

HEPATOLOJİ

Editörler

Ender ANILIR

Zerrin ÖNAL

Duygu İBRİŞİM

© Copyright 2020

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-7275-39-2

Yayın Koordinatörü
Yasin Dilmen

Kitap Adı
Hepatoloji

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Editörler
Ender ANILIR
ORCID iD: 0000-0002-0024-1790

Yayıncı Sertifika No
47518

Zerrin ÖNAL
ORCID iD: 0000-0002-7627-7423

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Duygu İBRİŞİM
ORCID iD: 0000-0002-5697-8409

Bisac Code
MED114000

DOI
10.37609/akya.120

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübesine dayanak oluşturmaya, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Hepatoloji kitabında karaciğerin anatomisi, fizyolojisi, erişkin karaciğer hastalıkları, karaciğer nakli, pediyatrik karaciğer hastalıkları ve yaklaşım konularını tüm yönleriyle okuyucuya anlatmayı, güncel gelişmeler eşliğinde yeni eklenen tüm tanı ve tedavi metodlarını sunmayı amaçladık. Hangi hastalıklarda hangi tanı ve tedavi algoritmasının gerektiği, fizyolojik süreçlerde karaciğer, yine güncel konulardan diyet ve fitoterapinin karaciğere etkisi ilgili bölümlerde anlatıldı.

Karaciğer günümüzde tıp dünyasındaki birçok gelişmeye rağmen keşfedilebilirliğini korumakta, karaciğer hastalıklarıyla ilgili yine günümüzde farklı tedavi metodları araştırılmaktadır. Endikasyonu olan hastalarda karaciğer nakli tüm dünyada en geçerli tedavi metodu olarak yerini korumakla birlikte, gelecekte gerek kök hücre ve moleküler düzeyde tedavilerin gerek medikal tedavi metodlarının gelişimi belki de cerrahi müdahaleyi çok daha az tercih edilen bir seçenek haline getirecektir. Karaciğeri anlamak için anatomi, fizyoloji ve histolojisi, embriyolojik gelişimi, rol alan genetik ve moleküler sistemler, hastalıkların patofizyolojisi ve gelecek perspektiflerini değerlendirmek, anlamak ve yayınlanan güncel kaynakları sürekli araştırmak gereklidir. Hepatoloji kitabının da araştırılması ve referans olarak alınması gereken kaynaklar arasında yerini alacağına inanıyoruz.

Kitabın önemli özelliklerinden birisi gerek cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri gerekse medikal tedavi algoritmalarını okuyucuya sunması ve ilgili branş hekimine klinik olarak yol göstermesidir.

Yine, uygulanan medikal ve cerrahi tedaviler ile birlikte, bunların yan etki ve komplikasyonlarıyla mücadele edilebilmesi için rehber niteliğinde hazırlanmış kitabımızda, karaciğer naklinin, hepatolojinin tüm yönleriyle birçok bölümde bütünleştiğini, tedavi metodlarının kimi bölümlerde özet önerilerini kimi bölümlerde ise algoritma şeklinde ayrıntılı sunumlarını bulacaksınız. Karaciğere ait konular oldukça ayrıntılandırılmış, farklı bölümlerde kısmen benzer ancak farklı referanslar yoluyla edinilmiş bilgilerin bölümlere entegrasyonu sağlanarak okuyucunun konuyu daha iyi öğrenebilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca pediatrik ve yetişkin karaciğer hastalıklarında edineceğiniz benzer bilgilerin farklı yaş gruplarındaki değişkenliği hem konuya bakış açınızı pekiştirecek hem de farklılıkları görmenizi sağlayacaktır.

Okuyucu, normal bir karaciğer fonksiyonu ile ilgili tüm bilgilere erişebilmenin yanında gebelik gibi fizyolojik değişim süreçleriyle ilgili de yine ayrıntılı bir bilgi edinme şansı bulacaktır.

Kitabın diğer özelliği, konuların teorik ve klinik özelliklerine farklı branşlar tarafından yapılan yaklaşımlar ile bakış açılarının zenginleştirilmeye çalışılmasıdır. Konular cerrahi, gastroenteroloji, radyoloji ya da enfeksiyon hastalıklarına ait bakış açılarıyla harmanlanmaya çalışılmış, farklı branşlardan okuyucuların kitaptan daha spesifik olarak yararlanması sağlanmıştır. Karaciğere faydalı olabilecek deneysel ve alternatif tedavi edici yöntemler de kitapta ayrıca tartışılmıştır.

Hepatoloji kitabının ülkemiz tıbbına katkı sunması dileğiyle...

Covid-19 pandemisi sürecinde tüm zorluklara rağmen mesleğini icra eden, bu uğurda canını dahi veren, ülkemizin fedakar ve emektar bütün sağlık çalışanlarına ithafen...

Saygı ve minnetle...

