

**“L’UTILIZZO DEL CHARLSON CO-MORBIDITY INDEX (CCI) COME FATTORE  
PREDITTIVO DI OUTCOME DOPO TRAPIANTO DI FEGATO: RISULTATI  
DELL’ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO TRAPIANTI”**

**Keywords:** Post transplantation, Outcome predictor index, Liver transplantation

## **Abstract**

Al fine di ottimizzare la disponibilità di organi e di migliorare l'allocazione dei graft nei pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato sono stati messi a punto molteplici indicatori di co-morbidità, tra i quali il Child-Turcotte-Pugh (CTP) e il Model for End-Stage Liver Disease (MELD). Sono stati inoltre effettuati diversi tentativi di messa a punto di modelli in grado di predire con accuratezza l'andamento clinico dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, ma nessuno di questi si è dimostrato concretamente applicabile ad eccezione del Charlson Co-Morbidity Index (CCI).

Nel presente studio è stata effettuata un'analisi retrospettiva dei dati relativi a 221 riceventi di fegato (compresi i pazienti sottoposti a trapianto di fegato da donatore vivente e i pazienti sottoposti a trapianto multi organo) nel periodo compreso tra Gennaio 2006 e Settembre 2009 presso ISMETT (Istituto del Mediterraneo per i Trapianti e le Terapie ad Alta Specializzazione). L'analisi di sopravvivenza ha dimostrato un'associazione statisticamente significativa tra il CCI e la riduzione della sopravvivenza post-trapianto ( $p=0.003$ ). Inoltre la curva di Kaplan-Meier e il test log-rank hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra la sopravvivenza del graft e il CCI ( $p=0.039$ ).

L'analisi dei dati raccolti evidenzia che lo score CCI rappresenta una metodica facilmente applicabile per la valutazione preoperatoria delle co-morbidità nei candidati a trapianto di fegato. A ciò si associa l'evidenza che un elevato CCI score preoperatorio è correlato ad un aumentato rischio di perdita del graft e di morte del paziente dopo trapianto di fegato. Il CCI dovrebbe pertanto essere considerato uno strumento importante per migliorare la cura dei candidati a trapianto di fegato data la sua applicabilità nella gestione del paziente.

## **Introduzione**

Il trapianto di fegato è unanimemente considerato il miglior trattamento, quando applicabile, per i pazienti affetti da insufficienza epatica in fase terminale (End Stage Liver Disease, ESLD). Una delle maggiori problematiche nell'ambito della procedura di trapianto di fegato è rappresentata dalla scarsità di organi disponibili. In considerazione del costante incremento del numero di pazienti inseriti in lista d'attesa per trapianto, sono state proposte diverse strategie di ottimizzazione del pool di organi disponibili, quali ad esempio l'utilizzo di donatori marginali (Extended Criteria Donor, ECD).

Esistono inoltre in letteratura numerosi lavori scientifici che analizzano gli effetti sull'andamento clinico post-trapianto delle patologie concomitanti nei pazienti affetti da ESLD; in particolare vengono frequentemente analizzati gli effetti di singole condizioni patologiche concomitanti, quali il diabete mellito o le patologie cardiovascolari.(1)

Sono stati progettati e messi a punto un discreto numero di metodiche predittive dell'outcome post-trapianto e molteplici indicatori di co-morbidity, tra i quali i più noti sono il Child-Turcotte-Pugh (CTP) score e il Model for End Stage Liver Disease (MELD) score. Il CTP score(2) è stato in origine sviluppato per la valutazione dell'outcome dei pazienti affetti da cirrosi ed ipertensione portale(3), e successivamente utilizzato in maniera estensiva per la valutazione prognostica di tutti i pazienti affetti da ESLD e per stratificare i pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato(4). Il MELD score si è dimostrato efficace predittore di mortalità nei pazienti affetti da ESLD in lista d'attesa per trapianto(5,6), ma rimane controverso il suo utilizzo come fattore predittivo dell'outcome post-trapianto.(7)

