığının etiyolojisine göre hasta sayıları.	38
Tablo 9:	Vücut ağırlıklarının takip sürelerine göre değişimi.	39
Tablo 10:	VKİ yıllara göre dağılımları.	41
Tablo 11:	Takip dönemleri arasındaki VKİ farkları.	42
Tablo 12:	Yıllara göre immüsupresif ilaç kullanan hasta sayısı	45
Tablo 13:	Diğer immüsupresif ilaçları kullanan hastaların yıllara göre dağılımı.	45
Tablo 14:	CNI kullanan hastalarda ortalama VA değişimi.	46
Tablo 15:	CNI kullanan hastalarda obezite gelişimi.	47
Tablo 16:	Steroid kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama kilo değişimi.	48
Tablo 17:	Obezite gelişen hastalarda yıllar içinde yeni ortaya çıkan metabolik hastalıklar.	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	ELTR verilerine göre karaciğer nakli nedenleri	5
Şekil 2:	Organ naklinde immüsupresif ilaçların yıllar içinde kullanımı.	13
Şekil 3:	Kortikosteroid kullanımı	15
Şekil 4:	İmmüsupresif ilaçların etki yolları.	15
Şekil 5:	Takrolimus kullanımı.	17
Şekil 6:	2000-2010 yılları arasında karaciğer nakli yapılan hastalar.	36
Şekil 7:	Karaciğer nakli yapılan hastaların cinsiyete göre oranları.	37

Şekil 8:	Karaciğer nakli yapılan hastaların etiyojileri.	38
Şekil 9:	Diğer etiyojik nedenler	39
Şekil 10:	Yıllara göre ortalama VA değışimi.	40
Şekil 11:	Cinsiyete göre ortalama VA değışimi.	40
Şekil 12:	Takip dönemlerine göre ortalama VKİ değışimi.	41
Şekil 13:	Yıllara göre obezite gelişen hastaların yüzdesi.	43
Şekil 14:	Obezite gelişen hastaların etiyojileri.	43
Şekil 15:	İmmüsupresif ilaçlar ve yıllara göre dağılımları.	44
Şekil 16:	TAC ve CsA kullanan hastalarda obezite gelişim oranları	47
Şekil 17:	Karaciğer nakli öncesi metabolik hastalık varlığı.	49
Şekil 18:	Karaciğer nakli sonrası metabolik hastalık varlığı.	49
Şekil 19:	Obezite gelişen hastalarda metabolik hastalık varlığı.	50

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATG	Anti timosit globulin
BIA	Biyoelektriksel impedans analizi
BKO	Bel-Kalça Oranı
CD	Cluster of Designation
Child	Child-Pugh skoru
CMV	Sitomegalovirüs
CNI	Kalsinörin inhibitörü
CsA	Siklosporin
DEXA	Dual enerji x-ray absorpsiyometri
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DNA	Deoksiribonükleik asit
DM	Diyabetes Mellitus
ELTR	European Liver Transplant Registry

GH	Büyüme Hormonu
HAT	Hepatik arter trombozu
HB-IG	Hepatiti B immünglobulini
HBV	Hepatit B virüsü
HDV	Hepatit D virüsü
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
HMG-CoA	Hidroksimetil glutaril koenzim- A
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
INR	International Normalisation Ratio
IMPDH	İnozin Monofosfat Dehidrogenaz
KC	Karaciğer
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MFA	Mikofenolik asit
MMF	Mikofenolat mofetil
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NIH	National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
OBW	Optimal body weight (İdeal vücut ağırlığı)
OİH	Otoimmün Hepatit
PBS	Primer biliyer siroz
PSK	Primer sklerozan kolanjit
PVT	Portal ven trombozu
SRL	Sirolimus
SD	Standart sapma
TAC	Takrolimus
UNOS	United Network for Organ Sharing
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde karaciğer nakli, akut veya kronik son dönem karaciğer hastaları için en etkili tedavi yöntemi haline gelmiştir [1]. Karaciğer nakli sonrası bir ve beş yıllık yaşam süreleri sırasıyla %90-95 ve %70' in üzerindedir [2].

Karaciğer nakli, çok sayıda hastaya uzun sağ kalım sağlaması nedeniyle uzun dönem takip ve bakım gerektirmektedir. Yaşam sürelerinin uzaması ve uygulanan immüsupresif tedavilere bağlı nakil sonrası hasta takiplerinde yeni sağlık problemleri ile karşılaşılabilir. Nakil hastalarının karşılaştıkları sağlık sorunlarından biri yaşam kalitesi ve süresini etkilediği bilinen obezitedir [1, 2]. Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir [3].

Karaciğer nakil hastalarında, kilo artışı ve obezite sık görülebilen sağlık sorunlarından biridir. Nakil öncesi kilo artışının varlığı, nakil sonrası sedanter yaşam ve beslenmenin iyileşmesi ile immüsupresif ilaç tedavileri gibi birçok faktörün obezite gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir [1, 4, 5].

Nakil öncesi asit varlığı vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmasında yanıltıcı rol oynamakta ve karaciğer nakli sonrası obezitenin değerlendirilmesinde güçlükler getirmektedir [6].

Karaciğer nakli sonrası organ reddini önlemeye yönelik uygulanan immüsupresif ilaçların çok sayıda yan etkisi olduğu bilinmekle beraber immüsupresif türünün kilo artışı üzerine olan etkisi halen netlik kazanmamıştır [7]. Bazı araştırmacılar anlamlı bir fark bulunmadığını belirtse de literatürde aksini bildiren yayımlarda mevcuttur [4, 8, 9].

Literatürde nakil sonrası obezite ile ilişkili mortalitenin arttığına dair yayınlar olmakla beraber mortalite üzerine önemli bir katkısının olmadığını belirten çalışmalarda bildirilmiştir [10-12].

Ülkemizde başarılı karaciğer nakillerinin son dönemde artması ve uzun sağ kalım sağlanmasıyla uygulanan immüsupresif tedavilere bağlı yeni sağlık sorunlarını beraberinde getirmesi kaçınılmazdır.

Karaciğer nakil polikliniğinde takip edilen hastaların kayıtları incelenerek, nakil sonrası obezite sorunu ve diğer etkenlerin (immüsupresif tedaviler, diyabetes mellitus, hiperlipidemi) obezite gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi böylece obezite sıklığının gelişimini azaltıcı ve önleyici diyet uygulanmasına ve medikal önlemlerin alınmasına olanak sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER NAKLİ

2.1.1. Giriş ve Tarihçe

1963 yılında Thomas E. Starzl, biliyer atrezili bir çocuğa bir yıllık yaşam sağlayan karaciğer naklini yaparak insanda ilk karaciğer naklini gerçekleştirmiştir [13].

Karaciğer nakli 1970'lerde %30'lar civarında olan bir yıllık sağ kalım oranlarına sahipken 1980'lerden sonra sağ kalım oranlarının %80'lerin üzerine çıkmasıyla 1983 yılından itibaren son dönem karaciğer hastalarında uygulanabilir bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir.

Cerrahi operasyon tekniklerindeki gelişmeler, perioperatif hasta bakımında artan deneyimler ve yeni immüsupresif ilaçların kullanılmasıyla sağ kalım oranlarının yanında nakil sonrası yaşam kalitesi de belirgin şekilde düzelmiştir. Günümüzde bu konuda deneyimli merkezlerde bir yıllık sağ kalım oranları %85-90 iken, beş yıllık sağ kalım oranları %70-80'lere ulaşmıştır [14].

Bu gelişmeler ışığında karaciğer nakli tüm dünyada son dönem karaciğer hastalarında giderek daha ulaşılabilir ve başarı ile uygulanabilir bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Günümüzde ülkemizin ve merkezimizin de içinde bulunduğu 25 Avrupa ülkesinden 143 merkezin dahil olduğu European Liver Transplant Registry (ELTR) programı sayesinde bu merkezlerde yapılan tüm karaciğer nakilleri ayrıntılı olarak kayıt altına alınabilmektedir. Bu merkezin internet ortamındaki verilerine göre ilgili merkezlerde 1968- Haziran 2009 yılları arasında toplam 87964 karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 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. Karaciğer Nakil Endikasyonları

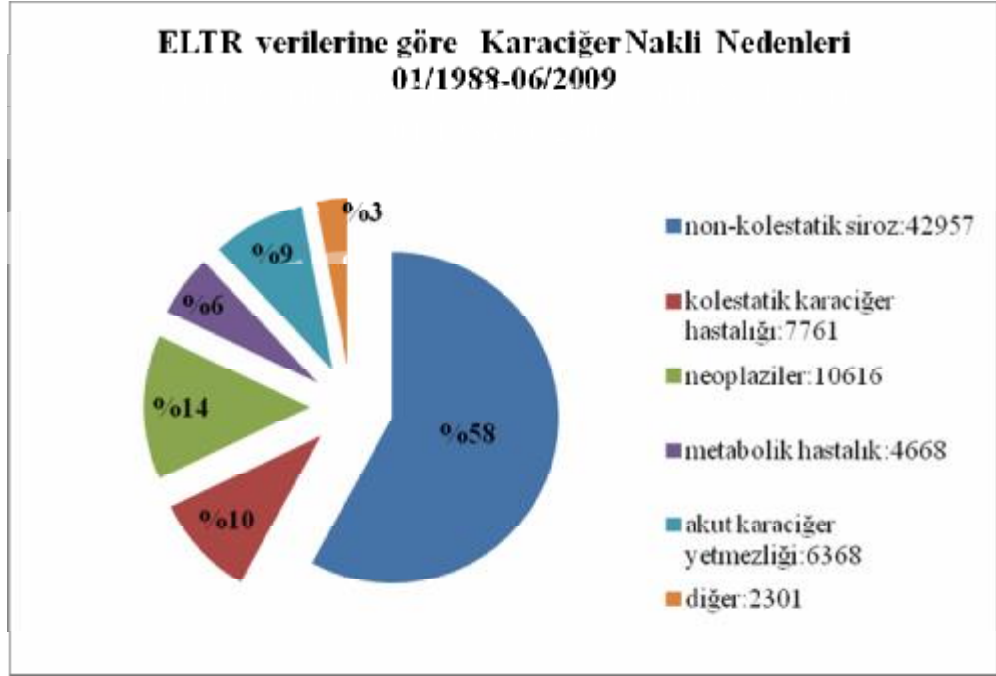
Karaciğer nakli tüm nedenlere bağlı gelişen sirozda endikasyonu olan bir girişimdir [15].Erişkinlerde karaciğer transplantasyon endikasyonları tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1: Erişkinlerde karaciğer transplantasyonu endikasyonları

Erişkinlerde Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları	
Primer Biliyer Siroz (PBS)	
Sekonder Biliyer Siroz	
Primer Sklerozan Kolanjit	
Caroli Hastalığı	
Kriptojenik Siroz	
Kronik Hepatit Siroz ile birlikte.	
Hepatik Ven Trombozu	
Fulminan Hepatit	
Alkolik Siroz	
Primer Hepatoselüler Malignansiler	
Hepatik Adenomlar	

Geçmiş dönemlerde kanserler nakil için endikasyonların %50 den fazlasını oluştururken günümüzde bu endikasyonun oranı %13 ile %15 arasındadır. Son yıllarda karaciğer nakli için endikasyon yol açan hastalıkların dağılımında bir değişiklik ve genişleme söz konusudur.

Benzer özellik primer biliyer siroz (PBS) için de geçerli olup bu endikasyonla yapılan nakillerin de oranı azalmıştır [16]. Buna karşın olarak alkolizm ve Hepatit-C ye bağlı siroz nedeni ile yapılan nakillerin oranı giderek artmış ve günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde de en yaygın endikasyonlar haline gelmiştir.



Şekil 1: ELTR verilerine göre karaciğer nakli nedenleri 01/1988-06/2009.

En son ELTR verilerine (01/1988-06/2009) göre yetişkin hastalarda non kolestatik siroz, karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların %58 de endikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1). 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) ve kronik hepatitler (non sirotik) bulunmaktadır.

Nakil aynı zamanda karaciğer kanserleri için de yapılmaktadır. Karaciğer transplantasyonu malign neoplaziler (%14) için ve özellikle de non metastatik hepatosellüler karsinom (HCC) (%9) için 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 %68'i 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.

Karaciğer nakli yapılan hastaların büyük çoğunluğunu kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olan sirozlu hastalar oluşturmaktadır. Karaciğer sirozunun prognozu başta etiyoloji olmak üzere hastalığın şiddeti, komplikasyonların ve komorbid hastalıkların varlığına göre değişmektedir.

Sirozun dekompanzasyon bulgularının (varis kanaması, asit, ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom) ortaya çıkmasından sonra hastaların sağ kalım oranları belirgin şekilde düşmektedir.

Sirozlu hastalarda hastalık şiddeti ve beklenen sağ kalım oranları yaygın olarak kullanılan iki skorlama sistemi ile belirlenmektedir. Bunlar MELD (Model for End-stage Liver Disease) ve Child- Pugh (Child) skorlamalarıdır.

Kronik karaciğer hastalığı varlığında hepatosellüler fonksiyonların değerlendirilmesi ve nakil için doğru zamanlama için kullanılmak üzere 1996 yılında Child-Pugh skorlama sistemi geliştirilmiştir [17]. Bu sistemde hastalar tablo 2'de gösterilen klinik ve biyokimyasal veriler doğrultusunda alınan puanlara göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2: Child-Pugh Skorlama sistemi.

Puanlama	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Evre 1- 2	Evre 3 - 4
Asit	Yok	İlımlı	Şiddetli
Bilirubin (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Kolestatik hastalar için	<4	4-10	>10
Albümin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zamanındaki uzama (sn) / INR	1-4	4-6	>6
	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Child A: 5-6 puan, Child B: 7-9 puan, Child C: 10-15 puan			

Prognostik gösterge olarak karaciğer transplantasyonu yapılmayan hastalar Child A sirozda %90, Child B sirozda %80 oranında beş yıllık sağ kalıma sahiptir. Child-Pugh skoru 10 ve üzerinde olan (Child C) hastaların üç te biri bir yıl içinde kaybedilmektedir [18].

Transjuguler intrahepatik portosistemik shunt yapılan hastaların kısa dönem mortalitelerini hesaplayabilmek amacı ile geliştirilmiş olan MELD skorlama sistemi zamanla bu skorlamanın karaciğer hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak karaciğer nakli için bekleyen hastalarda mortalite oranlarını belirlemede de kullanılabileceği keşfedilmiştir [19, 20].

MELD skorunun hesaplanabilmesi için total bilirubin, INR ve serum kreatinin düzeylerini içeren biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır.

$$\text{MELD} = 9,57 \times \log e (\text{kreatinin}) + 3,78 \times \log e (\text{bilirubin}) + 11,2 \times \log e (\text{INR}) + 6,4$$

MELD skorlama sisteminde hastalar 6 ile 40 arası değerlerde derecelendirilmekte olup, üç aylık dönemde sağ kalım oranları %90'dan % 7'ye kadar değişen aralıklarda hesaplanabilmektedir [18].

MELD skoru 40 olan bir hastanın 3 aylık sağ kalım oranı %20 dir. Son zamanlarda literatürdeki bazı yayınlar MELD skorunun Child'a göre üstün olmadığını göstermiştir [21, 22].