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

KARACİĞER ANATOMİSİ 1

Gülay AÇAR

Bölüm 2

KARACİĞER HİSTOLOJİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ 15

Gülsemin ÇİÇEK

Emine UTLU ÖZEN

Bölüm 3

KARACİĞER HASTALIKLARININ PATOLOJİSİ 29

Ruksan ÇOPUROĞLU

Buket GEDİK

Bölüm 4

KARACİĞERİN BENİGN KİTLELERİNİN PATOLOJİSİ 49

Ganime ÇOBAN

Yeliz ARMAN KARAKAYA

Bölüm 5

KARACİĞER PREKÜRSÖR LEZYONLARININ VE MALİGN TÜMÖRLERİNİN PATOLOJİSİ 63

Döndü NERGİZ

Hülya TOSUN YILDIRIM

Bölüm 6

KARACİĞERİN HÜCRESEL HASARI VE FİBROZİS 75

Yeliz ARMAN KARAKAYA

Şirin KÜÇÜK

Harun KÜÇÜK

Bölüm 7

KARACİĞER FİZYOLOJİSİ VE HÜCRESEL FONKSİYONLARI 89

Güven GÜVENDİ

Saime ÖZBEK ŞEBİN

Bölüm 8

SAFRA OLUŞUMU VE FİZYOLOJİSİ 101

Metin YALAZA

Yavuz ÇAĞIR

Bölüm 9

İNTESTİNAL FLORA VE KARACİĞER HASTALIKLARI -1 113

Murat DEVECİ

Hafize KIZILKAYA

Bölüm 10**İNTESTİNAL FLORA VE KARACİĞER HASTALIKLARI - 2.....123***Esmâ EROĞLU**Arzu TARAKÇI***Bölüm 11****KARACİĞER VE İMMÜNİTE.....131***Gökçe KUNDAKÇI GELİR**Berrin YALINBAŞ KAYA***Bölüm 12****HEPATOSELLÜLER KARSİNOMUN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI141***Levent ELMAS**Mücahit SEÇME***Bölüm 13****HEPATOSİT TRANSPLANTASYONU VE KÖK HÜCRE.....153***Gülsemin ÇİÇEK***Bölüm 14****KARACİĞER VE SİRKADİYEN RİTİM159***Volkan TEKİN***Bölüm 15****KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE GÜNCEL GELİŞMELER.....167***Türkan GÜNEY**Ali KARATAŞ***Bölüm 16****SARILIKTA PATOFİZYOLOJİ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME.....177***Tuba ERÜRKER ÖZTÜRK***Bölüm 17****GEBELİK VE KARACİĞER183***Özlem KOŞAR CAN**Batuhan BAŞPINAR***Bölüm 18****KARACİĞER VE BESLENMEYE KLİNİK VE MOLEKÜLER AÇIDAN YAKLAŞIM.....199***Hatice HAMARAT**Özge ALKAN TALİ***Bölüm 19****KARACİĞER HASTALIKLARINDA GİRİŞİMSSEL ENDOSKOPIK YÖNTEMLER209***Mehmet ALPUA*

Bölüm 20**KARACİĞER HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME.....215***Mustafa Devran AYBAR***Bölüm 21****KARACİĞERİN BENİGN VE MALİGN HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME229***Mahmut ÇORAPLI**Kamil DOĞAN***Bölüm 22****KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE GİRİŞİMSSEL YÖNTEMLERE CERRAHİ BAKIŞ.....253***Sait TAYFUN***Bölüm 23****KARACİĞER HASTALIKLARI VE GİRİŞİMSSEL RADYOLOJİ261***Seda Nida KARAKÜÇÜK***Bölüm 24****KARACİĞER TÜMÖRLERİ VE GİRİŞİMSSEL RADYOLOJİ273***Muhammet ARSLAN**Halil Serdar ASLAN***Bölüm 25****KARACİĞER KİTLELERİNDE TANI VE SEMPTOMATOLOJİ.....285***Yonca YILMAZ ÜRÜN**Ferhat BACAKSIZ***Bölüm 26****KARACİĞERİN BENİGN KİTLELERİ295***Murat PEKGÖZ**Sevil ÖZER SARI***Bölüm 27****KARACİĞERİN MALİGN KİTLELERİ.....307***Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU***Bölüm 28****KARACİĞERİN MALİGN KİTLELERİNDE MEDİKAL ONKOLOJİ VE TEDAVİ REJİMLERİ333***Sabri GÜNCAN***Bölüm 29****KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARININ ETİYOLOJİSİ VE KLİNİK YAKLAŞIM345***Barış SOYDAŞ***Bölüm 30****VİRAL HEPATİTLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.....353***Sercan KİREMİTÇİ*

Bölüm 31**HEPATİT B VE D ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM VE TEDAVİ363***Berk BAŞ**Ramazan GÖZÜKÜÇÜK***Bölüm 32****HEPATİT C'YE YAKLAŞIM VE TEDAVİ373***Zuhal YEŞİLBAĞ**Murat PEKGÖZ***Bölüm 33****HEPATİT A VİRÜS ENFEKSİYONU387***Esmâ KEPENEK KURT**Mevlüt KIYAK***Bölüm 34****HEPATİT E VİRÜS ENFEKSİYONU VE KLİNİK YAKLAŞIM395***Esmâ EROĞLU**Mesut GÜMÜŞSOY***Bölüm 35****SİSTEMİK VİRAL ENFEKSİYONLAR VE KARACİĞER405***Şaban İNCECİK**Vedat KILIÇ***Bölüm 36****ALKOLİK HEPATİT427***Rahmi ASLAN**Yaren DİRİK***Bölüm 37****NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI437***Yakup ÜLGER**Derya ARI***Bölüm 38****OTOİMMÜN HEPATİT TANI VE TEDAVİSİ449***Yavuz ÇAĞIR***Bölüm 39****PRİMER BİLİYER KOLANJİT, SEKONDER BİLİYER SİROZ, PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT,
SEKONDER SKLEROZAN KOLANJİT463***Çağdaş ERDOĞAN**Mehmet KÖROĞLU*