Una metodica facilmente applicabile per la valutazione pre-operatoria delle co-morbidity potrebbe essere uno strumento utile ai centri trapianto per l'allocazione degli organi(8) e

l'utilizzo di tale metodica su larga scala potrebbe consentire un più accurato confronto dei dati raccolti nei diversi centri trapianto. Inoltre i pazienti candidati a trapianto hanno storie cliniche e condizioni patologiche concomitanti estremamente eterogenee; pertanto un indicatore di comorbidità che possa servire a fornire uno score riassuntivo dello stato clinico generale del paziente, potrebbe essere utile nella gestione del paziente e nell'allocazione degli organi. Infine, dal punto di vista strettamente correlato al sistema sanitario nazionale e all'ambito della salute pubblica, l'allocazione degli organi effettuata in maniera strettamente correlata al beneficio clinico dei riceventi può determinare notevoli benefici in termini di sopravvivenza della popolazione trapiantata.(9) Pertanto, al fine di considerare la probabilità di sopravvivenza post-trapianto parte integrante dell'algoritmo di allocazione degli organi, la comunità scientifica dovrebbe essere in grado di prevedere nel modo più accurato possibile l'andamento post-trapianto utilizzando i dati clinici a disposizione prima del trapianto.

Il Charlson Co-morbidity Index (CCI) è uno dei modelli di valutazione delle co-morbidity più utilizzato, ed è stato inizialmente testato nell'ambito della medicina generale ospedaliera(10). Tale score è basato sullo studio di varie patologie concomitanti presenti nel paziente, a ciascuna delle quali viene assegnato un diverso peso, dando origine a un punteggio finale composito(11). Recentemente è stata dimostrata l'utilità del CCI quale predittore della mortalità a lungo termine nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato(12), mentre esistono in letteratura risultati contrastanti(13) e dati eterogenei relativi alla sua utilità come fattore predittivo di mortalità precoce(14).

## **Scopo del lavoro**

Esistono in letteratura solo tre lavori finalizzati a stabilire l'utilità del CCI come fattore predittivo dell'outcome dopo trapianto di fegato. Pertanto, lo scopo di questo studio è stato proprio quello di valutare e stabilire l'utilità del CCI come fattore predittivo dell'outcome dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Nello specifico, nel presente studio, è stata analizzata la correlazione tra le co-morbidità pre-trapianto e la presenza di malfunzionamento dell'organo trapiantato e la mortalità del ricevente; inoltre è stata esaminato il valore predittivo del modello CCI rapportato alle singole patologie concomitanti.

## **Pazienti e metodi**

Sono stati raccolti ed analizzati retrospettivamente i dati relativi al periodo preoperatorio e postoperatorio dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato tra Gennaio 2006 e Settembre 2009 presso l'Istituto Mediterraneo per i trapianti e le Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT)-University of Pittsburgh Medical Center Italy (UPMC Italy) di Palermo. Tali dati sono stati estratti ed analizzati a partire dall'archivio informatico del Centro Trapianti. Il gruppo di studio è stato costituito da 221 pazienti trapiantati di fegato, compresi i pazienti sottoposti a trapianto da donatore vivente e a trapianto multi organo. Il periodo Gennaio 2006-Settembre 2009 è stato scelto in maniera da avere un follow-up della durata minima di 1 anno.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il modello Cox Proportional Hazard Regression per ottenere analisi univariate e multivariate che identificassero il ruolo di variabili indipendenti di singole co-morbidità e il numero di co-morbidità predittive di sopravvivenza del graft e del paziente. I pazienti sono stati inoltre suddivisi in due gruppi (CCI score  $\leq 1$  e  $>1$ ) sulla base dei risultati dell'analisi del rischio di morte rapportato al numero di co-morbidità.

Le caratteristiche di base dei pazienti stratificate in base al CCI score sono state descritte come distribuzione per variabili categoriali, e le medie e le deviazioni standard per variabili continue. La significatività statistica delle differenze tra i due gruppi è stata testata con il Test Chi Quadrato per le variabili categoriali, e mediante il t-test e l'analisi ANOVA per le variabili continue. La sopravvivenza dei graft e dei pazienti, stratificata in base al CCI, è stata analizzata utilizzando la metodica di Kaplan.Meier.