Sirozlu hastalarda hepatik disfonksiyon bulgularının olması (Child ≥ 7 veya MELD ≥ 10) veya ilk major komplikasyon (asit, varis kanaması veya hepatik ensefalopati) ya da HCC gelişmesi durumunda, organ teminindeki güçlükler göz önüne alınarak hastalar erken dönemde transplantasyon merkezlerine yönlendirilmelidir. Böylece nakil yapılacak merkezde hastanın detaylı olarak değerlendirilebilmesi için de ilgili ekibe yeterli süre tanınmış olmaktadır.

2.1.2.1. Alkolik siroz ve karaciğer nakli

UNOS verilerine 1992-2001 yılları arasında ABD de yapılan karaciğer nakillerinin %18'ini alkole bağlı son dönem karaciğer hastalıkları oluşturmaktaydı. Alkole bağlı karaciğer hastalığı nedeni ile nakil yapılmış hastaların sağ kalım oranları diğer nedenlerle nakil yapılmış hastaların sağ kalım oranları ile benzer bulunmuştur [16]. Bu durumdaki hastalarda bir ve beş yıllık sağ kalım oranları sırası ile %81-84, %66-72 arasında iken nakil yapılmayan hastalarda bu oran beş yıllık dönemde %23'lerde kalmaktadır. Bu hastalarda işlemin başarısı dikkatli hasta seçimine bağlıdır. Bazı çalışmalarda nakil sonrası alkole dönüş oranları %10 ile %50 arasında değişmektedir [23].

2.1.2.2. Hepatosellüler karsinom ve karaciğer nakli

Hepatosellüler karsinoma (HCC) karaciğerin en sık primer malign tümörüdür. HCC gelişimi için siroz major risk faktörüdür ve %80-90'ı siroz zemininde gelişir [24]. 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.

Sirozik zeminde HCC'ye sahip hastalara yapılan rezeksiyon ile karaciğer nakli arasında toplam sağ kalım oranları açısından fark olmadığı gösterilmiştir [25, 26].

2.1.2.3. HBV ve karaciğer nakli

Kronik HBV'nin tedavisindeki oldukça olumlu gelişmeler bulunmakla beraber HBV'ye bağlı son dönem karaciğer hastalığında en olumlu sonuçlar hâlâ karaciğer nakline aittir.

1980'lerde kronik HBV enfeksiyonu sebebi ile yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası rekürrens oranı %80-100, iki yıllık sağkalım oranı ise %50'ler civarındaydı [27]. Günümüzde ise yeni geliştirilen tedaviler ile rekürrenslerin önlenmesi ve tedavisinde önemli başarılar elde edilmektedir. Bugün HBV'ye bağlı siroz sebebi ile yapılan nakillerde 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile % 85 ve %75 civarındadır [28, 29].

2.1.2.3.a. HBV ve Reenfeksiyon

HBV'nin periferik kan mononükleer hücreler, dalak ve diğer organlardaki rezervleri greft re-enfeksiyonuna yol açar. Nakil sonrası HBV enfeksiyonunun yüksek hızdaki tekrarı muhtemelen immüsupresyondan kaynaklanan artmış virüs replikasyonu ve HBV genomunda steroide duyarlı alanda steroidin sitimülatif etkisi nedeniyle dir.

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

Yeni geliştirilen ilaçlar ve HBV rekürrensini %10 un altına indirilmesinin amaçlanmaya başlanması ile beraber antiviral tedavi nakil öncesi saptanabilir düzeyde HBV-DNA sı tespit edilen tüm hastalara verilmeye başlanmıştır.

HBV reenfeksiyonunu önleme stratejisi nakil öncesi antiviral tedavi kullanımı ve nakil sonrası bu tedavilere HB-IG'in eklenmesinden oluşur. Bu strateji nakil sonrası HBV reenfeksiyon oranını %10 un altına indirir. Sirotik hastalardaki antiviral tedavinin amacı viral supresyon yolu ile karaciğer hastalığını stabilize etmek, karaciğer nakline olan ihtiyacı ertelemek ve transplanta giden hastalarda HBV reenfeksiyon riskini azaltmaktır.

2.1.2.4. Hepatit C ve karaciğer nakli

HCV hastalarının %20'sinde yaklaşık on yılda siroz oluşmakta ve bu kişilerde de yıllık %2- 8 arasındaki bir riskle HCC gelişmektedir [30, 31].

HCV'ye bağlı sirozda 10 yıllık ortalama sağ kalım oranı % 80 iken siroza bağlı herhangi bir komplikasyon varlığında bu oran %50'nin altına inmektedir [18].

Bu hastalarda yapılan nakillerden sonraki en önemli sorun ise rekürren enfeksiyonlardır. Karaciğer transplantasyonu sonrası rekürren HCV enfeksiyonu neredeyse değişmez bir kural olarak hastaların tamamına yakınında ortaya çıkmaktadır.

Hastalarda vireminin ortadan kaldırılması ile rekürrens olasılığının en aza indirilmiş olması, transplantasyon öncesi en uygun yaklaşımın HCV eradikasyonu olduğu fikrini doğurmaktadır.

2.1.2.5. Akut karaciğer yetmezliği ve karaciğer nakli

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 *subfulminan hepatit* olarak tanımlanabilir.

Akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın sebepleri viral ya da toksin ile uyarılmış *hepatit*dir. Diğer nedenler arasında otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, Budd Chiari Sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve Reye sendromu sayılabilir.

Etiyoloji nedenleri coğrafik olarak oldukça farklı yüzdelere sahip olabilmektedir. Birleşik Devletler'deki transplantasyon merkezlerinin (ABD) verilerine göre toksik hepatitin en yaygın nedenini asetaminofen oluşturmaktadır.

Bu hastalarda sonuçlar üzerinde olumlu etkileri gösterilebilmiş tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir ve karaciğer nakli yapılmış hastalarda bir yıllık sağ kalım oranları % 80 ve üzerindedir [32].

2.1.2.6. Primer biliyer siroz (PBS) ve karaciğer nakli

Son yıllarda Primer Biliyer Siroz 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 sağ kalım oranı %80 den düşük ise karaciğer nakli düşünülmelidir.

Nakil için PBS'li hastalarda da prognozu belirleme ve transplantasyon zamanına karar vermede MELD skorlaması en yaygın kullanılan ve kabul gören sistemdir.

Pek çok merkezde şu an bir yıllık sağ kalım oranları %90-95 arasındadır, beş yıllık rekürrens oranı %8, 10 yıllık rekürrens oranı %22 olarak bildirilmiştir [33].

2.1.2.7. Primer sklerozan kolanjit (PSK) ve karaciğer nakli

PSK diğer transplantasyon endikasyonlarına göre artmış re-transplantasyon ve azalmış sağ kalım oranlarına sahiptir. Beş yıllık sağ kalım oranları %85'ler civarındadır [34].

Bu hastalar kolanjiokarsinom için artmış riske sahip olduklarından nakil öncesi malignite mutlak şekilde ekarte edilmelidir. PSK'da da MELD skorlama sistemi prognozu belirlemede ve transplantasyona karar vermede primer olarak kullanılan skorlama sistemidir bunun yanı sıra Mayo Risk Skorlama sistemi de kullanılmaktadır.

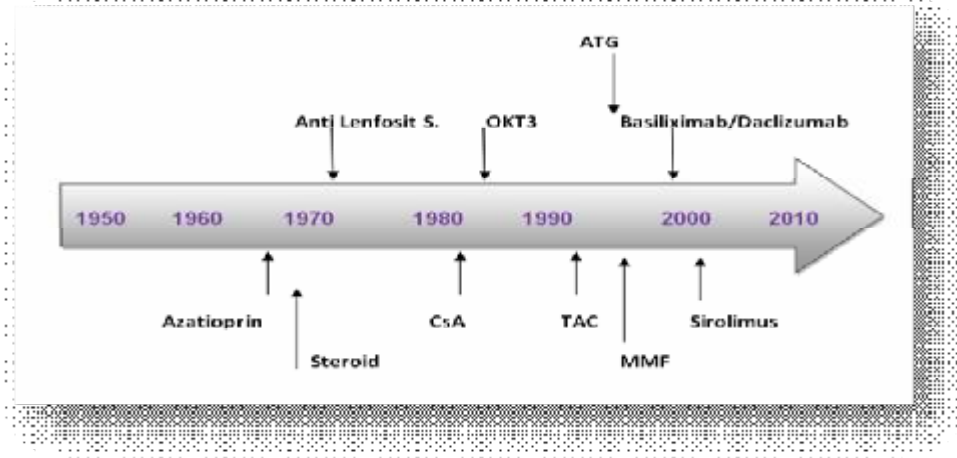
Çeşitli çalışmalarda transplantasyon sonrası rekürrens %14-20 civarında gösterilmiştir. Rekürrens gelişen hastaların ancak %30'u retransplantasyon ya da ölümlle sonuçlanan progressif hastalık geliştirmektedir.

2.1.2.8. Otoimmün hepatit ve karaciğer nakli

Otoimmün hepatiti (OİH) olup medikal tedaviye dirençli ya da intoleransı bulunan ve son dönem karaciğer hastalığı gelişmiş olan hastalar karaciğer nakli için adaydırlar. Bu hastalarda karaciğer naklinden sonra beş yıllık sağkalım oranları %83-92 arasında değişebilmekteyken on yıllık sağ kalım oranları ise yaklaşık %75 civarındadır [35]. Nakil sonrası kullanılan yoğun immüsupresif tedaviye rağmen hastalık rekürrensi (%20-30) görülebilmektedir. Genel olarak rekürren hastalık immüsupresif ilaç tedavsinin dozlarının azaltıldığı süreye kadar ortaya çıkmamaktadır.

2.2.KARACİĞER NAKLİ SONRASI İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ

Organ ve doku naklinde, immünsupresif tedavinin amacı alıcı da nakledilen organa (greft) karşı immüntolerans oluşturmak ve organ reddinin gerçekleşmesini önlemektir. Bu da greftin sağ kalım süresini ve hastanın yaşam süresinin uzamasını sağlamaktadır. İmmünsupresif ajanlardaki gelişmelerle daha etkili, daha güvenli ve daha hedefe yönelik bir tedavi transplantasyondaki başarının artışına katkıda bulunmaktadır [36].



Şekil 2: Organ naklinde immünsupresif ilaçların yıllar içinde kullanımı.

Organ naklinde kullanılan çok sayıda immünsupresif ajan vardır. İlaçların tek başına kullanımları toksik etkilere neden olmaktadır. Farklı grup ilaçların birlikte kullanımları hem immünsupresif etkilerini arttırmakta, hem de doz azaltımını kolaylaştırarak toksik etkileri azaltmaktadır. Böylece nakil karaciğerin sağ kalımı ve hasta yaşam kalitesinde artış olmaktadır.

Temel olarak nonspesifik ve spesifik olmak üzere iki immünsupresyon yöntemi vardır. Nonspesifik immünsupresyon; immün sistemin aktivasyonunu antijene bağlı olmaksızın engeller. En sık kullanılan nonspesifik immünsupresif ilaçlar steroidler, azatiopirin, anti timosit globulinlerdir (ATG).

Spesifik immünsupresyon; enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmayacak şekilde nakil organ veya dokuya karşı immün yanıtı baskılayan protokollerle yapılan immünsupresyondur [37].

Bu amaçlarla kullanılan ilaçlar şunlardır;

- 1- Kortikosteroidler; prednizolon, metilprednizolon
- 2- Kalsinörin inhibitörleri (CNI); siklosporin-A (CsA), takrolimus (TAC)
- 3- Antiproliferatif ajanlar; azatioprin, mikofenolat mofetil, mikofenolik asit
- 4- mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri; sirolimus, everolimus
- 5- Antikorlar; polikonal antikorlar (anti timosit globulin, anti lenfosit globulin) monoklonal antikorlar (muromonab-CD3, daklizumab, basiliksimab).

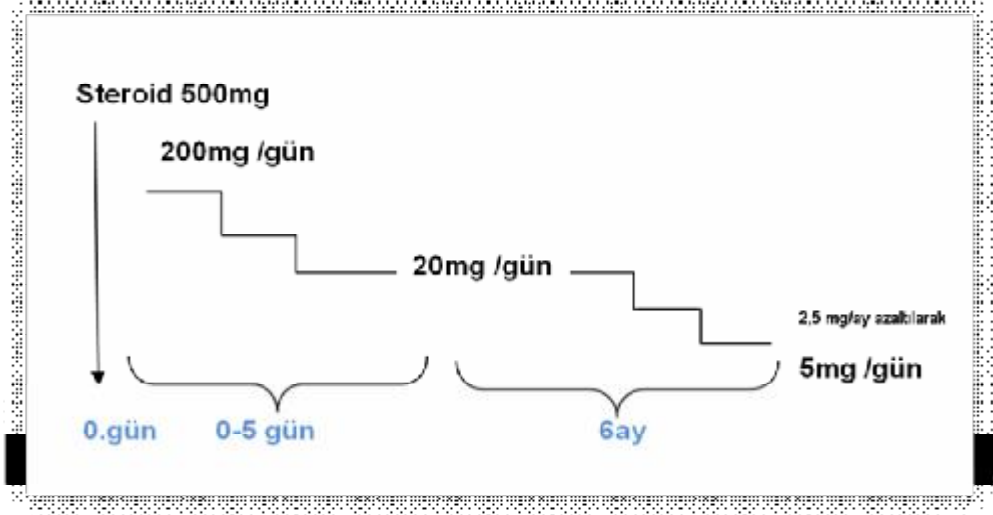
2.2.1. Karaciğer naklinde kullanılan immünsupresif ilaçlar

2.2.1.a.Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler nakil sonrası immünsupresif tedavinin temelini oluşturmaktadır. En önemli immünsupresif etkileri antijen sunan hücreler ve T lenfositleri üzerinedir. Yeni immünsupresiflere rağmen halen steroidler indüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisinde önemli yer tutmaktadır.

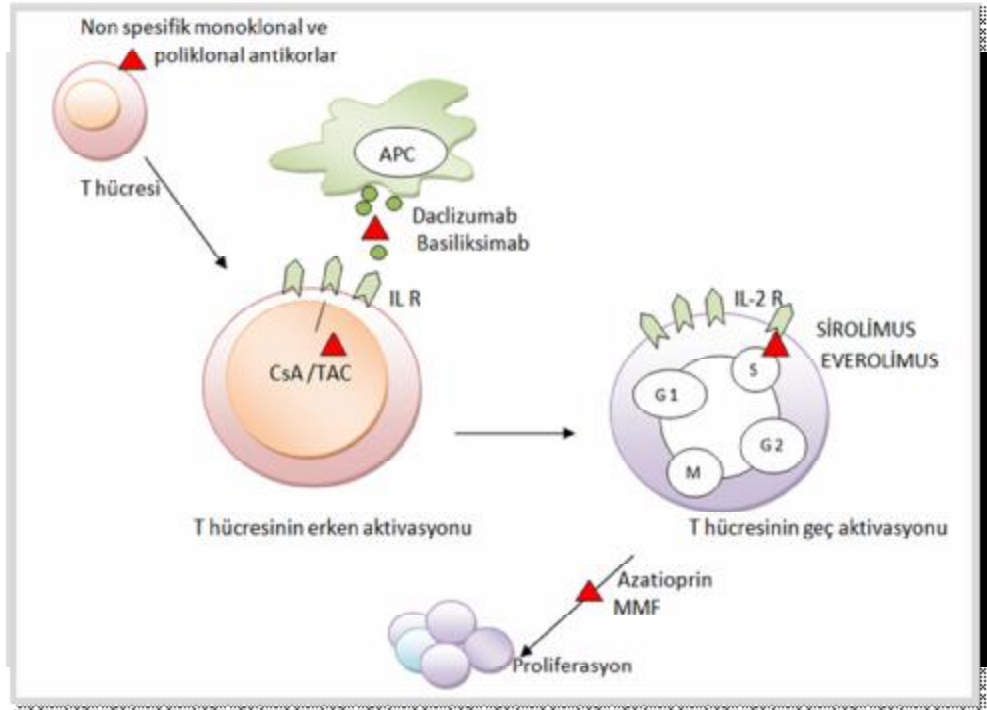
B ve T lenfositler, endotelial hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle bağışıklığı baskırlar. Interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6) ve interferon-alfa (IFN- α) transkripsiyonunu engellerler.