Bölüm 40**BUDD-CHIARİ SENDROMU VE VENOOKLUZİV HASTALIKTA TANI VE TEDAVİ493***Fatih EREN**Berrin YALINBAŞ KAYA***Bölüm 41****İLAÇ İLİŞKİLİ KARACİĞER YETMEZLİĞİ: ETKENLER, TANI VE TEDAVİ.....507***Filiz ARAZ***Bölüm 42****AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ521***Murat İSPİROĞLU**Mesut AYDIN***Bölüm 43****KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA AKUT ALEVLENMELER VE YAKLAŞIM533***Mustafa AKAR**Çınar YILDIRIM***Bölüm 44****SİROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN BAŞLICA İLAÇLAR543***Elif Tuğba TUNCEL***Bölüm 45****KARACİĞER SİROZU VE DEKOMPANSASYON549***Bilal TOKA**Salih TOKMAK***Bölüm 46****KARACİĞER SİROZU VE TÜM YÖNLERİYLE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME559***Berat EBİK**Hüseyin KAÇMAZ***Bölüm 47****PORTAL HİPERTANSİYON563***Kübra AKAN***Bölüm 48****PORTAL HİPERTANSİYONA CERRAHİ YAKLAŞIM575***Ufuk ARSLAN***Bölüm 49****PORTAL VEN VE SPLENİK VEN TROMBOZUNA KLİNİK VE CERRAHİ YAKLAŞIM.....581***Fatih KIVRAKOĞLU**Murat GÜNER**M.Fevzi CELAYİR*

Bölüm 50**KARACİĞER HASTALIKLARINDA ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE591***Mehmet KÖROĞLU***Bölüm 51****KARACİĞER HASTALIKLARI VE NÖROLOJİK BULGULAR595***Güven ARSLAN***Bölüm 52****HEPATORENAL SENDROM.....599***Murat DEVECİ**Vedat GENÇER***Bölüm 53****HEPATOPULMONER SENDROM, PORTOPULMONER HİPERTANSİYON611***Çağdaş ERDOĞAN**Mehmet Fatih ELVERİŞLİ***Bölüm 54****KARACİĞER HASTALIKLARI VE HEMATOPOİETİK SİSTEM, HEMOSTAZ623***Funda PEPEDİL TANRIKULU**Filiz ARAZ***Bölüm 55****KARACİĞERİN PARAZİTER HASTALIKLARI VE MEDİKAL TEDAVİ.....633***Safiye KOÇULU DEMİR***Bölüm 56****KARACİĞERİN PARAZİTER HASTALIKLARINDA CERRAHİ TEDAVİ651***Özhan ALBAYRAK**Ali SÜRME LİOĞLU***Bölüm 57****KARACİĞERİN BAKTERİYEL VE MANTAR ENFEKSİYONLARI VE
APSELERİNE MEDİKAL YAKLAŞIM.....661***Suzan ŞAHİN**Nazım EKİN***Bölüm 58****KARACİĞERİN BAKTERİYEL VE MANTAR ENFEKSİYONLARINA VE
APSELERİNE CERRAHİ YAKLAŞIM.....675***Sami BENLİ**Dursun Burak ÖZDEMİR***Bölüm 59****KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ HASTA VE DONÖR HAZIRLIĞI685***Şencan ACAR*

Bölüm 60**KARACİĞER NAKLİNDE ENDİKASYON VE KONTRENDİKASYONLAR.....699***Muhammed Raşid AYKOTA**Şencan ACAR***Bölüm 61****KARACİĞER NAKLİ SONRASI HASTA YÖNETİMİ.....707***Ümit KARAOĞULLARINDAN***Bölüm 62****KARACİĞER NAKLİ SONRASI HASTALIK NÜKSÜ VE YÖNETİMİ723***Ayça EROĞLU HAKTANIR**Şencan ACAR***Bölüm 63****KARACİĞER NAKLİ SONRASI İMMUNSUPRESYON TEDAVİLERİ.....743***Salih TOKMAK**Bilal TOKA***Bölüm 64****KARACİĞER NAKLİNDE REJEKSİYON VE YAKLAŞIM763***Ferhat BACAĞIZ**Derya ARI***Bölüm 65****KARACİĞER REJEKSİYONLARINDA PATOLOJİK DEĞERLENDİRME769***Şenay YILDIRIM***Bölüm 66****KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI VE KARACİĞER NAKLİ SONRASI****KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU781***Mustafa AYDEMİR**HafizeKIZILKAYA***Bölüm 67****KARACİĞER NAKLİNDE PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME.....803***Berna BULUT ÇAKMAK**Elif Aktan MUTLU***Bölüm 68****KARACİĞER HASTALIKLARI VE FİTOTERAPİ819***Ali ÖZKESKİN***Bölüm 69****KARACİĞER HASTALIKLARINDA OZON TERAPİSİ.....827***Hatice HAMARAT**Ali TÜREYEN*

Bölüm 70**ERİŞKİN KARACİĞER HASTALIKLARINDA YOĞUN BAKIM DESTEĞİ VE MONİTÖRİZASYON.....835***Oya FERAH***Bölüm 71****ERİŞKİN KARACİĞER NAKLİ SONRASI YOĞUN BAKIM VE MONİTÖRİZASYON857***Elif BİNBOĞA***Bölüm 72****KARACİĞER HASTALIKLARI VE CERRAHİ PROSEDÜRLER, HANGİ HASTALIK HANGİ PROSEDÜR?871***İmam Bakır BATI**Umut TÜYSÜZ***Bölüm 73****BENİGN KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ877***Kuntay KAPLAN**Yusuf Murat BAĞ***Bölüm 74****KARACİĞER MALİGN TÜMÖRLERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ.....883***Hüseyin ALAKUŞ**Ümit ÖZDEMİR***Bölüm 75****KARACİĞER CERRAHİSİNE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ895***Muzaffer Önder ÖNER**Mehmet CAKA***Bölüm 76****ERİŞKİN CANLI VERİCİLİ KARACİĞER NAKLİNDE CERRAHİ901***Ender ANILIR**Birkan BOZKURT***Bölüm 77****KADAVERİK KARACİĞER NAKLİNDE CERRAHİ913***Ender ANILIR**Ahmet KARAYİĞİT***Bölüm 78****KARACİĞER NAKLİ CERRAHİ KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ923***Yusuf Murat BAĞ**Kuntay KAPLAN***Bölüm 79****KARACİĞER HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SONRASI AĞRI VE YÖNETİMİ.....935***Pınar KOLUSARI*