Il modello di Cox è stato utilizzato per identificare i fattori associati all'outcome post-trapianto. I modelli di sopravvivenza nei due gruppi sono stati analizzati utilizzando variabili addizionali al fine di identificare eventuali fattori confondenti. E' stato utilizzato un modello che includeva

fattori relativi al paziente (età, sesso e BMI), altri score pre-trapianto (MELD e stato clinico), altre co-morbidità non incluse nelle analisi precedentemente descritte (ipertensione, epatocarcinoma) e fattori relativi al donatore (età e sesso).

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il sistema SPSS per Windows, 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). E' stato considerato statisticamente significativo un  $p$ -value  $\leq 0.05$ .

## Risultati

Nel 57% dei pazienti analizzati è stata individuata almeno una co-morbidità prima del trapianto di fegato (Tabella 1). L'analisi di rischio per la sopravvivenza del graft e del paziente ha evidenziato come i pazienti con un numero di co-morbidità preoperatorie compreso tra 1 e 5 abbiano un più elevato rischio di mortalità (rispettivamente HR = 2.81 [95% CI: 1.03-7.68], p = 0.044 e HR = 3.79 [95% CI: 1.26-11.35], p = 0.017) e che quelli con almeno 1 (HR = 9.5 [95% CI: 1.56-57.87], p = 0.15), 2 (HR = 14.36 [95% CI: 2.39-86.2], p = 0.004), e 5 (HR = 15.13 [95% CI: 2.11-108.37], p = 0.007) co-morbidità preoperatorie abbiano un più elevato rischio di perdita del graft (Tabella 1).

Le caratteristiche demografiche dei riceventi di trapianto di fegato stratificate per CCI sono elencate nella Tabella 2. Non sono emerse sostanziali differenze tra le caratteristiche dei pazienti con basso CCI e quelle dei pazienti con più di una co-morbidità pre-operatoria. Al contrario, è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa nella frequenza di carcinoma epatocellulare tra i due gruppi (p < 0.001), e una più elevata incidenza di ipertensione nei pazienti con un CCI score più elevato (p < 0.001).

Il tasso di incidenza delle co-morbidità, elencate nella tabella 3, mostra quale patologia concomitante pre-trapianto più frequente il diabete mellito (n=44, 19.9%). L'analisi di sopravvivenza effettuata mediante la curva di Kaplan-Meier e il test log-rank mostra un'associazione statisticamente significativa tra la sopravvivenza del graft e del paziente e il CCI score (p = 0.003 e p = 0.039 rispettivamente) (Figura 1 A e 1 B).

Il contributo indipendente di ogni singolo componente del CCI score nel determinare la mortalità postoperatoria del paziente è stato valutato mediante un'analisi multivariata e non ha evidenziato correlazione tra ogni singola co-morbidità e l'andamento clinico post-trapianto del

paziente. Al contrario dall'analisi comparativa dei singoli fattori con il rischio di perdita del graft emerge una significativa correlazione tra perdita del graft e COPD (HR = 4.71 [95% CI: 1.07-20.83], p = 0.041).

Nella Tabella 4 sono elencati gli hazard ratio per morte del paziente confrontati con il CCI score. L'analisi mostra una stretta correlazione tra elevati valori di CCI score e minor sopravvivenza, indipendente da altre co-variabili (HR= 10.73 [95% CI: 2.26-50.89], p=0.003). Nel modello 5, solo il MELD score era associato in maniera indipendente con la mortalità del paziente (HR=1.19 [95% CI: 1.02-1.38], p=0.024), mentre l'età del ricevente si avvicinava alla significatività con un p value = 0.059. Curiosamente, la presenza di carcinoma epatocellulare risultava associata in maniera inversa (HR=0.07 [95% CI: 0.01-0.31], p=0.001).

L'analisi del rischio di perdita del graft tra i riceventi di fegato ha mostrato una scarsa significatività nel modello 3, e nessuna associazione tra CCI score e perdita del graft è stata evidenziata nel modello più completo (Tabella 4).