Kortikosteroidler nakilden sonra ilk üç-beş gün IV veya PO yüksek dozlarda, günler veya haftalar içinde giderek azalan dozlarda tedaviye devam edilir. Nakil sonrası kısa dönemde doz azaltılarak tedaviye tekli kalsinörin inhibitörleri ile devam amaçlanmaktadır.



Şekil 3: Kortikosteroid kullanımı

Ama nakile sebep olan primer hastalık otoimmün hepatit, primer biliyer siroz ve sklerozan kolanjit ise daha uzun süre kullanmak gerekmektedir.



Şekil 4: İmmünesupresif ilaçların etki yolları.

2.2.1.b. Kalsinörin İnhibitörleri (CNI):

1970'li yılların başlarında yeni immüsupresif ilaçlar olarak kullanıma girmiştir. Günümüzde kalsinörin inhibitörü olarak bilinen iki ilaç vardır; siklosporin (CsA) ve takrolimus (TAC). İmmünofilin denen hücre içi proteinlere bağlanarak T hücre cevabını inhibe ederler. İmmünofiline bağlı şekilde bulunan ilaç kompleks oluşturarak kalsinörinin fosfataz aktivitesini baskılar ve böylece sitokin transkripsiyonu (özellikle IL- 2) ve dolayısıyla T-hücre yanıtı bloke edilmiş olur.

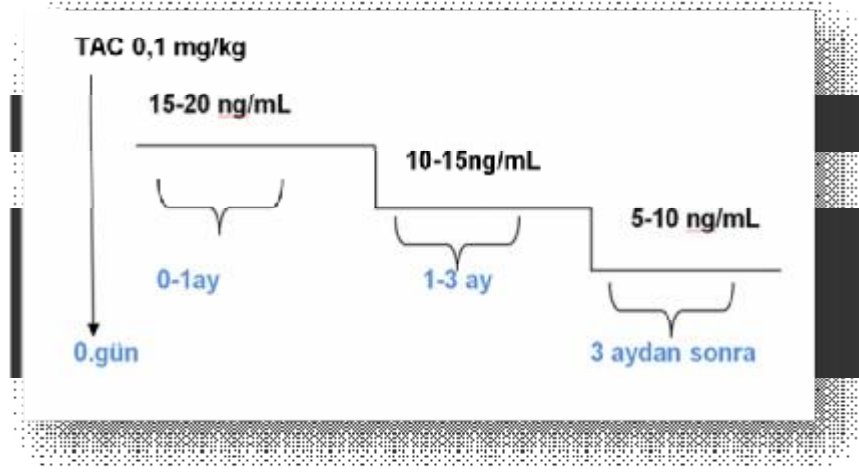
Siklosporin (CsA): Fungal kaynaklı bir makrolidtir. Hücre içine girerek aktive olur. Sitoplazmaya geçen CsA, reseptörü olan siklofiline (sitoplazmik reseptör proteine) bağlanarak kalsinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör (NF-ATc) aktivasyonunu engeller.

Kalsiyum bağımlı hücre içi sinyal iletimini, dolayısıyla başta IL-2 olmak üzere diğer sitokinlerin yapım ve sekresyonu inhibe olur. Sonuçta T hücrelerin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu durdururlar. CsA başlangıç tedavi dozu 10-15 mg/kg /gün iki doza bölünerek uygulanır. Karaciğer naklinde yaygın kullanılan hedef aralığı tedavinin 1-2 haftasında 250-350 ng/mL, 3-4 haftada 200-300 ng/mL, 5-24 haftada 150-250 ng/mL ve 25-52. haftada 100-200 ng/mL'dir [38].

Farmakokinetik özelliklerinden dolayı kişisel farklılıklar gösterir. Bu nedenle kan düzeyleri ve kan düzey takibi hasta ve greft açısından önem kazanmaktadır. Daha önce çukur düzeyi (C₀-ilaç almadan önceki) ölçülürken son yıllarda ilaç alındıktan iki saat sonraki düzey (C₂) takibi yapılmaktadır. En sık görülen yan etkileri; nefrotoksisite, hirsutizm, gingival hipertrofi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hepatotoksisite, malignite gelişimi, nörotoksisitedir [37, 39].

Takrolimus (TAC-FK506): Streptomyces tsukubaensis'den 1984 yılında elde edilmiş bir makrolid laktondur. T lenfosit aktivasyon ve IL-2 sentez inhibitörüdür. Kalsinörini siklosporine oranla daha güçlü inhibe eder [37, 39]. Takrolimus absorpsiyonu duodenum ve jejunumda gerçekleşir. CsA'nın aksine TAC absorpsiyonu safra varlığından etkilenmez. Böylece kolestatik, biliyer diversiyonlu veya ileuslu hastalarda kullanım avantajı sağlar. Gıda varlığı biyoyararlanımını

azaltır bu nedenle aç karnına kullanımı tavsiye edilir. Tedavi başlangıç dozu 0,1-0,15 mg/kg/gün p.o. olarak önerilmektedir Cerrahi sonrası erken dönemde terapotik hedef aralığı 10-15 ng/mL'dir (Şekil 5) [39].



Şekil 5: Takrolimus kullanımı.

Genel olarak kalsinörin inhibitörleri ince bağırsaktan emilir, karaciğer ve ince bağırsaklarda sitokrom p450 3A enzimatik sistem ile metabolize edilirler.

2.2.1.c. Antiproliferatif ajanlar

Mikofenolat mofetil/mikofenolik asit (MMF/MFA):

1995 yılında klinikte kullanılmaya başlanan MMF, bir immünsupresif olan mikofenolik asitin ester ön ilaç formudur. MMF'nin aktif formu olan MFA, İnozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. IMPDH de novo pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. İnozinden guanosin nükleotidlerinin oluşumunu katalize eder. Guanosin nükleotidlerin deplesyonu da T ve B lenfositler üzerinde anti ploriferatif etki gösterir. T ve B lenfosit proliferasyonunu, antikor yapımını bloker ederler ve sitotoksik T hücre oluşumunu engellerler [37, 40, 41].

Azatioprin:

İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini baskılayarak adenozin monofosfat sentezini bozar. Klonal genişlemede mitozun farklı dönemlerinde DNA sentezini bozar.

2.2.1.d. mTOR inhibitörleri:

Sirolimus (SRL-rapamisin):

Makrosiklik bir laktondur, immüsupresif etkisi belirlenerek 1996 yılında ilk klinik uygulamaları başlamıştır. SRL’de intrasellüler reseptör FK-Bağlanma proteini 12’ye (FKBP-12) bağlanır.

SRL-FKBP-12 kompleksi kalsiyumdan bağımsız sinyal yolu Targets of Rapamycin (TORsTOR1,TOR2)’e bağlanarak inhibe eder. mTOR; T ve B lenfositlerin çoğalması ve antikor üretiminde önemli rol oynar. Sirolimus, mTOR aktivasyonu engelleyip T hücre döngüsünde G1/S geçişini dolayısıyla T lenfosit çoğalmasını durdururlar. İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır.

Everolimus:

T hücre döngüsünde G1 evresinden S fazına girişi önler. T lenfositlerin aktivitesini bloker ederler. Ayrıca fibroblast büyüme faktörünü inhibe eder. Yan etkileri sirolimus ile benzerdir. 12 saatlik aralarla izlenerek dozu ayarlanır [37, 39, 40].

2.2.1.e. Poliklonal antikorlar:

Anti-timosit globulin(ATG):

Bu antikorlar gamma globulin elde etmek amacıyla insan lenfoid dokuları ile immünize edilen at ve tavşanlarda oluşan serumdan elde edilmektedir. Lenfositler özellikle de T lenfositlerin yüzey antijenleri bu antikorlar tarafından maskelenebilmekte, hücreler ya eritilerek yok edilmekte veya retiküloendotelial sistem aracılığıyla dolaşımdan temizlenmektedir.

Diğer immüsupresif ilaçlar gibi hücre içi mekanizmalar üzerine etki etmezler. Lenfosit sayısını (özellikle T lenfositleri) baskırlar. Lenfosit ve trombosit sayısını doz azaltılmasını gerektirecek kadar azaltabilirler. Şiddetli ilk doz reaksiyonu sık görülmemekle birlikte nadir de olsa anafilaksi riski taşıdığı için hasta monitörize edilerek tedavi verilmelidir [40].

2.2.1.f. Monoklonal antikorlar:

Muromonab-CD3 (OKT3):

1987 yılında klinik kullanıma sunulmuştur. İmmünglobulin G yapısında bir antikordur. T hücrelerinin bir parçası olan CD3 molekülünün 20 kd.'luk alt ünitesine bağlanarak T hücreleri ile etkileşime girer. Bu etkileşimle aktivasyonunu yitiren CD3, T hücre reseptörünün hücre yüzeyinden kaybolmasına neden olur. Reseptörünü kaybeden T hücre etkisiz hale gelmekte ve bir saat içinde opsonize edilerek retikuloendotelyal sistem tarafından dolaşımdan temizlenmektedir. Ayrıca OKT3 naturel killer T hücrelerinin de işlevini bozar. CD3 reseptörü dışında, T hücrelerinin diğer yüzey belirteçlerini de (CD4, CD8, CD11) azaltır. İlk uygulama sırasında ciddi allerjik reaksiyonlar görülebilir.

Basiliximab ve Daklizumab:

Anti-CD25 antikorları olup T lenfositlerdeki IL-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alırlar. Aktif T lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanırlar. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, IL-2'nin bağlanmasını engellerler. Rekombinant olarak geliştirilmiş olup, insanlaştırılmış monoklonal antikorlardır. Yarı ömürleri uzundur. İlk doz reaksiyonu ve miyelosupresyon yapmazlar [37, 39, 41].

2.2.2. İmmüsupresif Tedavi Yan Etkileri

Nakil organ reddini önlemeye yönelik olarak kullanılan immüsupresif ilaçların çok sayıda yan etkileri bulunmaktadır ve tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: İmmüsupresif ilaçların yan etkileri

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

Kortikosteroidlerin diyabet, hipertansiyon, osteoporoz ve kilo artışı gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı ile immüsupresyona bağlı olarak bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların insidansı artmaktadır. Bunun yanında uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı cushing

sendromu, glukoz intoleransı, osteopeni ve büyüme gelişme geriliği metabolik ve endokrinolojik yan etkileri de mevcuttur. Etkili olmalarına rağmen yan etki profilleri de oldukça geniştir [37, 39].

Her iki kalsinörin inhibitörü de (TAC, CsA) nefrotoksisite, nörotoksisite ve hipertansiyon gibi benzer yan etki profiline sahiptir. Bunun yanında siklosporinde gözlenen kozmetik yan etkiler takrolimusta daha az gözlenmektedir. Ek olarak hiperlipidemi ve kardiyovasküler yan etkiler de takrolimusta daha az gözlenir.

Mikofenolat mofetil/mikofenolik asitin; en sık görülen yan etkileri, bulantı, diyare, lökopeni ve enfeksiyonlardır.

Azatioprin doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Diğer yan etkileri arasında kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi, hipersensitivite (nadiren) sayılabilir. Kan düzeyi takibi yapılmaz ve yan etkilerine göre doz ayarlaması yapılır.

mTOR inhibitörlerinden sirolimusun en sık görülen yan etkileri hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare, yara iyileşmesinde gecikmedir. Hepatik arter trombozu gibi ciddi yan etkisini bildiren yayınların mevcut olması kullanımını sınırlandırır da nefrotoksik etkisinin az olduğu bilinmektedir [37, 39, 40]

2.3. KARACİĞER NAKLİNDE KOMPLİKASYONLAR

Karaciğer nakli sonrası görülen komplikasyonlar başlıca dört gruba ayrılır.

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

2.3.1.Cerrahi Teknikle İlgili Komplikasyonlar

2.3.1.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 antikörlerin 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.

Erken dönemde HAT varlığında anjiyografik girişimle re-vaskülarizasyon sağlanamazsa acil cerrahi girişim gerekli olabilir. Ancak erken dönem HAT sonrası sıklıkla retransplantasyon gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

2.3.1.b. Portal Ven Trombozu (PVT)

Karaciğer nakli yapılmış olan hastaların %1-3'ünde görülür. Transplantasyon sonrası erken dönemde görülen portal ven trombozunda fulminant hepatit benzeri tablo görülebilir. Bu durumda acil revaskülarizasyon ya da retransplantasyon cerrahisi gerekli olabilir.

2.3.1.c. Hepatik Ven Trombozu

Transplantasyon öncesi Budd-Chiari sendromu, hepatoselüler kanser veya hiperkoagulasyona yatkınlık yaratan problemleri olan hastalarda ameliyat sonrası hepatic 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.

2.3.1.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 hemodinamiyi 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.

2.3.1.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 sayılabilir.

2.3.2. Rejeksiyon

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 uyumsuzluklarında görülür. Hastanın kurtulması acil retransplantasyon gerçekleştirilebilmesine bağlıdır.

Akut hücresel rejeksiyon karaciğer nakillerinden sonra en sık rastlanan rejeksiyon şeklidir. Hastaların yaklaşık %60'ında görülebilmektedir. Genellikle nakil sonrası 7 ile 20. günler arasında sıklıkla onuncu gün civarında ortaya çıkar. Klinik yakınma pek olmazken karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin yükselmeler görülür. İmmüsupresif ilaç dozlarının arttırılması yeterli olabilir. Yetersiz olduğu durumlarda puls steroid tedavisi uygulanır.

2.3.3. Karaciğer Nakli Sonrası Uzun Dönem Metabolik Komplikasyonlar

2.3.3.a. Karaciğer Nakli sonrası Kronik Rejeksiyon

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 ta adlandırılan bu rejeksiyon tipinde kolestatik enzim yüksekliği ön plandadır. Tedavisinde en etkili ilaç takrolimustur. Retransplantasyon yapılan hastaların %15-20' de neden kronik rejeksiyondur

2.3.3.b. Karaciğer Nakli sonrası Böbrek Yetersizliği

Karaciğer nakli sonrası böbrek yetersizliği çoğunlukla immünespresif tedavi olarak kalsinörin inhibitörleri kullanılmasıyla ilişkilidir. Bunun yanı sıra hipertansiyon ve nakil öncesi böbrek yetmezliği varlığı da diğer önemli etkenlerdir. Böbrek yetersizliği karaciğer nakli sonrası mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden ve nakil sonrası beş yılda kümülatif risk %20 gibi yüksek bir orandadır [1, 42].