Bölüm 80**PEDİATRİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA FİZİK MUAYENE VE KLİNİK DEĞERLENDİRME943***Hatice BULUT***Bölüm 81****ÇOCUKLARDA METABOLİK KARACİĞER HASTALIKLARINA YAKLAŞIM951***Abdurrahman AKGÜN**Halil KOCAMAZ***Bölüm 82****PEDİATRİK İMMÜN HEPATİTLER VE YAKLAŞIM965***Suna SELBUZ***Bölüm 83****PEDİATRİK İSKEMİK VE VASKÜLER KARACİĞER HASTALIKLARINA YAKLAŞIM.....979***Semih SANDAL***Bölüm 84****PEDİATRİK BENİGN VE MALİGN KARACİĞER TÜMÖRLERİNE YAKLAŞIM.....985***Arzu ARAS**Nurel İNAN AYDEMİR***Bölüm 85****PEDİATRİK KOLESTATİK SENDROMLAR.....993***Meltem GÜMÜŞ***Bölüm 86****PEDİATRİK WILSON HASTALIĞI 1005***Nurel İNAN AYDEMİR**Arzu ARAS***Bölüm 87****KARACİĞERİN FİBROKİSTİK HASTALIĞI 1019***Elif SAĞ***Bölüm 88****ÇOCUKLARDA HEPATOTROPİK VİRAL HEPATİTLER..... 1027***Meryem KEÇELİ BAŞARAN***Bölüm 89****VİRAL HASTALIKLARIN ÇOCUKLARDA KARACİĞERE ETKİSİ – 1****(NON-HEPATOTROPİK VİRÜSLER) 1037***Nilüfer Ülkü ŞAHİN*

Bölüm 90**VİRAL HASTALIKLARIN ÇOCUKLARDA KARACİĞERE ETKİSİ – 2****(NON-HEPATOTROPİK VİRÜSLER) 1051***N. Ülkü ŞAHİN**Tuğba ERAT***Bölüm 91****ÇOCUKLUK DÖNEMİ BİLİRUBİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI VE YAKLAŞIM 1057***Esra POLAT***Bölüm 92****ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ VE CERRAHİ TEKNİKLER 1063***Hayrettin DİZEN***Bölüm 93****ÇOCUKLUK DÖNEMİ KARACİĞER HASTALIKLARINDA RADYOLOJİ 1073***Sibel SARAÇOĞLU***Bölüm 94****ÇOCUKLUK DÖNEMİ KARACİĞER HASTALIKLARI VE TÜMÖRLERİNDE GİRİŞİMSSEL RADYOLOJİ 1091***Ümmihan TOPAL***Bölüm 95****ÇOCUKLUK DÖNEMİ KARACİĞER HASTALIKLARINDA YOĞUN BAKIM VE MONİTORİZASYON..... 1111***Zafer GÖKKAYA***Bölüm 96****ÇOCUK KARACİĞER NAKLİNDE YOĞUN BAKIM İZLEMİ VE MONİTORİZASYON..... 1125***Banu KATLAN**Selman KESİCİ***Bölüm 97****PEDİATRİK KARACİĞER NAKLİ SONRASI İMMÜNSUPRESYON TEDAVİLERİ..... 1141***Ersin SAYAR***Bölüm 98****ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ VE SONRASI AŞILAMA 1145***Meryem KEÇELİ BAŞARAN***Bölüm 99****KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMDE ÇOCUKLARDA****PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME VE MÜDAHALELER 1153***Sefa COŞĞUN*

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman AKGÜN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Metabolizma BD
ORCID iD: 0000-0002-2917-2469

Uzm. Dr. Ahmet KARAYİĞİT

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cerrahi Onkoloji BD
ORCID iD: 0000-0003-0380-9190

Uzm. Dr. Ali KARATAŞ

Kars Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2464-1975

Uzm. Dr. Ali ÖZKESKİN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve
Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5411-9988

Uzm. Dr. Ali SÜRMEİİOĞLU

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Cerrahisi Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-7697-0930

Uzm. Dr. Ali TÜREYEN

Eskişehir Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8991-720X

Uzm. Dr. Arzu ARAS

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Gastroenterolojisi BD
ORCID iD: 0000-0003-0492-8765

Uzm. Dr. Arzu TARAKÇI

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1245-3221

Uzm. Dr. Ayça EROĞLU HAKTANIR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0002-6174-0817

Uzm. Dr. Banu KATLAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Yoğun Bakım BD
ORCID iD: 0000-0002-0252-2174

Öğr. Gör. Barış SOYDAŞ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0002-9558-690X

Uzm. Dr. Batuhan BAŞPINAR

Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3143-2642

Uzm. Dr. Berat EBİK

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0012-2505

Uzm. Dr. Berk BAŞ

On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji B.D.
ORCID iD: 0000-0002-0652-2147

Uzm. Dr. Berna Bulut ÇAKMAK

Bursa Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2406-029X

Uzm. Dr. Berrin YALINBAŞ KAYA

Eskişehir Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1414-4115

Uzm. Dr. Bilal TOKA

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-8872-2125

Prof. Dr. Birkan BOZKURT

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel
Cerrahi AD – Grup Florence Nightingale Hastaneleri
Karaciğer Nakli ve Hepatobiliyer Cerrahi Kliniği
ORCID iD: 000-0001-6550-358X

Uzm. Dr. Buket GEDİK

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-8267-2614

Uzm. Dr. Çağdaş ERDOĞAN

Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5903-6559

Uzm. Dr. Çınar YILDIRIM

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-8316-8399

Uzm. Dr. Derya ARI

Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8024-781X

Arş. Gör. Dursun Burak ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cerrahi Onkoloji BD
ORCID iD: 0000-0002-3672-5738