## **Discussione**

L'attendibilità del CCI score come strumento di classificazione delle co-morbidità che influenzano il rischio di mortalità per molteplici patologie è stato in passato ampiamente discussa (16-25). Inoltre numerosi studi clinici hanno utilizzato tale score come indicatore di altri importanti eventi, quali il tempo di ospedalizzazione, la frequenza dei ricoveri ospedalieri, e i costi sanitari (15). Nel campo dei trapianti d'organo il CCI score è stato spesso utilizzato per valutare il rischio operatorio nei pazienti candidati a trapianto di rene (25,26), ma solo pochi studi hanno ipotizzato il ruolo di tale score nel predire l'outcome dopo il trapianto (12-14).

Relativamente allo studio descritto, l'esiguo numero dei pazienti analizzati può aver influenzato i risultati ed è pertanto necessario confrontare i dati ed i risultati ottenuti in questo studio con quelli di altri centri trapianto. Inoltre, differenze mal valutabili nella qualità del graft o del singolo ospedale o del sistema di assistenza può determinare una scarsa omogeneità nella popolazione dei pazienti sottoposti a trapianto, anche se i candidati hanno ricevuto organi della stessa qualità.

In un contesto di questo genere, lo studio sistematico delle co-morbidità potrebbe adiuvarlo in modo significativo un processo di standardizzazione e permettere il confronto dei risultati di studi condotti su differenti gruppi di pazienti.

Inoltre, la valutazione e l'analisi delle co-morbidità nei pazienti candidati a trapianto di organi solidi appare importante nella gestione dei pazienti stessi. Infatti il valore predittivo del CCI score potrebbe essere utilizzato per programmare il piano di cura nel periodo pre e post-trapianto. Tenuto conto delle graduali modifiche nelle caratteristiche demografiche della popolazione di pazienti candidati a trapianto, che comprende un numero sempre maggiore di pazienti con molteplici patologie concomitanti, potrebbe essere utile per il clinico identificare e

stratificare i pazienti con alto indice di co-morbidità, per i quali può essere necessario pianificare un programma di assistenza pre e post-trapianto più assiduo e oculato.

Il risultato del presente studio deve essere interpretato alla luce di molteplici fattori limitanti. Come già menzionato, la relativa esiguità del campione analizzato può aver influenzato l'analisi multivariata. Il modello più completo non evidenzia significatività nel rapporto tra elevato CCI score e rischio di perdita del graft, ma aumentando il numero dei pazienti e dei casi ci aspettiamo di trovare un'associazione statisticamente significativa.

Un altro importante fattore limitante è rappresentato dal fatto che si tratta di un'analisi retrospettiva, che potrebbe essere stata influenzata da bias correlati alla registrazione dei dati. Nonostante i dati siano stati registrati in formato elettronico, non esiste certezza che siano stati registrati in maniera esatta. Pertanto è necessario prevedere una registrazione prospettica dei dati necessari ad effettuare le analisi future.

## **Conclusioni**

Dall'analisi dei dati dello studio proposto emerge come il CCI score sia una metodica semplice per la valutazione preoperatoria delle co-morbidità, e che all'aumentare delle co-morbidità dei pazienti aumenti il rischio sia di perdita del graft che di mortalità postoperatoria dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

Eventuali ed auspicabili studi futuri, che analizzino il contributo delle singole patologie concomitanti e l'importanza della patologia di base nei riceventi di trapianto di fegato, dovrebbero includere:

- Un'analisi delle singole co-morbidità, finalizzata ad una stratificazione dei pazienti in modelli multivariati.
- Nuovi algoritmi di allocazione degli organi.
- Confronto tra dati omogeneamente raccolti dai singoli centri trapianto.

In ogni caso la letteratura al momento disponibile non è sufficiente a stabilire l'affidabilità del CCI score soprattutto in relazione alla scarsità della popolazione di candidati a trapianto di fegato analizzata.