Hafif düzeyde renal fonksiyonlarda bozulma görülen hastalarda CNI dozlarının azaltılması böbrek fonksiyonlarının düzelmesini sağlayabilir. Hipertansiyonun etkin şekilde tedavisi ve CNI'nın daha az renal toksitesi bulunan ilaçlarla (azatiopirin, MMF, sirolimus) değiştirilmesi ile sonuç alınabilir [1].

2.3.3.c. Karaciğer Nakli sonrası Arteriyel Hipertansiyon

Karaciğer nakli yapılan hastalar nakil sonrası ilk aylarda hipertansiyon prevalansı %50-70 arasındadır. HT gelişiminden sorumlu en önemli etken kullanılan immünespresif ilaçlardır. Kalsinörin inhibitörleri afferent renal arteriol vazokonstrüksiyonu ile kortikosteroidler ise hipervolemi yaparak arteriyel HT'a yol açmaktadırlar.

Kan basıncı kontrolünde düşük sodyumlu diyet, kilo verilmesi immünespresif tedavi dozlarının azaltılması (3-6 ay içinde steroid tedavisinin kesilmesi). Antihipertansif tedavilerin olası immünespresif tedaviler ile etkileşim göstermeleri

mümkündür. Bu nedenle ilk tercih edilen antihipertansif ilaç kalsiyum kanal blokerleri olmalıdır [1].

2.3.3.d. Karaciğer Nakli sonrası Diyabetes Mellitus

Karaciğer nakli sonrası Diyabetes mellitus (de novo DM) insidansı %9-21 arasında görülmektedir [43]. Nakil sonrası yeni diyabet gelişiminde muhtemel risk faktörleri; erken dönemde uzun süre veya yüksek doz steroid gereksinimi, CNI kullanılması, yüksek kalorili beslenme ve yeterli egzersiz yapmama sayılabilir [1, 44].

Karaciğer nakli sonrası diyabet gelişim insidansı tam olarak bilinmemektedir, transplantasyon sonrası birinci aydan sonra de novo DM gelişmektedir ve yaklaşık 1/3 hastada de novo DM gelişmekte ve bunların %90'dan fazlası insülin bağımlı olmaktadır [45].

Diyabet gelişmesinde kortikosteroidler doz bağımlı olarak indüklediği insülin direnci ve hepatik glukoneogenezi arttırması ile ilişkilidir. Diğer immünespresif ilaçlar glukoz metabolizmasına olan etkileri ile rol alırlar.

Siklosporin ve takrolimusun diyabetojenik etkileri pankreatik β hücreleri üzerine toksik etkileriyle insülin sekresyon/sentezini azaltma ve insülin direncinde artış oluşturmalarıyla ortaya çıkar [46]. Takrolimusun siklosporine göre daha diyabetojenik olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır [46, 47] ancak steroidler kullanılmayan TAC rejimlerinde diyabet gelişim insidansı düşük bulunmuştur [48].

Sheiner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer nakli sonrası DM insidansı %34 olarak saptanmış ve takip eden yıllar içinde insidansının azaldığı belirtilmiştir [9].

Navasa ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada DM insidansı birinci yıl %26 ikinci yıl %9 ve üçüncü yıl %1 olarak saptanmıştır [49].

2.3.3.e. Karaciğer Nakli sonrası Hiperlipidemi

Nakil sonrası %17-66 oranında yaşam tarzı değişikliği (diyet ve egzersiz) veya antihiperlipidemik ilaç tedavisini gerektiren serum lipid artışı görülebilir. Nakil sonrası hiperlipidemi gelişmesinde beslenme, genetik faktörler, de novo DM ve immüsupresif tedaviler rol oynamaktadır. Steroidler VLDL'nin hepatik sekresyonunu arttırarak hiperlipidemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca CNI de hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gelişmesine sebep olur. Yeni immüsupresif ilaçlardan sirolimusun major yan etkisi hiperlipidemi geliştirmesidir [1].

KC nakli sonrası hiperlipidemi, diyet programları, kilo verilmesi ve diyabetin tedavisi ya da immüsupressif tedavilerin yeniden düzenlenmesi ile tedavi edilebilir. Antihiperlipidemik ilaç olarak HMG-CoA redüktaz inhibitörü (pravastatin) ikinci sıra tedavi alternatifi olarak kullanılabilir.

2.3.3.f. Karaciğer Nakli sonrası Kemik Mineralizasyon bozukluğu

Osteopeni sıklığı kronik kolestatik karaciğer hastalarında artmıştır. Osteoporoz nakil sonrası sıkça görülen bir durumdur. Karaciğer nakil alıcılarında atravmatik kemik kırıkları %20 oranında görülebilir. Azalmış kas kitlesi, inaktivite, kötü beslenme (kalsiyum ve vitamin-D eksikliği) ile uzamış steroid kullanımı nedeniyle görülebilir.

Nakil sonrası osteoporoz gelişmesini önleme yöntemleri içinde D vitamini, kalsiyum ve bifosfanatların tedaviye eklenmesi ve steroidlerin kesilmesi gibi tedbirlerin alınması sayılabilir [1] [50].

2.3.3.g. Karaciğer Nakli sonrası Malignite

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 kılavuz olmamakla beraber nakil sonrası ilk iki yılda yakın takip edilmeleri önerilmektedir.

2.3.3.h. Karaciğer Nakli sonrası Kilo artışı

Nakil hastalarının karşılaştıkları sağlık sorunlarından biri de başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara yol açabilen böylece yaşam kalitesini ve süresini olumsuz olarak etkileyen obezitedir [1-3]

Karaciğer nakil hastalarında, kilo artışı ve obezite sık görülebilen metabolik sorunlardan biridir. Kilo artışının sebepleri multifaktöriyeldir. Nakil sonrası sedanter yaşam ve beslenmenin iyileşmesi ile immünespresif ilaç tedavileri gibi birçok faktörün obezite gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir [1, 4, 5].

2.4.OBEZİTE

2.4.1.Obezite Tanımı:

Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir [3]. Obezite fazla kilo değil, hastalıkların morbiditesine katkıda bulunan vücut yağı fazlalığıdır. Ortalama ağırlığa sahip erişkin erkeklerde, vücut yağının oranı %15-20, kadınlarda da yaklaşık olarak %25-30 arasındadır.

Ülkemizde 1997/1998 yıllarında yapılan geniş kapsamlı TEKHARF (Türk erişkinlerinde, Kalp sağlığı, risk profili ve hastalığı) çalışmasında VKİ >30 kg/m² olanların prevalansı erişkin erkeklerde %18,7 kadınlarda %38,8 iken 2000 yılında TURDEP (Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasında) obezite prevalansı %22,3, Hatemi ve arkadaşlarının yapmış olduğu TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması, 2002) çalışmasında ise obezite sıklığı %25,2 (kadınlarda;%36,17, erkeklerde; %21,5) olarak bildirilmiştir [51, 52].

Tablo 4:Obezite gelişmesinde etiyolojik nedenler

Nöroendokrin nedenler	Nutrisyonel nedenler
Cushing sendromu Hipotalamik sendrom Polikistik over sendromu Hipotiroidi GH eksikliği Psödohipoparatiroidi Hipogonadizm İnsülinoma ve hiperinsülinizm Leptin yetersizliği veya reseptör defekti	Yüksek yağlı, özellikle doymuş yağlı diyet Fast food (kafeterya) tipi beslenme
	Fiziksel nedenler
	Postoperatif dönem Sedanter yaşam tarzı Yaşlılık
İatrojenik nedenler	Genetik (Dismorfik) nedenler
İlaçlar (psikotropik, kortikosteroid) Hipotalamik cerrahi	Otosomal resesif X'e bağlı kromozomal

Obezite etiyolojisinde genetik ve çevresel bileşenleri olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Obeziteye neden olan sebepler ana başlıklar altında tablo 7’de özetlenmiştir.

Endokrin hastalıklar içinde obezite ile en sık birlikte olan hastalık Cushing sendromudur. Diğer endokrinolojik nedenler arasında olan GH eksikliği vücut yağ miktarında artma ile karakterizedir. Bu hastalarda GH replasmanı yapılması ile artmış olan yağ miktarı önemli oranda azalır. Polikistik over sendromu hipotalamik ve endokrin obezitenin kombinasyonuna sebep olur. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsulinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin artmasına neden olmaktadır. Hipotalamik obezite insanlarda nadir olarak görülmektedir. Hipotalamusun ventromedial alanının travmalarında, malignitelerinde ve inflamatuvar hastalıklarında rastlanmaktadır ve bu durum hiperfajiye ve obeziteye neden olmaktadır [15, 53].

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Modern toplumlarda daha az enerji harcanarak gündelik işlerin yürütülme imkânı vücudun kullanamadığı enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır

Diyet kompozisyonu obezite için başka bir etiyolojik faktördür. Yüksek yağlı besin alanlarda, şekerli içecekleri kullananlarda ve kafeterya (fast food) tipi gıda tüketenlerde ihtiyaçtan fazla olarak alınan enerji yağ olarak depo edilmektedir. Özellikle doymuş yağ tüketimi ile VKİ artışı arasında pozitif korelasyon vardır.

Birçok ilacın yan etkisi olarak kilo artışı ortaya çıkabilir. Duyarlı kişilerde kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepressanlar ve psikotik ilaçlar, tedavisinde kullanıldıkları birçok hastada belirgin kilo artışına neden olurlar [53].

Günümüzde vücut bileşiminin saptanmasında ve obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan doğrudan ve dolaylı yöntemler vardır.

Antropometrik ölçümler; vücut kitle indeksi, vücut çevresi ölçümleri ve deri altı yağ dokusu ölçümleri gibi vücut yağ oranını dolaylı olarak ölçen yöntemlerdir. Moleküler düzeyde vücut bileşimini saptamak için biyoelektriksel impedans analizi (BIA) , görüntüleme yöntemleri, dansitometri, hidrometri, dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) ve kimyasal yöntemlerle vücut kompartmanlarının belirlenmesi gibi vücut yağını doğrudan ölçen yöntemler de kullanılabilir.

Antropometrik ölçümler hızlı uygulaması kolay pratik ve ucuz yöntemlerdir. Bu yöntemler içinde; boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçümü, bel/kalça oranı, vücut kitle indeksi ölçümü bulunmaktadır.

2.4.2. Ölçüm Yöntemleri

2.4.2.1. Vücut Ağırlığı:

İdeal vücut ağırlığı (optimal body weight OBW), boy ve cinsiyete uygun standart vücut ağırlığıdır. Beslenme durumunu yansıtmada birçok sınırlayıcı özelliğe sahip olmasına karşın kolay uygulanması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümdür.

İdeal ağırlığın %120'si kabaca 27 kg/m² VKİ'ye eşdeğerdir. Bu nedenle bazı yazarlar tarafından VKİ 27 kg/m²'nin üzerindeki kişiler obez olarak kabul edilmektedir [54].

2.4.2.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ):

Obezitenin tanımlanması, derecelendirilmesi ve tedavi ilkelerinin belirlenmesinde çoğunlukla vücut kitle indeksi kullanılır. Vücut kitle indeksi; vücut ağırlığının, boyun karesine oranı (kg/m²) ile hesaplanmaktadır.

$$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

VKİ uzmanlar tarafından vücut ağırlığının değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Çünkü epidemiyolojik geçerlilik, doğruluk, yeterlilik, güvenilirlik, fiyat açısından kabul ve elde edilebilirlik kriterlerine sahiptir.

Günümüzde WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve NIH(Ulusal Sağlık Enstitüsü, National Institute of Health) Vücut Kitle İndeksi ölçümüne dayalı kabul gören bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir [55].

WHO ve NIH'in önerdikleri sınıflandırmaya göre; VKİ < 18,5 kg/m² zayıf, VKİ 18,5-24,9 kg/m² arası normal, VKİ 25-29 kg/m² arası fazla kilolu (pre-obez), 30,0-34,9 kg/m² arası hafif obez, 35-39,9 kg/m² arası orta dereceli obez, \geq 40 kg/m² ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır (Tablo 5) [55].

VKİ ölçümünün, dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir. Hazır VKİ cetvellerinin bulunması hesaplama işlerini de ortadan kaldırmaktadır.

Tablo 5: VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması.

WHO Sınıflandırması	VKİ(kg/m ²)	
	<18,5	Zayıf (Düşük kilo)
	18,5- 24,9	Normal
	25,0- 29,9	Kilolu (Pre-obez)
	30,0- 34,9	Obez (hafif)
	35,0-39,9	Obez (orta)
	\geq 40	Obez (ağır)/morbid obez

Erişkin bireyde boy sabit kalacağından, vücut ağırlığındaki artış istisnalar dışında yağ artışı gösterir [55].

Vücut kitle indeksi 24,9 kg/m²'nin altında iken belirgin risk oluşturmazken, özellikle 29,9 kg/m²'nin üzerinde cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışlarla ilişkilidir.

2.4.2.3. Bel çevresi ve Bel-kalça oranı

Obezite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları en iyi göstergesi abdominal obezitenin varlığıdır. Santral obezite android, sıklıkla kadınlarda görülen alt beden tipi obezite de jinoid obezite olarak adlandırılır. Bel-kalça oranı bu iki tip

obeziteyi ayırmak için kullanılır. Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir [53].

Bel-Kalça Oranı'na göre (BKO); erkeklerde 0,9'un, kadınlarda 0,8'in üzeri, bel çevresi ölçümüne göre; erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm abdominal (santral) obezite olarak kabul edilir (Tablo 6).

Tablo 6: Abdominal obezite değerlendirmesi.

Abdominal obezite		
	Bel-Kalça Oranı	Bel çevresi(cm)
Erkek	$> 0,9$	≥ 102
Kadın	$> 0,8$	≥ 88

Tek başına bel çevresinin ölçülmesi de abdominal yağ dağılımının göstergesi olarak kullanılmakta ve VKİ ve bel/kalça oranı ile korelasyon göstermektedir.

Yağın santral ya da abdominal bölgede toplanması ateroskleroz için risk faktörüdür [53].Türkiye Metabolik Sendrom Araştırmasında (METSAR) santral obezite sıklığı %36,2 olarak bulunmuştur [56].

2.4.3.Karaciğer Nakli Sonrası Kilo Artışı ve Obezite:

Obezite karaciğer transplantasyonu sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir [57]. Karaciğer nakil alıcılarında obezitenin morbidite ve mortalite üzerine katkısını değerlendiren çalışmalarda obezitenin değerlendirilmesinde VKİ ölçümleri kullanılmış ve %6,5- 28 arasında nakil alıcısını etkilediği belirtilmiştir [5, 58]. Karaciğer nakli sonrası kilo artışının sebepleri multifaktöriyeldir.

Birçok karaciğer nakli alıcısında cerrahi öncesi malnütrisyon sebebiyle nakil sonrası kilo artışı görülmektedir. Kilo artışının önemli bir kısmı karaciğer naklini takip eden ilk yıl içinde görülür ve nakil sonrası birinci yıldan sonra vücut ağırlığında artış plato şeklinde seyrederek [44]. Nakil sonrası sedanter yaşam ve beslenmenin

iyileşmesi ile immüsupresif ilaç tedavileri gibi birçok faktörün obezite gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir [1, 4, 5].