Uzm. Dr. Elif AKTAN MUTLU

Bursa Şehir Hastanesi Psikiyatri Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0889-1421

Uzm. Dr. Elif BİNBOĞA

Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Yoğun Bakım ve Reanimasyon Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4068-2694

Uzm. Dr. Elif SAĞ

Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3069-2872

Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCER

Manisa Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0908-1949

Uzm. Dr. Emine UTLU ÖZEN

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve
Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Histoloji ve
Embriyoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7397-8769

Dr. Öğr. Üyesi Ender ANILIR

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel
Cerrahi AD – Grup Florence Nightingale Hastaneleri
Karaciğer Nakli ve Hepatobiliyer
Cerrahi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0024-1790

Uzm. Dr. Ersin SAYAR

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0993-4825

Uzm. Dr. Esmâ EROĞLU

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0181-6023

Dr. Öğr. Üyesi Esmâ KEPENEK KURT

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Mikrobiyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-0295-1745

Uzm. Dr. Esra POLAT

İstanbul Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0185-0344

Uzm. Dr. Fatih EREN

Ordu Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2667-8963

Uzm. Dr. Fatih KIVRAKOĞLU

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5388-794X

Uzm. Dr. Ferhat BACAŞIZ

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-9670-3290

Dr. Öğr. Gör. Filiz ARAZ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0003-0780-5680

Uzm. Dr. Funda PEPEDİL TANRIKULU

Adana Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1878-1872

Öğr. Gör. Dr. Ganime ÇOBAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Patoloji AD
ORCID iD: 0000 0002 5779 6797

Uzm. Dr. Gökçe KUNDAKÇI GELİR

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi İç
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1630-3914

Dr. Öğr. Üyesi Gülay AÇAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp
Fakültesi Anatomi AD
ORCID iD: 0000-0002-9524-5056

Uzm. Dr. Gülsemin ÇİÇEK

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Histoloji ve Embriyoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2399-6755

Uzm. Dr. Güven ARSLAN

Yozgat Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7074-0205

Dr. Öğr. Üyesi Güven GÜVENDİ

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-1858-162X

Dr. Öğr. Üyesi Hafize KIZILKAYA

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-4878-9958

Dr. Öğr. Üyesi Halil KOCAMAZ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Gastroenterolojisi BD
ORCID iD: 0000-0002-3366-1695

Dr. Öğr. Üyesi Halil Serdar ASLAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-5255-8618

Arş. Gör. Harun KÜÇÜK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0003-3957-1778

Dr. Öğr. Üyesi Hatice BULUT

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-9028-1605

Uzm. Dr. Hatice HAMARAT

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi İç
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8694-5686

Arş. Gör. Dr. Hayrettin DİZEN

Eskişehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi
Onkoloji BD
ORCID iD: 0000-0002-4031-2557

Uzm. Dr. Hülya TOSUN YILDIRIM

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4973-0982

Uzm. Dr. Döndü NERGİZ

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-8791-7713

Uzm. Dr. Hüseyin ALAKUŞ

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi
Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2650-7208

Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-6788-3459

Uzm. Dr. İmam BAKIR BATI

Bursa Acıbadem Hastanesi Karaciğer ve
Organ Nakli Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0066-1170

Dr. Öğr. Üyesi Kamil DOĞAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi Radyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-8558-6295

Uzm. Dr. Kuntay KAPLAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp
Merkezi Gastroenteroloji Cerrahisi BD
ORCID iD: 0000-0002-4446-9922

Arş. Gör. Dr. Kübra AKAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0003-4138-3194

Dr. Öğr. Üyesi Levent ELMAS

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Biyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-6865-6466

Uzm. Dr. Mahmut ÇORAPLI

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4223-7845

Uzm. Dr. Mehmet ALPUA

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0002-2359-007X

Uzm. Dr. Mehmet ÇAKA

Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel
Cerrahi Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7911-4606

Uzm. Dr. Mehmet Fatih ELVERİŞLİ

Ünye Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5103-4089

Uzm. Dr. Mehmet KÖROĞLU

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5620-792X

Uzm. Dr. Meltem GÜMÜŞ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Gastroenterolojisi BD
ORCID iD: 0000-0002-9257-6597

Uzm. Dr. Meryem KEÇELİ BAŞARAN

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8362-8618

Dr. Öğr. Üyesi Mesut AYDIN

Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0002-7411-1067

Uzm. Dr. Mesut GÜMÜŞSOY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0003-4338-1467

Uzm. Dr. Metin YALAZA

Ankara Şehir Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği,
Ankara Üniversitesi Fizyopatoloji BD
ORCID iD: 0000-0001-7104-7103

Uzm. Dr. Mevlüt KIYAK

Sancaktepe Eğitim ve Araştırma hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1672-5914

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Raşid AYKOTA

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel
Cerrahi AD
ORCID iD: 0000-0003-1862-6186

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ARSLAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji AD
ORCID iD: 0000-0001-5565-0770

Uzm. Dr. Murat DEVECİ

Yozgat Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8292-4343

Uzm. Dr. Murat GÜNER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Cerrahi
Onkoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3463-8550

Dr. Öğr. Üyesi Murat İSPIROĞLU

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0002-0655-7235

Uzm. Dr. Murat PEKGÖZ

Bursa Medikal Park Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 000-0002-1985-2567

Uzm. Dr. Mustafa AKAR

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5589-2849

Uzm. Dr. Mustafa AYDEMİR

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Endokrin ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5145-0920

Uzm. Dr. Mustafa DEVRAN AYBAR

Özel Medigold Sultan Hastanesi Radyoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5912-0291