## **Bibliografia**

1. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, et al. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 1999;68(4):530-5.
2. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9.
3. Durand F, Valla D: Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005, 42(Suppl):S100-7.
4. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores--where are we and where should we go? *J Hepatol* 2004, 41:344-50.
5. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470
6. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al: The survival benefit of liver transplantation. *Am J transplant* 5:307, 2005
7. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7:567-580.

- 8.** Krakauer H, Bailey RC, Lin MJ. Beyond survival: The burden of disease in decision making in organ transplantation. *Am J Transplant* 4: 1555–1561, 2004
  
- 9.** Brown RS Jr, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant* 2005;5:203-204.
  
- 10.** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383.
  
- 11.** Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 47: 1245–1251, 1994
  
- 12.** Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, et al. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 13:1515, 2007
  
- 13.** Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg.* 2006 ;243(3):373-9.
  
- 14.** Wasilewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Wójcicki M. Modified Charlson Comorbidity Index in predicting early mortality after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3117-8.

- 15.** Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-1185
- 16.** Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, et al. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: A comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 82–89.
- 17.** Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, et al. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: Which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol* 14: 478–485, 2003
- 18.** Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37: 337–342.
- 19.** Di Iorio B, Cillo N, Cirillo M, De Santo NG: Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients and correlates with phase angle and hospitalization. *Int J Artif Organs* 27: 330–336, 2004
- 20.** Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 125–132.
- 21.** Collins AJ, Weinhandl E, Snyder JJ, Chen SC, et al. Comparison and survival of hemodialysis and peritoneal dialysis in the elderly. *Semin Dial* 2002; 15: 98–102.

**22.** Beddhu S, Zeidel ML, Saul M, Seddon P, Samore MH, Stoddard GJ, Bruns FJ: The effects of comorbid conditions on the outcomes of patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med* 2002;112: 696–701.

**23.** Miskulin DC, Martin AA, Brown R, Fink NE, et al. Predicting 1 yr mortality in an outpatient hemodialysis population: A comparison of comorbidity instruments. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 413–420.

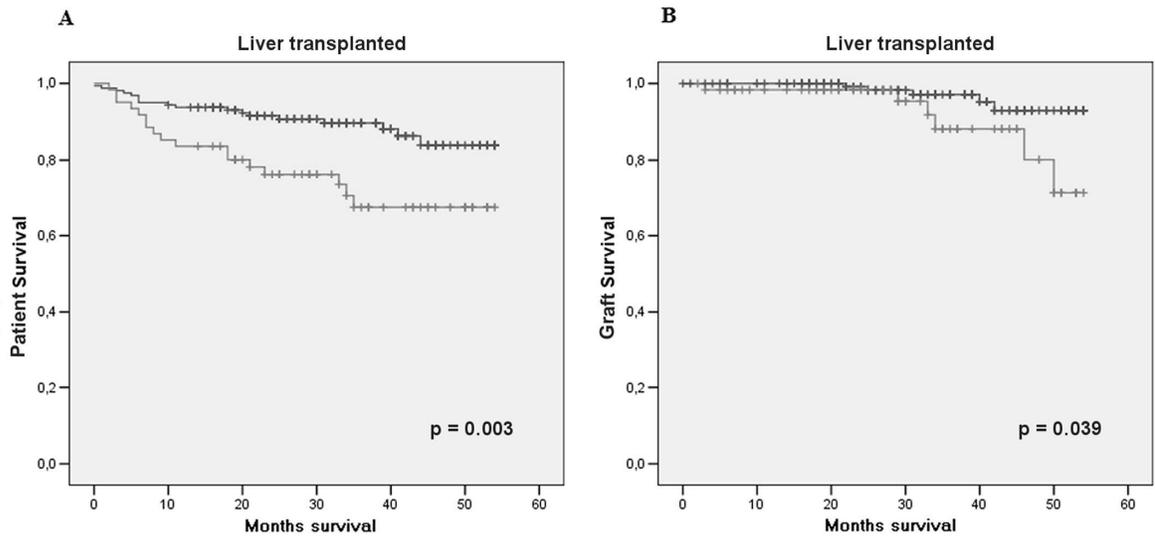
**24.** Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 2000;108: 609–613.