Karaciğer nakli sonrası uygulanan immüsupresif ilaçların çok sayıda yan etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak immüsupresif türünün kilo artışı üzerine olan etkisi halen netlik kazanmamıştır [7].

Sirotik hastalarda karındaki asit bel çevresi ölçümünü sınırlandırmaktadır. Aynı şekilde asit ve ödem sıvısının varlığı doğru VKİ ölçümünü yansıtmamaktadır. Bundan dolayı hastaların kuru ağırlığının hesaplanması gündeme gelmiştir.

Wicks ve Madden'in önerdikleri yöntemle tahmini kuru ağırlığın ölçümü mümkündür. Asiti bulunan sirotik hastalar için hafif (minimal) asit varlığı 2,2 kg, orta düzeyde asit varlığı 6,0 kg ve ağır düzeyde asit varlığı 14,0 kg fazla vücut ağırlığına denk gelmektedir. Ödemi olan hastalarda hafif ödem 1,0 kg, orta düzeyde ödem 5,0 kg ve şiddetli ödem 10,0 kg fazla vücut ağırlığını yansıtmaktadır [4].

Evenhart ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve karaciğer nakli sonrası kilo artışı değerlendirildikleri çalışmada; immüsupresif ilaçlardan takrolimusa bağlı kilo artışı %27 iken siklosporine bağlı kilo artışı %46 olarak bulunmuştur. Ancak siklosporin bazlı tedavinin obezite gelişimiyle doğrudan ilişkili olmadığı takrolimus kullanılan hastalarda daha az obezite gelişmesinin steroid tedavisinin az uygulanmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada nakil öncesi obez olmayan alıcıların 2 yıllık takipleri sonunda %21,6'sında obezite gelişmiştir [8].

Obezitenin tedavisinde; düşük yoğunlukta egzersiz (yüzme, yürüyüş), steroid tedavisinin azaltılması ya da kesilmesi ve siklosporinin tedavisinin takrolimusa değiştirilmesini öneren yayımlar mevcuttur [59].

Kilo verdirici farmakolojik ilaç tedavilerinin diğer ilaçlar (immüsupresifler) ile etkileşime girmesi nedeniyle kullanımları tartışmalıdır. Bu amaçla kullanılan pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat, yağ malabsorbsiyonuna sebep olmakta ve böylece yağda çözünen ilaçların (siklosporin) ve vitaminlerin absorbsiyonunu azaltmaktadır [59].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2001- Ocak 2010 yılları arasında Genel Cerrahi A.D. - Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Biriminde karaciğer nakli yapılan ve nakil sonrası DEÜTF Gastroenteroloji BD ve Karaciğer Nakil Polikliniğinde takip edilen 343 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Karaciğer nakli sonrası en az bir yıl süreyle takip edilen, 18 yaşından büyük karaciğer nakil alıcılarına ait poliklinik kayıtları çalışmaya dahil edildi. Birden fazla organ nakli yapılan (ikinci kez karaciğer nakli (re-transplantasyon) veya hem karaciğer hem de böbrek nakli olmuş olan) hastalara ait veriler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Yöntem

Bir yıldan uzun süreyle düzenli takipleri yapılan karaciğer nakli hastalarına ait, yaş, cinsiyet, hastalığın etiyolojisi, donör tipi, operasyon öncesi Child-Pugh skoru, MELD skoru, karaciğer nakli öncesi boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ölçümleri, nakil sonrası bir, altı ve 12. aylar ile izleyen 5 yıla ait vücut ağırlıklarındaki değişimleri, vücut kitle indeksi ölçümleri ile nakil organ reddine yönelik kullanılan kortikosteroid ve steroid dışı immüsupresif tedavilerin türleri, nakil sonrası yeni diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişimi hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Değişken dağılımları Kolmogorov - Smirnov normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's

exact test kullanılarak analiz edildi. Parametrik veriler, ortalama \pm standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunuldu.

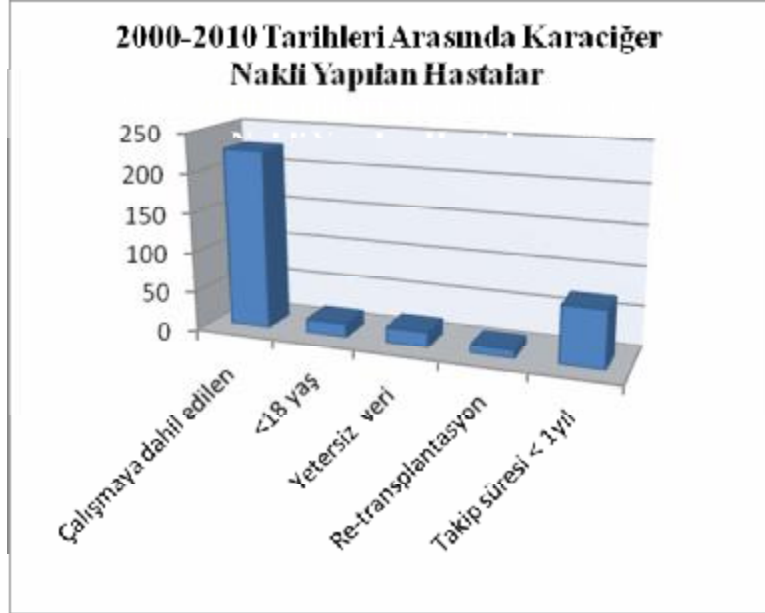
İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) programının 15,0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmada canlı veya kadavradan karaciğer nakil yapılan Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji BD ve Karaciğer Nakil Polikliniğinde takip edilen 343 karaciğer nakli hastasının kayıtları geriye dönük olarak incelendi

Bir yıldan kısa süreli izlemi yapılan 71 hasta, kayıtlarında yeterli veriye ulaşamayan 19 hasta, re-transplantasyon yapılan 5 hasta (10 karaciğer nakli) ve karaciğer nakli sırasında 18 yaşından küçük olan 17 hastaya ait veriler çalışmaya dahil edilmedi (Şekil 6). Çalışmaya geriye kalan 226 hastaya ait kayıtlar dahil edildi.



Şekil 6: 2000-2010 yılları arasında karaciğer nakli yapılan hastalar.

Hastaların 151'i (%66,8) erkek, 75'i (%33,2) kadın, yaş ortalamaları $46,19 \pm 10,2$ yıldır. Karaciğer nakillerinin 123'ü canlıdan, 103'ü kadavradan yapılmıştı.



Şekil 7: Karaciğer nakli yapılan hastaların cinsiyete göre oranları.

Child-Pugh Skorları açısından; Child-A 13 (%5,8), Child-B 130 (%57,5) ve Child-C olan 83 (%36,7) hasta vardı (Tablo7).

Tablo 7: Child -Pugh skoruna göre hasta dağılımı.

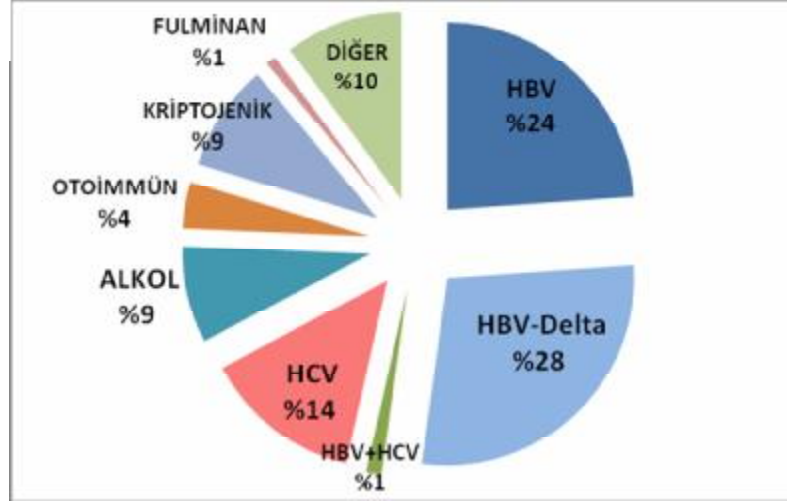
Child-Pugh Skoru	Hasta Sayısı	Yüzde(Toplam)
Child-A erkek	12	%5,8
Child-A kadın	1	
Child-B erkek	80	%57,5
Child-B kadın	50	
Child-C erkek	59	%36,7
Child-C kadın	24	

Hastaların nakil öncesi MELD skoru ortalama $15,67 \pm 5,96$ olarak tespit edildi. Erkek karaciğer nakil hastalarında ortalama MELD skoru $15,42 \pm 5,94$ iken kadınlarda bu sayı $16,17 \pm 6,01$ olarak bulundu.

4.2.KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARIN ETİYOLOJİLERİ

Karaciğer nakli yapılan hastaların karaciğer hastalığı nedenleri Şekil 8 ve Tablo 8' de gösterilmiştir.

İlk sırada HBV-HDV(%28) ile HBV(%24) enfeksiyonuna bağlı karaciğer hastalığı yer alırken ikinci sırada HCV (%14) enfeksiyonuna ikincil karaciğer hastalığı yer almaktadır. Alkolizme ikincil kronik karaciğer hastalığı %9, kriptojenik karaciğer hastalığı %9, otoimmün hepatite bağlı karaciğer hastalığı %4 oranında görülmüştür. Fulminan karaciğer yetmezliğine bağlı karaciğer nakli %1 oranında görülmüştür.

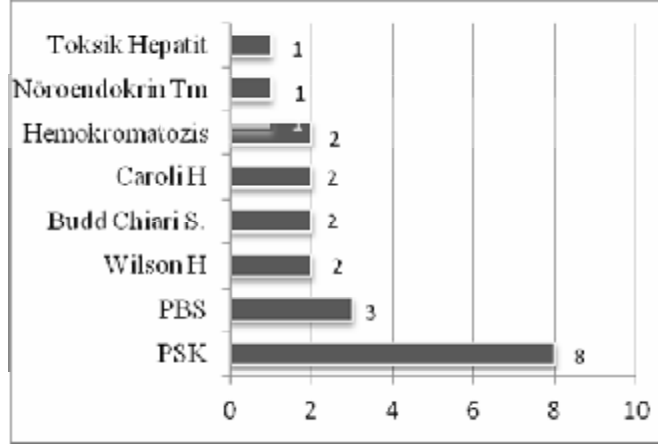


Şekil 8: Karaciğer nakli yapılan hastaların etiyolojileri.

Tablo 8: Karaciğer hastalığının etiyolojisine göre hasta sayıları.

Karaciğer Hastalığının Etiyolojisi		
	Sayı: n	
1. HBV- Delta	64	%28
2. HBV	54	%24
HBV+HCV	3	%1
3. HCV	31	%14
4. KRİPTOJENİK	21	%9
5. ALKOL	19	%9
6. OTOİMMÜN	9	%4
7. FULMİNAN	2	%1
8. DİĞER	23	%10

Karaciğer nakline endikasyon oluşturan diğer etiyolojik nedenler şekil 9’da gösterilmiştir ve çalışmaya dahil edilen hastaların %10’u (23) kadardır.



Şekil 9: Diğer etiyolojik nedenler

4.3 HASTALARIN VÜCUT AĞIRLIKLARI VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ÖLÇÜMLERİ

4.3.1. Hastaların Vücut Ağırlığındaki Değişimler:

Çalışmaya alınan hastaların karaciğer nakli öncesi ve nakil sonrası döneme ait ortalama vücut ağırlıkları ve yıllara göre değişimleri tablo 9’da gösterilmiştir.

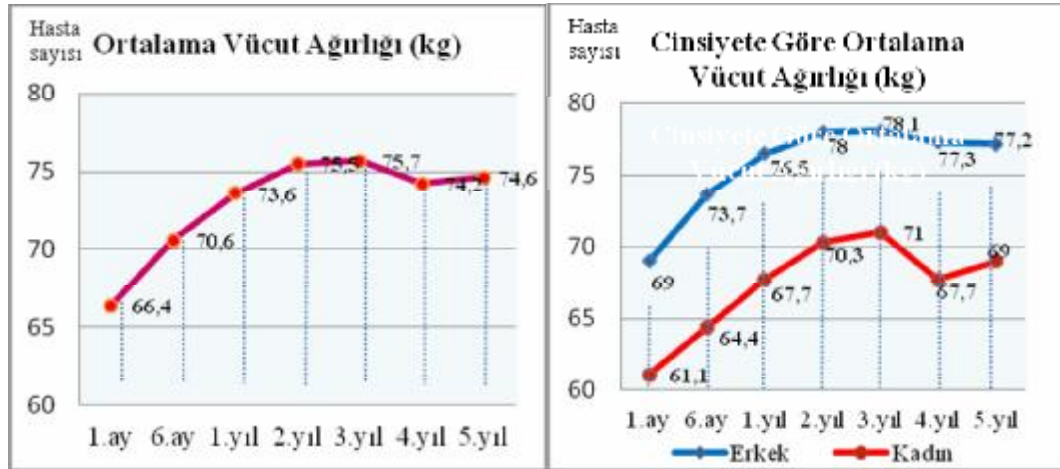
Tablo 9: Vücut ağırlıklarının takip sürelerine göre değişimi.

	Nakil öncesi n=226	Nakil sonrası						
		1.ay n=226	6.ay n=226	1.yıl n=226	2.yıl n=190	3.yıl n=143	4.yıl n=95	5.yıl n=64
Ortalama VA(kg) ±SD	72,1 ±12,9	66,4 ±11,0	70,6 ±11,9	73,6 ±12,4	75,5 ±12,5	75,7 ±13,2	74,2 ±13,9	74,6 ±14,3
Ortalama VA(kg) Erkek (n=151) Kadın (n=75)	75,5 65,3	69,0 61,1	73,7 64,4	76,5 67,7	78,0 70,3	78,1 71,0	77,3 67,7	77,2(n=43) 69,0(n=21)

Nakil sırasında hastaların kilosuna ortalama $72,1 \pm 12,9$ kg dır. Erkeklerin nakil öncesi ortalama vücut ağırlıkları $75,5$ kg kadınların vücut ağırlıkları $65,3$ kg dır.

Hastaların karaciğer naklinden sonraki izlemlerinde ortalama VA; sırasıyla 1.ay da $66,4 \pm 11,0$ kg, 6.ay da $70,6 \pm 11,9$ kg ve 1 yıl da $73,6 \pm 12,4$ kg olarak saptandı. Takip eden yıllarda ortalama VA 2. yıl $75,5 \pm 12,5$ kg, 3.yıl $75,7 \pm 13,2$ kg, 4 yıl $74,2 \pm 13,9$ kg ve 5.yıl $74,6 \pm 14,3$ kg olarak bulundu (Şekil 10 ve Tablo 9).

Çalışmaya aldığımız 226 hastanın retrospektif verilerine göre operasyon öncesi ortalama VA: $72,1 \pm 12,9$ kg iken operasyon sonrası 1. ay kontrolünde ortalama VA: $66,4 \pm 11,0$ kg olarak saptandı. Preoperatif döneme kıyasla ortalama $5,7 \pm 6,2$ kg vücut ağırlığında azalma tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,00$).



Şekil 10: Yıllara göre ortalama VA değişimi. Şekil 11: Cinsiyete göre ortalama VA değişimi.