Uzm. Dr. Mustafa Fevzi CELAYİR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9353-8261

Uzm. Dr. Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU

Denizli Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2616-0806

Uzm. Dr. Muzaffer Önder ÖNER

Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel
Cerrahi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7174-3800

Arş. Gör. Mücahit SEÇME

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Biyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-2084-760X

Dr. Öğr. Üyesi Nazım EKİN

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5302-8953

Uzm. Dr. Nurel İNAN AYDEMİR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Gastroenterolojisi BD
ORCID iD: 0000-0002-8614-4392

Dr. Öğr. Üyesi Oya FERAH

Şişli Florence Nightingale Hastanesi Yoğun Bakım
ve Reanimasyon Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5585-7368

Uzm. Dr. Özge ALKAN TALİ

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi İç
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3366-4845

Uzm. Dr. Özhan ALBAYRAK

Şırnak Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4672-6937

Dr. Öğr. Üyesi Özlem KOŞAR CAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum AD
ORCID iD: 0000-0001-7101-4838

Uzm. Dr. Pınar KOLUSARI

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi
ve Reanimasyon Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3081-9960

Uzm. Dr. Rahmi ASLAN

Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5365-1614

Uzm. Dr. Ramazan GÖZÜKÜÇÜK

Hisar Intercontinental Hospital - İstanbul
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-8205-4752

Uzm. Dr. Ruksan ÇOPUROĞLU

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-3693-7551

Uzm. Dr. Sabri GÜNCAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD
ORCID iD: 0000-0002-4677-9078

Öğr. Gör. Dr. Safiye KOÇULU DEMİR

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Grup Florence
Nightingale Hastaneleri Enfeksiyon Hastalıkları
Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4918-2258

Dr. Öğr. Üyesi Saime ÖZBEK ŞEBİN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-1738-4800

Uzm. Dr. Sait TAYFUN

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel
Cerrahi Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8841-7107

Uzm. Dr. Salih TOKMAK

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD
ORCID iD: 0000-0002-2727-5632

Arş. Gör. Sami BENLİ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi
Onkoloji BD
ORCID iD: 0000-0003-4086-4316

Dr. Öğr. Üyesi Seda Nida KARAKÜÇÜK

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi Radyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-3789-6571

Uzm. Dr. Sefa COŞGUN

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk
Psikiyatrisi Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2843-6554

Dr. Öğr. Üyesi Selman KESİCİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0003-4746-6986

Uzm. Dr. Semih SANDAL

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehi Hastanesi Çocuk
Gastroenterolojisi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0790-7399

Uzm. Dr. Sercan KİREMİTÇİ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0001-7901-1412

Uzm. Dr. Sevil ÖZER SARI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-8830-0371

Uzm. Dr. Sibel SARAÇOĞLU

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3192-4121

Uzm. Dr. Suna SELBUZ

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk
gastroenterolojisi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-0563-4112

Uzm. Dr. Suzan ŞAHİN

Kartal Dr Lütü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7124-3363

Dr. Öğr. Üyesi Şaban İNCECİK

Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-9755-5445

Uzm. Dr. Şenay YILDIRIM

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1457-7957

Uzm. Dr. Şencan ACAR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0001-8086-0956

Dr. Öğr. Üyesi Şirin KÜÇÜK

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-8552-2101

Uzm. Dr. Tuba ERÜRKER ÖZTÜRK

Denizli Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3682-5851

Uzm. Dr. Tuğba ERAT

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-2434-4134

Dr. Öğr. Üyesi Türkan GÜNEY

Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0003-3078-9893

Uzm. Dr. Ufuk ARSLAN

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-3050-167X

Uzm. Dr. Umut TÜYSÜZ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hepatobiliyer Cerrahi ve Karaciğer Nakli Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-8948-4050

Uzm. Dr. Nilüfer ÜLKÜ ŞAHİN

Bursa Şehir Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi
ve Hepatoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7600-6770

Uzm. Dr. Ümit KARAOĞULLARINDAN

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4309-7845

Uzm. Dr. Ümit ÖZDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Cerrahisi BD
ORCID iD: 0000-0001-5681-7421

Uzm. Dr. Ümmihan TOPAL

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Radyoloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-2316-2358

Dr. Öğr. Üyesi Vedat GENÇER

Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD
ORCID iD: 0000-0003-1459-2708

Uzm. Dr. Vedat KILIÇ

Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1011-8307

Dr. Öğr. Üyesi Volkan TEKİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Tıbbi Fizyoloji AD
ORCID iD: 0000-0001-6605-0367

Dr. Öğr. Üyesi Yakup ÜLGER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0003-2999-9308

Uzm. Dr. Yaren DİRİK

Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
ORCID iD: 0000-0003-4582-8672

Uzm. Dr. Yavuz ÇAĞIR

Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5676-9914

Dr. Öğr. Üyesi Yeliz Arman KARAKAYA

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Patoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-6669-9972

Uzm. Dr. Yonca YILMAZ ÜRÜN

Eskişehir Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-6686-0300

Uzm. Dr. Yusuf Murat BAĞ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp
Merkezi Gastroenteroloji Cerrahisi BD
ORCID iD: 0000-0002-0159-9356

Dr. Öğr. Üyesi Zafer GÖKKAYA

Şişli Florence Nightingale Hastanesi Yoğun Bakım
ve Reanimasyon Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7340-3842

Uzm. Dr. Zuhale YEŞİLBAĞ

Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-7210-1084

BÖLÜM 1

KARACİĞER ANATOMİSİ

Gülay AÇAR¹

GİRİŞ

Rejenerasyon yeteneği, dual (hepatik ve portal) kanlanma, hem ekzokrin hem endokrin salgı yapabilme özellikleri ile vücudumuzdaki en büyük organ olan karaciğer, hepatobiliyer sistemin işleyişi ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar.