**25.** Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: Clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1[Suppl 2]: 3–95

**26.** Humar A, Kerr SR, Ramcharan T, Gillingham KJ, et al. Peri-operative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: Incidence and risk factors. *Clin Transplant* 2001; 15: 154–158.

**Figure**

**Figura 1:** A) Associazione tra CCI score e sopravvivenza dei pazienti post-trapianto B)  
Associazione tra CCI score e sopravvivenza del graft.



## Tabella

**Tabella 1.** Distribuzione del CCI score nei pazienti trapiantati di fegato e analisi del rischio di morte del paziente e di perdita del graft.

CCI scores	Liver transplanted patients	Patient death		Graft loss	
	N (%)	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
0	135 (43)	1	-	1	-
1	26 (8.3)	0.99 (0.29-3.4)	.987	9.5 (1.56-57.87)	<b>.015</b>
2	16 (5.1)	2.81 (1.03-7.68)	<b>.044</b>	14.36 (2.39-86.2)	<b>.004</b>
3	14 (4.5)	1.19 (0.27-5.17)	.819	0	.990
4	17 (5.4)	2.38 (0.79-7.13)	.122	6.03 (0.54-66.74)	.143
5	10 (3.2)	3.79 (1.26-11.35)	<b>.017</b>	15.13 (2.11-108.39)	<b>.007</b>
6	3 (1)	2.3 (0.3-17.42)	.418	0	.994

**Tabella 2.** Dati demografici dei riceventi di fegato e dei donatori, stratificati per CCI score.

	Liver transplanted patients		<i>P</i>
	CCI ≤ 1 (n=160)	CCI > 1 (n=61)	
<b>Recipients</b>			
Age (yrs), mean ± SD			
Male (%)	28.1	16.4	.083
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) (%)			
>28	13.1	16.4	.522
>32	2.5	4.9	.398
Primary cause of ESLD (%)			
ALD	5.6	13.1	.087
Cryptogenic	6.3	3.3	.518
Hepatitis B virus	21.3	23	.855
Hepatitis C virus	52.5	50.8	.881
Other	14.4	9.8	.505
Hepatocellular carcinoma (%)	42.5	80.3	<b>&lt;.001</b>
Hypertension (%)	3.1	37.7	<b>&lt;.001</b>
MELD score, mean ± SD			
UNOS Status, (%)*			.322
1	6.5	1.9	
2a	43.9	39.6	
2b-3	49.6	58.5	
<b>Donors</b>			
Age (yrs), mean ± SD			
Male (%)	54.4	55.7	.881

**Tabella 3.** Distribuzione delle co-morbidità tra i pazienti trapiantati di fegato.

	Liver transplanted patients	
	N	(%)
Congestive heart failure	0	
Coronary disease	3	(1.4)
Diabetes mellitus	44	(19.9)
Stroke	0	
Peripheral artery disease	20	(9)
COPD	24	(10.9)
Connective tissue disease	11	(5)
Renal insufficiency	15	(6.8)
Malignancy	31	(14)

**Tabella 4.** Co-morbidità predittive di morte del paziente e perdita del graft, analisi multivariata.

	Patient death		Graft loss	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Crude CCI > 1	2.64 (1.36-5.19)	<b>.004</b>	3.26 (0.99-10.71)	.052
Adjusted model 1: + recipient age, gender, BMI	2.43 (1.23-4.8)	<b>.01</b>	3.08 (0.89-10.69)	.075
Adjusted model 2: + MELD, clinical score	2.5 (1.16-5.36)	<b>.019</b>	2.75 (0.76-9.92)	.121
Adjusted model 3: Model 1 + hepatocellular carcinoma, hypertension	3.75 (1.66-8.5)	<b>.002</b>	4.66 (1.13-19.29)	<b>.034</b>
Adjusted model 4: Model 3 + donor age, gender, ischemic time	4.36 (1.29-14.77)	<b>.018</b>	1.12 (0.06-20.26)	.941
Adjusted model 5: Model 2 + Model 4	10.73 (2.26-50.89)	<b>.003</b>	1.19 (0.06-22)	,909