KC nakli sonrası takip dönemleri arasında vücut ağırlığındaki değişim; 1-6 ay arasında ortalama $4,18 \pm 6,16$ kg, 6.ay-1.yıl arasında $2,99 \pm 4,42$ kg, 1- 2 yıl arasında $1,55 \pm 4,69$ kg olarak saptandı. Ortalama vücut ağırlığındaki bu değişimler kilo artışı lehine olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,00$). Erkek ve kadın KC nakil alıcılarında takip dönemleri arasında ortalama vücut ağırlıkları şekil 11’de gösterilmiştir.

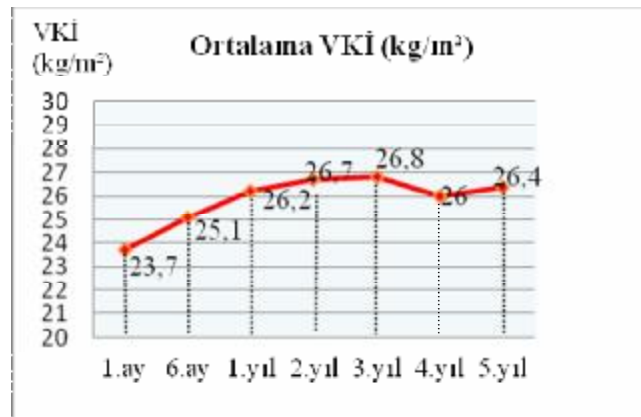
4.3.2.Hastaların vücut kitle indeksi ölçümleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların karaciğer nakli öncesi VKİ ölçümü ortalama $25,7 \pm 4,2$ kg/m² bulunurken erkeklerin nakil öncesi VKİ ölçümü ortalama $25,6$ kg/m², kadınların $25,7$ kg/m² di (Tablo 10). Nakil öncesi VKİ < 20 kg/m² olan 13 (%5,8) hasta ve VKİ ≥ 30 kg/m² olan 33 (%14,6) hasta bulunmaktaydı.

Tablo 10: VKİ yıllara göre dağılımları.

	Nakil öncesi	Nakil sonrası						
	n=226	1.ay n=226	6.ay n=226	1.yıl n=226	2.yıl n=190	3.yıl n=143	4.yıl n=95	5.yıl n=64
Ortalama VKİ(kg/m ²) ±SD	25,7 ±4,2	23,7 ±3,6	25,1 ±3,8	26,2 ±4,0	26,7 ±4,2	26,8 ±4,5	26,0 ±4,5	26,4 ±4,8
VKİ :<20	13 (%5,8)	30 (%13,3)	14 (%6,2)	10 (%14,6)	7 (%3,7)	8 (%5,6)	7 (%7,4)	4 (%6,3)
VKİ: 20- 24,9	96 (%42,5)	129 (%57,0)	108 (%47,8)	82 (%36,3)	56 (%29,5)	38 (%26,6)	36 (%37,8)	18 (%28,1)
VKİ: 25- 29,9	84 (%37,1)	54 (%23,9)	75 (%33,2)	97 (%42,9)	87 (%45,8)	69 (%48,2)	34 (%35,8)	33 (%51,6)
VKİ : ≥ 30	33 (%14,6)	13 (%5,8)	29 (%12,8)	37 (%16,4)	40 (%21,0)	28 (%19,6)	18 (%19,0)	9 (%14,0)
Ortalama VKİ(kg/m ²) Erkek (n=151)	25,6	23,4	25,0	26,0	26,3	26,2	25,9	26,1(n=43)
Kadın (n=75)	25,7	24,1	25,4	26,7	27,7	27,9	26,3	27,0(n=21)

Karaciğer nakli sonrası birinci ay kontrolünde ise hastaların ortalama VKİ $23,7 \pm 3,6$ kg/m² saptandı. Bunu takip eden 6.ay da ise VKİ ölçümü $25,1 \pm 3,8$ kg/m² olarak ölçüldü.



Şekil 12: Takip dönemlerine göre ortalama VKİ.

Nakil sonrası takipte 1.yıl VKİ; 26,2 kg/m², 2.yıl VKİ; 26,7 kg/m², 3.yıl; VKİ 26,8 kg/m², 4.yıl VKİ; 26,0 kg/m² ve 5.yıl VKİ; 26,4 kg/m² bulundu (Şekil 12).

Karaciğer naklinden sonra ortalama VKİ birinci ay kontrolüne göre giderek artmış 6 ay sonra 25,1± 3,8 kg/m² ve birinci yılında 26,2± 4,0 kg/m² ulaşmıştı. İstatistiksel olarak hastaların VKİ'nde anlamlı artış gözlemlendi (p<0,002).

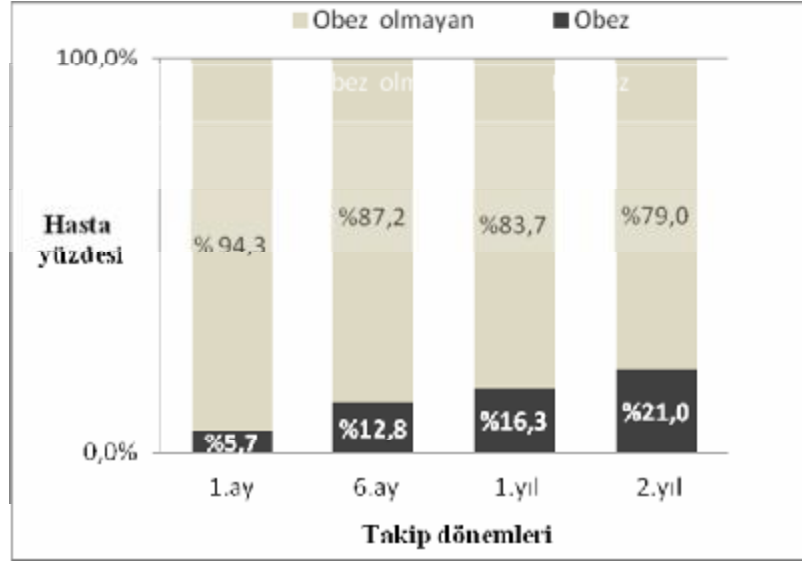
Tablo 11: Takip dönemleri arasındaki VKİ farkları.

Takip dönemleri	Ortalama VKİ değişimi (kg/m ²)	SD	P değeri
postop VKİ- preop VKİ	-2,01	2,17	0,00
VKİ 6.ay -postopVKİ	+1,49	2,16	0,00
VKİ 1.y- VKİ 6.ay	+1,06	1,65	0,00
VKİ 2.y- VKİ 1.y	+0,57	1,70	0,00
VKİ 3.y- VKİ 2.y	+0,15	1,52	0,22
VKİ 4.y- VKİ 3.y	+0,35	1,35	0,01
VKİ 5.y- VKİ 4.y	+0,23	1,46	0,20

Hastaların takip dönemlerindeki ortalama VKİ ölçümlerinin bir önceki ortalama VKİ ölçümü ile olan farkları tablo 11' de gösterilmiştir.

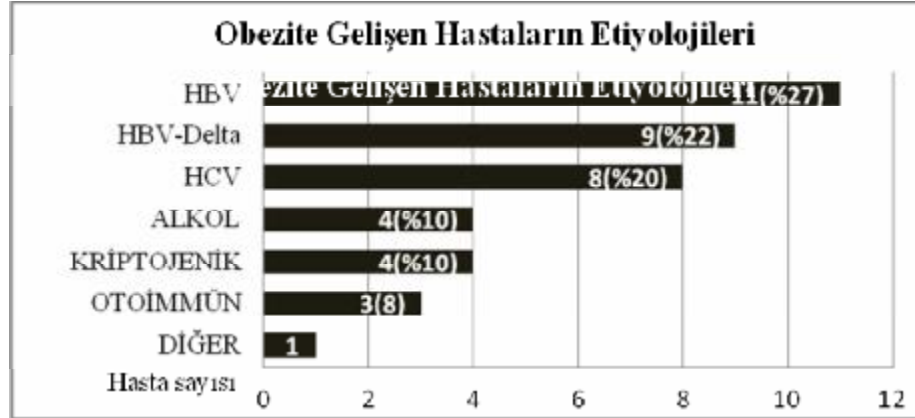
Nakil öncesi ile operasyon sonrası 1.ay, 1.ay-6.ay, 6.ay -1. yıl, 1. - 2.yıl ve 3.-4.yıl arasında ortalama VKİ ölçümlerindeki değişimler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (P<0,05). Ancak nakil sonrası 2.- 3. yıl ve 4.- 5. yıl arasında VKİ ölçümlerinde ki değişim açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Karaciğer naklinden sonraki ikinci yıldan itibaren beş yıllık izlem süresince VKİ de hafif dalgalanma gözlemlense de transplantasyonu takip eden ilk yıldaki artış kadar anlamlı bulunmadı (p>0,05).



Şekil 13: Yıllara göre obezite gelişen hastaların yüzdesi.

Nakil sonrası birinci ayda 13 (%5,7) obez hasta varken bu sayı altıncı ay kontrolünde 29 (%12,8), birinci yıl kontrolünde 37 (%16,3), ikinci yılda ise 40'a (%21) ulaşmıştı (Şekil 13). Bunu izleyen yıllarda takip edilen hasta sayısı azalmakla birlikte üçüncü yılda 28(%19,4), dördüncü yılda 18(%19), beşinci yılda 9(%14) hastada obezite tespit edildi (Tablo 10).



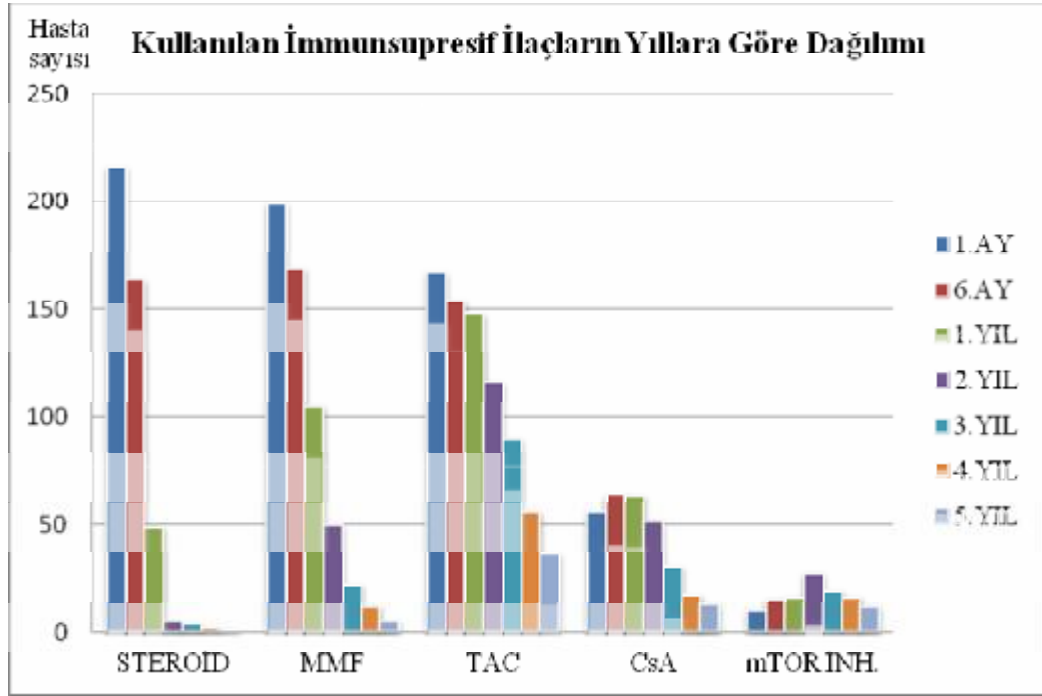
Şekil 14: Obezite gelişen hastaların etiyolojileri

Nakil öncesi obez olmayıp karaciğer nakli sonrası takiplerinde obezite gelişen 40 hastanın karaciğer hastalığı etiyolojileri açısından dağılımı şekil 14'de gösterilmiştir. Buna göre, HBV' ye ikincil KC hastalığı (%27) etiyolojik nedenler arasında birinci sırada yer alırken bu nu sırasıyla HBV-Delta (%22), HCV (%20), alkolik karaciğer hastalığı (%10), kriptojenik karaciğer hastalığı (%10) ve otoimmün hepatit (%8) izlemektedir.

4.4. HASTALARIN KULLANDIĞI İMMÜNSUPRESİF İLAÇLAR

Karaciğer nakli sonrası organ reddini önlemeye yönelik kullanılan immünsupresif ilaçlar ve yıllara göre dağılımları şekil 15’te görülmektedir.

Başta kortikosteroid ve mikofenolat mofetil olmak üzere takrolimus, siklosporin, mTOR inhibitörü sıklıkla kullanılan immünsupresif ilaçlardı.



Şekil 15: İmmünsupresif ilaçlar ve yıllara göre dağılımları

Karaciğer nakli sonrası birinci ayda steroid 216 (%95,5), MMF 199 (%88,0), TAC 167 (%73,8), CsA 56 (%24,7) ve mTOR inhibitörü 10 (%4,4) hasta kullanmaktaydı. Steroid ve MMF tedavilerinin özellikle nakil sonrası ilk bir yıl süreyle yoğun olarak kullanıldığı Şekil 15 ve Tablo 12’de görülmektedir.

Tablo 12: Yıllara göre immüsupresif ilaç kullanan hasta sayısı

İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ	1.AY n:226	6.AY n:226	1.YIL n:226	2.YIL n:190	3.YIL n:143	4.YIL n:95	5.YIL n:64
STEROİD	216	164	49	5	4	2	1
MMF	199	169	105	50	22	12	5
TAC	167	154	148	116	90	56	36
CsA	56	64	63	52	30	17	13
mTOR inh.	10	15	16	27	19	16	12

Karaciğer nakli sonrası başlangıç immüsupresif ilaç tedavisi olarak kalsinörin inhibitörü olarak TAC tercih edilen 167 hastanın 24'ünde iki yıl içinde CsA tedavisine geçildi.

Benzer şekilde ilk tedavi olarak CsA tercih edilen 56 hastanın da 12'sinde immüsupresif tedavi yeniden düzenlenerek TAC tedavisine geçildi.

Tablo 13: Diğer immüsupresif ilaçları kullanan hastaların yıllara göre dağılımı.

Diğer İmmüsupresif ilaçları kullanan hastaların yıllara göre dağılımı.							
	1.ay n:226	6.ay n:226	1.yıl n:226	2.yıl n:190	3.yıl n:143	4.yıl n:95	5.yıl n:64
Sirolimus	5	6	9	18	16	14	9
Everolimus	3	9	7	9	3	2	3
Azatioprin	2	0	0	0	0	2	0

Karaciğer nakil sonrası birinci ayda 4 hasta Sirolimus + CsA, 1 hasta Sirolimus + TAC, 3 hasta Everolimus + CsA tedavisi almıştı (Tablo 13).

4.4.1. Vücut Ağırlığındaki Değişimle İmmüsupresif İlaç İlişkisi:

Kalsinörin inhibitörleri (CNI):

İmmüsupresif tedavi olarak kalsinörin inhibitörlerinden yalnız biri tercih edilen hastaların değerlendirmesinde (izlemleri süresince CNI arasında değişime gidilmemiş hastalar); takrolimus ve siklosporin kullanılan hastaların takip aylarına ait vücut ağırlığındaki değişimlerin ortalaması karşılaştırıldı (Tablo 14).