Morfolojik ve cerrahi anatomisi birbirinden farklı olan karaciğerin vasküler yapısındaki varyasyonları, batin sağ üst kadrantındaki konumu, komşu olduğu organlar ve nörovasküler yapılar ile ilişkisine bağlı olarak hepatik rezeksiyon yöntemleri çeşitlenmiştir. Karaciğerin benzersiz rejenerasyon yeteneği ve kontrol edilebilir olması bu yöntemlerin sayısını ve başarı şansını artırmıştır. Özellikle karaciğerin vasküler iskeleti esas alınarak oluşturulan segmental anatomisine dayalı fonksiyonel sınıflandırma, gerek karaciğer transplantasyonu gerekse primer ve metastatik tümörlerinin cerrahi tedavisinde uygulanacak tekniklerin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KARACİĞERİN ANATOMİSİ

Vücudumuzun en büyük salgı bezi olan karaciğer, çocuklarda vücut ağırlığının 1/20'ini, eriş-

kinlerde ise 1/50'ini oluşturur. Batında diyafragmanın hemen altında sağ üst kadrantın tümü ve epigastrik bölgenin büyük bölümünde yerleşim gösteren karaciğerin sol ucu sol midklaviküler hatta uzanır. Ağırlığı 1200-1400 gr olan karaciğerin boyutları; genişliği 25-30 cm, yüksekliği 14-16 cm ve ön-arka uzunluğu 8-10 cm arasında değişmektedir. Damar desteğinden zengin, elastik ve kolay parçalanabilen gevrek bir dokuya sahip olduğu için rüptüre olma (yırtılma) riski dalaktan sonra en yüksek olan organımızdır (1,2,3).

Vücudun yapısına ve konumuna göre pozisyonu değişen karaciğer, özellikle solunum sırasında inspirasyonda 3 cm aşağı kayarken ekspirasyonda 3 cm yukarı çıkar. Karaciğerin vücut yüzeyindeki projeksiyonu kabaca; batin ön duvarının üst bölümünde sağda 5. kaburga seviyesinde sağ memenin 1 cm altı, solda 5. interkostal aralıkta sol memenin 2 cm altı ve sağ lateralde ön aksiller çizginin sağ kosta yayı ile kesişme noktası arasında kalan bir üçgen olarak tanımlanabilir. Biyopsi işlemi ve fizik muayenede palpasyon açısından oldukça önemli olan bu pozisyon, hepatomegali oluşturan patolojilere bağlı olarak değişebilir. Hepatomegalide karaciğerin sağ kosta yayını 1-2 cm geçmesi sonucu organın alt kenarı palpasyonda ele gelir (1,4).

¹ Dr. Öğr.Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, gulayzeynep73@gmail.com

KARACİĞERİN İNNERVASYONU

Parasempatik nervus (n.) vagus ve sempatik n. splanchnicus (torakal 9 ve lomber 1 segmentleri) vasıtasıyla gelen lifler çölyak pleksusu oluşturur. Buradan çıkan lifler hepatik pleksusu oluşturarak porta hepatisten giriş yaparlar. Damarların etrafında sadece sempatik lifler ilerlerken, safra kanallarında her iki sinir lifi de bulunur. Karaciğeri örten peritondan kaynaklanan ağrılar sağ n. phrenicus vasıtasıyla sağ omuzda hissedilirken, parankimal dokudan kaynaklanan ağrılar sempatik liflerle gelen sensitif liflerin 8.-11. torakal segmentlere ulaşması sonucu 10. interkostal sinirin dağılma alanı olan batın üst bölümünde algılanır (1,2,7).

SONUÇ

Karaciğerin segmental anatomik yapısı, vasküler ve biliyer oluşumlarında görülen varyasyonlar, benign ve malign hastalıkların tanısında ve hepatik rezeksiyon yöntemlerinin belirlenmesinde oldukça önemli yer tutar. Özellikle donör ve alıcı için hayati önem taşıyan hepatik transplantasyonda, cerrahi girişim öncesi bu anatomik varyasyonların radyolojik yöntemlerle tespit edilmesi hem intraoperatif hem de postoperatif komplikasyonların önlenmesinde major rol oynar.