Tablo 14: CNI kullanan hastalarda ortalama VA değişimi.

İmmüsupresif tedavi	n	Ortalama VA değişimi (kg)	SD
1.ay-6.ay takrolimus	129	4,77	6,10
siklosporin	44	4,00	6,29
6ay-1yıl takrolimus	129	3,04	4,03
siklosporin	44	2,15	4,75
1.yıl-2.yıl takrolimus	111	1,99	4,82
siklosporin	31	3,43	2,16
2.yıl-3.yıl takrolimus	92	-0,12	4,11
siklosporin	13	2,11	4,15
3.yıl-4.yıl takrolimus	61	0,92	3,27
siklosporin	2	1,50	0,70
4.yıl-5.yıl takrolimus	37	0,54	3,50
siklosporin	0	-•	-•

• Çalışmada dört ve beşinci yıl arasında takiplerde siklosporin kullanan hasta bulunmadığından ortalama VA değişimi ve SD hesaplanmamıştır.

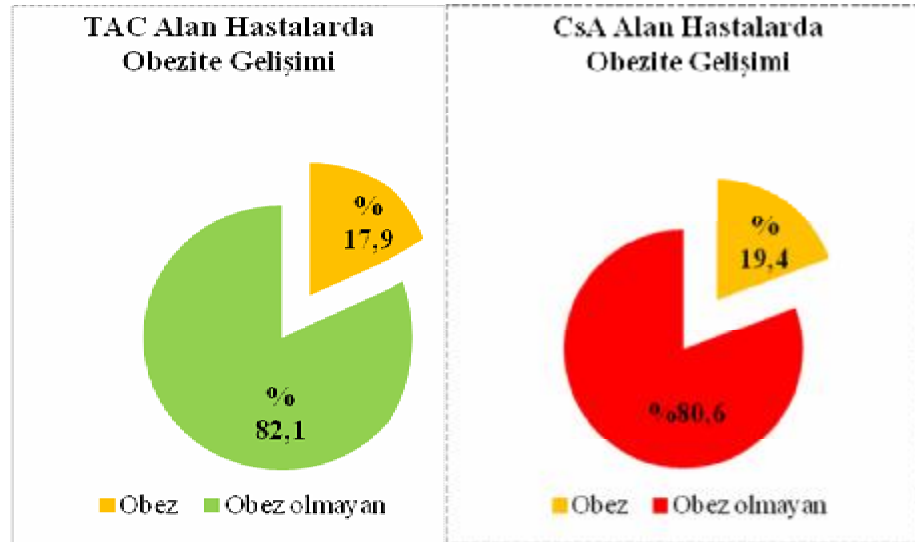
Çalışmada takrolimus ve siklosporin kullanan hastalar arasında ortalama kilo artışı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,06).

Tablo 15: CNI kullanan hastalarda obezite gelişimi.

		Post-transplant
Pre- transplant	İmmüsupresif Tedavi	Obezite gelişen hastalar (n)
Obez olmayan (< 30 kg/m ²)	TAC• (n:117)	21/117 (%17,9)
	CsA• (n: 31)	6/31 (%19,4)
	Toplam	27/148 (%18,2)

- Takipleri süresince CNI'den yalnızca TAC bazlı tedavi alan hastalar (tedavi süresince CsA'ya değiştirilmeyen).
- Yalnızca CsA bazlı tedavi alan hastalar (tedavi süresince TAC'a değiştirilmeyen).

Karaciğer nakli sırasında obez olmayan ve nakil sonrası CNI kullanan hastaların %18,2'de obezite gelişti. TAC bazlı tedavi alan toplam 117 hastanın 21'inde (%17,9) ve CsA bazlı tedavi alan toplam 31 hastanın ise 6'sında (%19,4) obezite gelişti.



Şekil 16: TAC ve CsA kullanan hastalarda obezite gelişim oranları.

Nakil sonrasında obezite gelişmesi açısından takrolimus ve siklosporin kullanan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p:0,07) (Tablo 15 ve Şekil 16).

Kortikosteroid:

Çalışmaya dahil edilen 226 hastanın 164'ü (%72,5) sadece ilk altı ay, 49'u (%21,6) ise ilk bir yıl steroid aldı.

İlk altı ay steroid kullanan ve kullanmayan hastalar (altı aydan kısa süre steroid alan ve/veya steroid almayan) kilo değişimi açısından değerlendirildi.

Tablo 16: Steroid kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama kilo değişimi

n:226		6 ay sonra kilo değişimi		Bir yıl sonra kilo değişimi	
		Ortalama VA(kg) ± SD	P değeri	Ortalama VA(kg) ± SD	P değeri
İlk 6 ay Steroid Tedavisi					
Almış	164	4,71 ± 5,75	0,033	7,84 ± 7,18	0,026
Almamış	62	2,77 ± 6,98		5,43 ± 7,20	

Nakil sonrası altıncı ayda steroid alan grupta ortalama vücut ağırlığındaki artış 4,71±5,75 kg, steroid almayan grupta 2,77 ± 6,98 kg dı, bu iki grup hasta arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı (p:0,03). Birinci yıl sonunda ise steroid alan grupta ortalama vücut ağırlığındaki artış 7,84 ± 7,18 kg, steroid almayan grupta 5,43 ± 7,20 kg olarak saptandı. İstatistiksel incelemede **bu iki grup hasta arasında kilo artışı anlamlı bulundu** (p: 0,02).

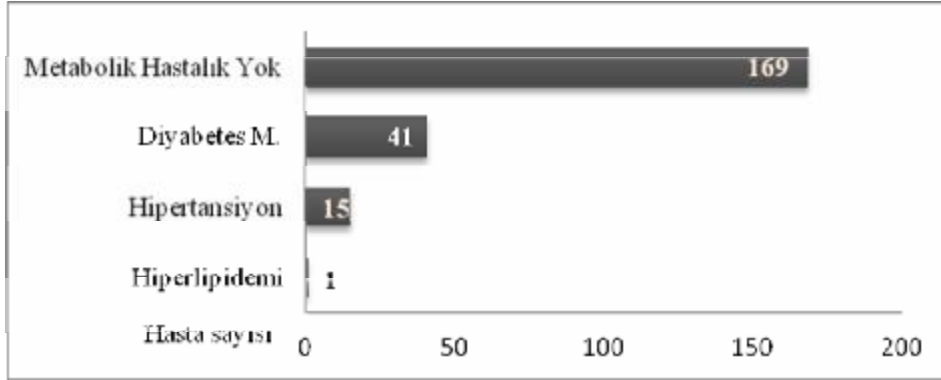
MMF ve mTOR inhibitörü:

Karaciğer nakli sonrası hastaların büyük çoğunluğunun kalsinörün inhibitörlerine ilave olarak MMF (%88) tedavisi alması ve mTOR inhibitörlerini (sirolimus, everolimus) kullanan hasta sayısının ise az olmasından dolayı bu immüsupresif ilaçları (MMF, mTOR inhibitörleri) kullanan hastalar için elde edilen veriler istatistiksel anlamda değerlendirmeye uygun değildi.

4.5. YENİ DİYABETES MELLİTUS, HİPERTANSİYON VE HİPERLİPİDEMİ GELİŞİMİ

4.5.1.Karaciğer Nakli Öncesi Metabolik Hastalık Varlığı:

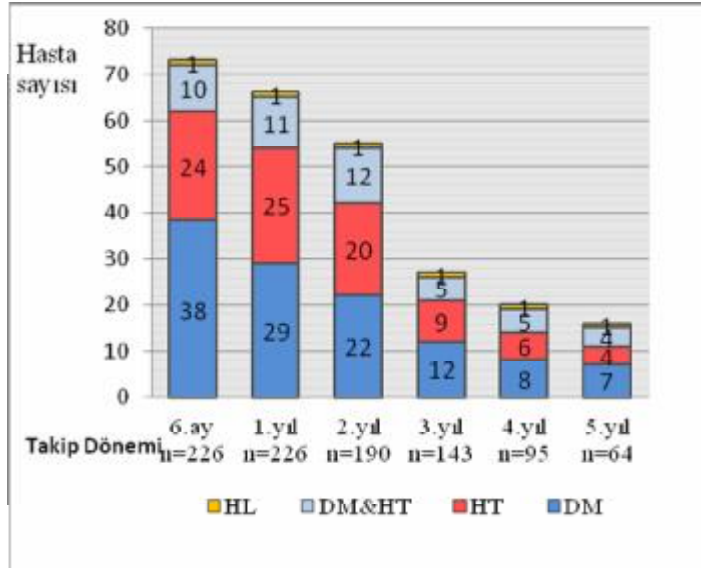
Çalışmaya alınan 226 hastanın nakil öncesi 41'inde (%18,1) diyabetes mellitus,15'inde (%6,6) hipertansiyon ve birinde hiperlipidemi mevcuttu (Şekil 17).



Şekil 17: Karaciğer nakli öncesi metabolik hastalık varlığı.

4.5.2.Karaciğer Nakli Sonrası Metabolik Hastalık Varlığı:

Hastaların geriye dönük verilerinden elde edilen metabolik hastalıklarının yıllara göre dağılımı şekil 18'de gösterilmiştir.



Şekil 18: Karaciğer nakli sonrası metabolik hastalık varlığı.

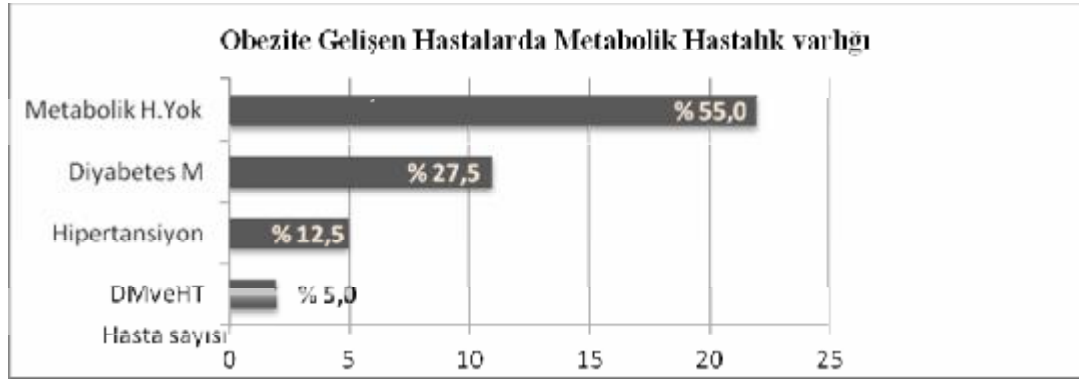
Karaciğer naklinden sonraki altıncı ayda, 226 hastanın 38'inde (%16,8) DM, 24'ünde (%10,6) HT, 10'unda (%4,4) DM ve HT, 1'inde (%0,4) HL vardı. Nakilden 1 yıl sonra ise hastaların 29'unda (%12,8) DM, 25'inde (%11,0) HT, 11'inde (%4,8) DM ve HT, 1'inde (%0,4) ise HL mevcuttu.

Takip eden dönemde hastaların sırasıyla ikinci yılda 22'sinde (%11,5) DM, 20'sinde (%10,5) HT, 12'sinde (%6,3) DM ve HT, 1'inde (%0,5) HL saptanırken üçüncü yılda 12'sinde (%8,3) DM, 9'unda (%6,2) HT, 5'inde (%3,4) DM ve HT, 1'inde (%0,7) HL saptandı.

Dördüncü yılda hastaların 8'inde (%8,4) DM, 6'sında (%6,3) HT, 5'inde (%5,2) DM ve HT, 1'inde (%1,0) HL ve beşinci yılda 7'sinde (%10,9) DM, 4'ünde (%6,2) HT, 4'ünde (%6,2) DM ve HT, 1'inde (%1,5) HL saptanmıştır.

4.5.3. Obezite Gelişen Hastalarda Metabolik Hastalık Varlığı:

Transplantasyon sonrası izlemlerinde obezite gelişen 40 hastanın, nakil öncesi 11'inde (%27,5) DM, 5'inde (%12,5) HT, 2'sinde (%5) DM ve HT birlikteliği vardı (Şekil 19).



Şekil 19: Obezite gelişen hastalarda metabolik hastalık varlığı.

Transplantasyon sonrası izlemlerinde obezite gelişen hastaların, nakil sonrası 3'ünde (%7,5) de-novo DM, 8'inde (%20) HT, 1'inde (%2,5) HL geliştiği görüldü (Tablo 17).

Tablo 17: Obezite gelişen hastalarda yıllar içinde yeni ortaya çıkan metabolik hastalıklar.

Obezite gelişen hastalarda yeni ortaya çıkan metabolik hastalıklar				
	1 YIL	2.YIL	5 YIL	Toplam
DM	2	1	0	3
HT	6	2	0	8
HL	0	0	1	1

Hastaların izleminde TAC ve CsA alanlar arasında yeni diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişimine bakıldığında *anlamlı farklılık saptanmadı* (p:0,30).

5.TARTIŞMA:

Gelişen cerrahi teknik, operasyon sonrası bakım ve yeni immünespresif tedavilerin kullanıma girmesiyle karaciğer nakli, akut veya kronik son dönem karaciğer hastaları için en etkili tedavi yöntemi haline gelmiştir. Karaciğer nakli, çok sayıda hastanın sağ kalım sürelerini uzatması nedeniyle uzun dönem takip ve bakım gerektirmektedir [1].

Karaciğer nakli sonrası sağ kalım sürelerinin artmasıyla organ nakil alıcılarında kilo artışı ve obezite sık görülebilen sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezite karaciğer transplantasyonu sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir [57].

Karaciğer nakli sonrası uygulanan immünespresif ilaçların bilinen çok sayıda yan etkisi olmakla beraber immünespresif türünün kilo artışı üzerine olan etkisi halen netlik kazanmamıştır [7]. Bazı araştırmacılar anlamlı bir fark bulunmadığını belirtse de literatürde aksini bildiren yayınlarda mevcuttur [4, 8, 9].

Ülkemizde 2000'li yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda genel popülasyonda obezite prevalansı %22,3-25 olarak bildirilmiştir [51, 52].

Bu çalışmada obeziteyi değerlendirmek için vücut ağırlığı ve VKİ ölçümünden faydalandık. Nakil öncesi siroza bağlı karında asit bulunması ve kayıtlarımızda yeterli verilerin bulunmaması sebebiyle bel ve kalça çevresi ölçümlerini kullanmadık.

Çalışmaya aldığımız 226 hastanın retrospektif verilerine göre postoperatif 1. ay kontrolünde, preoperatif döneme göre ortalama $5,7\pm 6,2$ kg vücut ağırlığında azalma saptadık. Bu durum hastaların karaciğer nakli öncesi karında asit ve pretibial ödem varlığı ile açıklanabilir.

Hastaların tahmini kuru ağırlıklarının ölçümü yapılmadığı için operasyon sonrası karındaki asitin drenajı ile rölatif bir kilo kaybı söz konusudur. Buna ilave olarak postoperatif kilo kaybına per-operatif dönemde hastaların yoğun bakım

ünitelerinde izlenmeleri, içinde buldukları emosyonel durum ve tıbbi medikasyonlar nedeniyle yeterli beslenememeleri katkıda bulunmuş olabilir.

Hastaların nakilden sonraki bir yıl içinde postoperatif 1. aya kıyasla anlamlı düzeyde yaklaşık 7,5 kg kilo aldıkları gözlenirken nakil sonrası 2. yıldan itibaren ise belirgin kilo değişimi gözlenmemiştir. Altı ay süreyle steroid alan grupta ortalama vücut ağırlığındaki artış $4,71 \pm 5,75$ kg, steroid almayan grupta $2,77 \pm 6,98$ kg olarak gözlemlendi ve istatistiksel olarak bu iki grup hasta arasında anlamlı kilo artışı saptandı (p: 0,03). Richards ve arkadaşlarının 597 karaciğer nakil hastasında prospektif olarak yapmış olduğu çalışmada hızlı kilo artışı ilk bir yılda gözlenmiş sonraki ilk yıl için 5 kg nakilden sonraki 3 yıl için ise yaklaşık 10 kg'lık kilo artışı bildirilmiştir Bulgularımız literatürdeki yayınlarla benzerdir. [4].

Karaciğer nakli sonrası hastalarımızın 1.ayda VKİ ölçümü ortalama $23,7 \pm 3,6$ kg/m² bunu takip eden birinci yılında anlamlı artış göstererek VKİ ölçümü ortalama $26,2 \pm 4,0$ kg/m² ulaşmıştı. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın transplantasyon sonrası kilo artışının en fazla görüldüğü ilk iki yılın sonunda %21'inde obezite gelişti. Everhart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preoperatif obez olmayan hastaların transplantasyondan 2 yıl sonra %21,6'sında obezite gelişmiştir [8]. Bulgularımız literatürde yer alan çalışmalarla benzerdi [8, 57].

İmmünespresiflerden siklosporinin ve daha az olmak üzere takrolimusun obezite gelişmesinde etkisinin olduğu da bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda karaciğer nakli sonrası obezite insidansının siklosporine kıyasla takrolimus alanlarda daha az olduğu belirtilmiştir [47, 59]. Bazı çalışmalarda CsA kullanımı obezite gelişmesi ile doğrudan ilişkilendirilse de [4, 47], diğer çalışmalarda bu kabul görmemiştir [60, 61]. Canzanello ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CsA alanların %46'sında, TAC alanların %27'sinde obezite gelişmişti [62]. CsA kullanılanlarda TAC'dan daha fazla obezite gelişmesi; TAC kullananlarda kortikosteroid gereksiniminin daha az olması ile açıklanmıştır [44].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğu TAC (%73,8) veya CsA (%24,7) bazlı immüsupresif tedaviler almışlardı. Kalsinörin inhibitörlerine ilave olarak MMF ve steroid tedavisi alanların oranı sırasıyla %88,0 ve %95,5 olarak saptandı.

Karaciğer nakli sırasında obez olmayan (VKİ<30 kg/m²) ve CNI kullanılan hastalar da ise %18,2 oranında obezite gelişti. Literatürdeki yayınların aksine istatistiksel olarak TAC ve CsA kullanan hastalar arasında ortalama kilo artışı yönünden anlamlı fark olmadığı saptandı [9].Obezite gelişimi açısından takrolimus (%17,9) ve siklosporin (%19,4) kullanan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,07).

Bazı araştırmacılar immüsupresiflerin özellikle kortikosteroidin nakil sonrası kilo artışı ve obezite gelişiminde sorumlu olduğunu belirtmiş [8, 62] olmasına rağmen bu bulgu diğer araştırmacılar tarafından desteklenmemiştir [4, 63]. Yaygın kanı karaciğer nakli sonrası steroidin iştah arttırıcı etkisinin kilo artışına katkıda bulunduğudur [64].

Wawrzynowicz ve arkadaşlarının 75 karaciğer nakil hastasında yapmış olduğu çalışmada nakil sonrası ilk 6 ayda yaklaşık 6,1 kg'lık kilo artışı saptanmış ve dinamik kilo artışının ilk yılda olduğu belirtilmiştir ancak steroid alanlar ile almayanlar arasında kilo artışı açısından anlamlı fark bulunmamıştır [7].

Bizim çalışmamızda ise ilk altı ay steroid alan grupta 6. ayda ortalama vücut ağırlığındaki artış yaklaşık 4,71 kg, steroid almayan grupta yaklaşık 2,77 kg olarak saptandı. Bu iki grup arasında bir yılın sonunda ise ortalama vücut ağırlığındaki artış sırasıyla 7,84 kg ve 5,43 kg' olarak tespit edildi. Wawrzynowicz ve arkadaşlarının belirttiğinin aksine steroid alanlar ile almayanlar arasında kilo artışı açısından anlamlı istatistiksel fark saptandı (p:0,03).

Transplantasyon sonrası izlemlerinde obezite gelişen hastaların, nakil sonrası 3'ünde (%7,5) de-novo DM, 8'inde (%20) HT, 1'inde (% 2,5) HL geliştiği görüldü.

Takrolimusun siklosporinden daha diyabetojenik olduğunu belirten yayınlar olmasına rağmen [65], çalışmamızda TAC ve CsA bağlı yeni gelişen diyabetes

mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişimine bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,30). Sheiner ve arkadaşlarının 139 karaciğer hastasını kapsayan çalışmasında CNI'nin yeni diyabet gelişimi üzerine belirgin etkisi gözlenmemiş aynı yayında immünsupresif tedaviye bağlı kilo artışı ve hiperkolesterolemi genel popülasyonla benzer oranda bulunmuştur [9].

Becker ve arkadaşlarının takrolimus/daklizumab ve takrolimus/mmF immünsupresif tedavilerinin karşılaştırdığı çalışmada ise steroid kullanılmamasıyla nakil sonrası hastalarda de-novo diyabet gelişimi ve insülin kullanımının azaldığı ve hastaların kilo almadıkları da belirtilmiştir [66].

Transplantasyon sonrası obezite gelişmesinde diğer bir faktör, beslenme alışkanlığında ki değişikliklerdir. Nakil öncesi dönemde uygulanan kısıtlanmış diyetin kalkması, emosyonel durum ve kortikosteroid kullanımının iştah arttırıcı etkisi de buna katkıda bulunmaktadır.

Hastaların büyük çoğunluğunun (%88) MMF tedavisi (CNI tedavisine ilave olarak) alması ve mTOR inhibitörlerini (sirolimus, everolimus) kullanan hasta sayısının az olmasından dolayı bu immünsupresif ilaçlar için (MMF, mTOR inhibitörleri) elde edilen veriler istatistiksel anlamda değerlendirmeye uygun değildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Sonuç olarak; çalışmamızda karaciğer nakli hastalarının operasyon sonrası ikinci yılın sonunda obezite prevalansı %21,0 olarak bulundu. Bu oran Türkiye'deki genel toplumun obezite prevalansından yüksek değildi.

Çalışmamızda kortikosteroid dışında diğer immünespresif ilaçların (CNI, MMF, mTOR inhibitörleri) kilo artışı ve obezite gelişimi üzerine belirgin etkisi saptanmadı.

Transplantasyondan sonraki ilk aylarda kullanılan kortikosteroid tedavilerin yanı sıra sedanter yaşam, hepatik fonksiyonların iyileşmesi ile iştahın artması ve beslenmenin düzelmesi gibi birçok faktörün kilo artışı ve obezite gelişmesinde rol aldığını düşünmekteyiz.

Karaciğer nakli sonrası obezitenin artmaması için uzun süreli steroid tedavilerin kullanımından kaçınılması ve hastaların kilo artışı konusunda iyi eğitilmesi önemli önlemlerdir.

7.KAYNAKLAR:

1. Moreno, R. and M. Berenguer, *Post-liver transplantation medical complications*. Ann Hepatol, 2006. **5**(2): p. 77-85.
2. Roberts, M.S., et al., *Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database*. Liver Transpl, 2004. **10**(7): p. 886-97.
3. *The Practical Guide Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. National Institutes of Health ,National Heart, Lung, and Blood Institute, October 2000. **NIH Publication No.00-4084**.
4. Richards, J., et al., *Weight gain and obesity after liver transplantation*. Transpl Int, 2005. **18**(4): p. 461-6.
5. 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.
6. Leonard, J., et al., *The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK liver transplant database*. Am J Transplant, 2008. **8**(3): p. 667-72.
7. Wawrzynowicz-Syczewska, M., et al., *Risk factors and dynamics of weight gain in patients after liver transplantation*. Ann Transplant, 2009. **14**(3): p. 45-50.
8. Everhart, J.E., et al., *Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors*. Liver Transpl Surg, 1998. **4**(4): p. 285-96.
9. Sheiner, P.A., et al., *Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant*. Transplantation, 2000. **69**(5): p. 781-9.
10. Hillingso, J.G., et al., *Obesity increases mortality in liver transplantation--the Danish experience*. Transpl Int, 2005. **18**(11): p. 1231-5.
11. Fujikawa, T., et al., *Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation*. Transplant Proc, 2006. **38**(10): p. 3612-4.
12. Boin, I.F., et al., *Survival analysis of obese patients undergoing liver transplantation*. Transplant Proc, 2007. **39**(10): p. 3225-7.
13. Starzl, T.E., *Liver transplantation*. Gastroenterology, 1997. **112**(1): p. 288-91.
14. Verdonk, R.C., et al., *Liver transplantation: an update*. Neth J Med, 2007. **65**(10): p. 372-80.
15. Fauci, A.S. and T.R.P.o.i.m. Harrison, *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. ed. 2008, New York ; London: McGraw-Hill Medical. 2 v. (xxxvii, 2754 p.).
16. Adam, R. and E. Hoti, *Liver transplantation: the current situation*. Semin Liver Dis, 2009. **29**(1): p. 3-18.
17. Freeman, R.B., Jr., *The model for end-stage liver disease comes of age*. Clin Liver Dis, 2007. **11**(2): p. 249-63.
18. 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.
19. Kamath, P.S., et al., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2001. **33**(2): p. 464-70.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. Neuberger, J., et al., *Transplantation for alcoholic liver disease*. *J Hepatol*, 2002. **36**(1): p. 130-7.
24. 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.
25. Iwatsuki, S., et al., *Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma*. *Ann Surg*, 1991. **214**(3): p. 221-8; discussion 228-9.
26. Bismuth, H., et al., *Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients*. *Ann Surg*, 1993. **218**(2): p. 145-51.
27. Starzl, T.E., A.J. Demetris, and D. Van Thiel, *Liver transplantation (2)*. *N Engl J Med*, 1989. **321**(16): p. 1092-9.
28. Kim, W.R., et al., *Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States*. *Liver Transpl*, 2004. **10**(8): p. 968-74.
29. 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.
30. 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.
31. Befeler, A.S. and A.M. Di Bisceglie, *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(6): p. 1609-19.
32. Lidofsky, S.D., *Liver transplantation for fulminant hepatic failure*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993. **22**(2): p. 257-69.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. First, M.R., *Immunosuppressive [correction of immunosuppressive] agents and their actions*. *Transplant Proc*, 2002. **34**(5): p. 1369-71.
37. Ayna TK, C.H., Tozkır H, Gürtekin M, Carin M., *İmmünsüpresif İlaçların Etki Mekanizmaları*, in *Gaziantep Tıp Dergisi*. 2009. p. 42-47.
38. Otto, M.G., et al., *Randomized trial of cyclosporine microemulsion (neoral) versus conventional cyclosporine in liver transplantation: MILTON study. Multicentre International Study in Liver Transplantation of Neoral*. *Transplantation*, 1998. **66**(12): p. 1632-40.
39. Post, D.J., D.D. Douglas, and D.C. Mulligan, *Immunosuppression in liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2005. **11**(11): p. 1307-14.
40. Taylor, A.L., C.J. Watson, and J.A. Bradley, *Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005. **56**(1): p. 23-46.

41. Fung, J., et al., *Immunosuppression in liver transplantation: beyond calcineurin inhibitors*. Liver Transpl, 2005. **11**(3): p. 267-80.
42. Ojo, A.O., et al., *Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ*. N Engl J Med, 2003. **349**(10): p. 931-40.
43. John, P.R. and P.J. Thuluvath, *Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus*. Liver Transpl, 2002. **8**(8): p. 708-13.
44. MI, T.D.C., L.O. Rego, and A.S. Lima, *Post-liver transplant obesity and diabetes*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003. **6**(4): p. 457-60.
45. Munoz, S.J., et al., *Long-term care of the liver transplant recipient*. Clin Liver Dis, 2000. **4**(3): p. 691-710.
46. Reuben, A., *Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity*. Liver Transpl, 2001. **7**(11 Suppl 1): p. S13-21.
47. Bianchi, G., et al., *Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression*. Liver Transpl, 2008. **14**(11): p. 1648-54.
48. van Hooff, J.P., M.H. Christiaans, and E.M. van Duijnhoven, *Glucose metabolic disorder after transplantation*. Am J Transplant, 2007. **7**(6): p. 1435-6.
49. Navasa, M., et al., *Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors*. J Hepatol, 1996. **25**(1): p. 64-71.
50. Bjoro, K., et al., *Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease*. Scand J Gastroenterol, 2003. **38**(3): p. 320-7.
51. Hatemi, H., *Obezite ve Metabolik Sendrom*. . 2003, İstanbul: Bayer.
52. Onat A, S.V., *Halkımızın koroner hastalığın baş suclusu metabolik sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri.*, in *Türk Kardiyol DernArş*;. 2002. p. 8-15.
53. Erdoğan, G., ed. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 2 ed. Vol. 2. 2005, MN MEDİKAL & NOBEL: Ankara. s:785-805.
54. Van Itallie, T.B., *Health implications of overweight and obesity in the United States*. Ann Intern Med, 1985. **103**(6 (Pt 2)): p. 983-8.
55. *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation on obesity*. 1998: WHO.
56. Ogden, C.L., et al., *Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002*. Adv Data, 2004(347): p. 1-17.
57. 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.
58. Sawyer, R.G., S.J. Pelletier, and T.L. Pruett, *Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation*. Clin Transplant, 1999. **13**(1 Pt 2): p. 126-30.
59. Neal, D.A., et al., *Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight*. Liver Transpl, 2001. **7**(6): p. 533-9.
60. Richardson, R.A., O.J. Garden, and H.I. Davidson, *Reduction in energy expenditure after liver transplantation*. Nutrition, 2001. **17**(7-8): p. 585-9.
61. Rabkin, J.M., et al., *Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation*. Am J Surg, 2002. **183**(5): p. 595-9.

62. Canzanello, V.J., et al., *Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506)*. *Liver Transpl Surg*, 1997. **3**(1): p. 1-9.
63. Stegall, M.D., et al., *Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity*. *Transplantation*, 1995. **60**(9): p. 1057-60.
64. Palmer, M., F. Schaffner, and S.N. Thung, *Excessive weight gain after liver transplantation*. *Transplantation*, 1991. **51**(4): p. 797-800.
65. Krentz, A.J., et al., *Metabolic effects of cyclosporin A and FK 506 in liver transplant recipients*. *Diabetes*, 1993. **42**(12): p. 1753-9.
66. Becker, T., et al., *Patient outcomes in two steroid-free regimens using tacrolimus monotherapy after daclizumab induction and tacrolimus with mycophenolate mofetil in liver transplantation*. *Transplantation*, 2008. **86**(12): p. 1689-94.