KAYNAKLAR

- Arıncı, K., Elhan, A. (2006). *Anatomi*. (1. Cilt. 4. Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi.
- Ozan, H. (2014). *Ozan Anatomi*. (3. Baskı). Ankara: Klinisyen tıp kitabevleri.
- Floch, M. H. (2011). *Netter Gastroenteroloji*. (Cengiz Pata, Güldal İzbirak, Çev. Ed.), (662-684). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Skandalakis, J. E., Skandalakis, P. N., Skandalakis, L. J. (2010). *Cerrahi Anatomi ve Teknik*. (Yeşim Erbil, Rıdvan Seven, Ünal Değerli, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Townsend, C. M. (2018). *Sabiston Cerrahi-Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli*. (Mehmet Ali Gülçelik, H. Erhan Güven, Çev. Ed.), (1418-1477). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Cheng, E. Y., Zarrinpar, A., Geller, D. A. (2015). Liver. In F. Charles Brunicaardi (Ed.), *Schwartz's Principles of Surgery* (10th ed., pp. 1264-1269). New York: McGraw-Hill Education.
- Moore, K. L., Dalley, A. F. (2007). *Kliniğe Yönelik Anatomi*. (Kayıhan Şahinoğlu, Çev. Ed.), (263-272). İstanbul: Nobel tıp Kitabevleri.
- Kumon, M. Anatomical study of the caudate lobe with special reference to portal venous and biliary branches using corrosion liver casts and clinical application. *Liver Cancer*. 2017;6(2):161-170.
- Netter, F. H. (2000). *Atlas of Human Anatomy*. (2nd ed.). New York: The Guilford Press.
- Singh HR, Rabi S. Study of morphological variations of liver in human. *Translational Research in Anatomy*. 2019; 14:1-5.
- Singh M, Prasad N. The anatomy of Rouviere's sulcus as seen during laparoscopic cholecystectomy: A proposed classification. *J Minim Access Surg*. 2017; 13:89-95. doi: 10.4103/0972-9941.201731
- Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(5):351.
- Başak M, Akan D. Karaciğerin ve Safra Yollarının Radyolojik Anatomisi. *Trd Sem*. 2015; 3:336-48. doi:10.5152/trs.2015.314.
- Sureka B, Sharma N, Khera PS. Hepatic vein variations in 500 patients: surgical and radiological significance. *Br J Radiol*. 2019;92 (1102): 20190487. doi: 10.1259/bjr.20190487.
- Catalano OA, Singh AH, Uppot RN. Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery. *Radiographics*. 2008; 28:359-78.
- Carneiro C, Brito J, Bilreiro C. All about portal vein: a pictorial display to anatomy, variants and physiopathology. *Insights Imaging* 2019;10(1):38. doi: 10.1186/s13244-019-0716-8.
- Sureka B, Patidar Y, Bansal K. Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance. *Br J Radiol*. 2015;88(1055):20150326. doi: 10.1259/bjr.20150326.
- Anwar AS, Srikala J, Papalkar AS. Study of anatomical variations of hepatic vasculature using multidetector computed tomography angiography. *Surg Radiol Anat*. 2020; online ahead of print., doi: 10.1007/s00276-020-02532-5.
- Smits ML, Elschot M, Sze DY. Radioembolization dosimetry: The road ahead. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38:261-269.
- Choi JW, Kim TK, Kim KW. Anatomic variation in intrahepatic bile ducts: an analysis of intraoperative cholangiograms in 300 consecutive donors for living donor liver transplantation. *Korean J Radiol*. 2003; 4:85-90.

BÖLÜM 2

KARACİĞER HİSTOLOJİSİ VE EMBRYOLOJİSİ

Gülsemin ÇİÇEK¹
Emine UTLU ÖZEN²

GİRİŞ

Vücudun en büyük iç organı karaciğerdir ve en büyük glandüler bez yapısını içerir. Karaciğer; vücudun enerji kaynağının, hormonların, büyüme faktörlerinin ve safranin üretim merkezidir. Vücudun sistemin homeostazının sürdürülebilir olması için karaciğer merkezi bir role sahiptir. Karaciğerin işlevini ve önemini anlamak için histolojik özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Makroskobik olarak 4 lobdan oluşan karaciğer, *Glisson kapsülü* adı verilen tip 1 ve tip 3 kollajen lifler, kan damarları, duysal sinirler ve mast hücreleri içeren bağ dokusu tabakası ile kaplıdır.

KARACİĞERİN BİRİMLERİ-HEPATİK LOBÜL

Karaciğerin yapısal ve fonksiyonel yapıtaşısı birimi hepatik lobüldür. Hepatik lobül, fizyolojik ve histolojik kriterler dahilinde 3 farklı konseptte değerlendirilmiştir (1), (Şekil 1).

1. Klasik karaciğer lobülü: Ortasında *vena centralisin* bulunduğu, genellikle hegzagonal yapıda görülen poligonal şekilli karaciğerin yapısal birimidir. Kan sinusoidleri merkezi vende birleşir. Hegzagon yapısının köşesinde; portal venül,

hepatik arteriol ve safra kanalından oluşan **portal triad** yer alır. Hepatik lobülün sınırlarının belirlenmesinde portal triad rol oynar. Lenf damarları ve sinir lifleri de portal alanda yer almaktadır (2).

2. Portal Lobül: Birbirine sınırları olan 3 adet klasik lobülün vena sentralislerinin köşede olduğu üçgen şeklindeki alan portal lobül tanımıdır. Portal lobülün merkezindeki portal alana *Kiernan aralığı* adı verilir. Kanaliküllerden safrayı toplayan safra kanalı portal lobülün merkezinde yer alır. Bu lobülün belirlenmesinde safra salgılamış göz önüne alınmıştır.

3. Hepatik asinüs: Hepatik asinüs 3 zonda incelenir: *zon 1* (periportal zon) lobülün periferinde, *zon 2* (midzonal bölge) ve santral venin yanında yer alan *zon 3* (sentrilobular zon). Periportal zonda bulunan hepatositler lipid metabolizmasına daha fazla dahil olurken; perisantral bölgedeki hepatositler detoksifikasyona yatkındırlar. Glikoz metabolizmasında da farklı dağılımlar mevcuttur. Glukoneogenez daha çok periportal zondaki hepatositlerde gerçekleşirken; glikoliz daha çok perisantral alanda gerçekleşir. Oksijen ve besin açısından zon 1 daha zengin; zon 3 oksijenden fakirdir. Büyük safra yollarının tıkanmasından en son etkilenen ve dolaşım bozukluğunda ilk etkilenen zon, 3. zondur (3).

¹ Uzm. Dr., Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gulseminyuksel@gmail.com

² Uzm. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, emineutlu@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Van Haele M, Snoeck J, Roskams TJ. Human liver regeneration: an etiology dependent process. 2019;20(9):2332.
2. Sasse D, Spornitz UM, Maly IP. Liver architecture. 1992;46:8-.
3. Kietzmann TJ. Liver zonation in health and disease: hypoxia and hypoxia-inducible transcription factors as concert masters. 2019;20(9):2347.
4. Mak KM, Png CM. The Hepatic Central Vein: Structure, Fibrosis, and Role in Liver Biology. 2020;303(7):1747-67.
5. Mak KM. Glutamine Synthetase and Cytochrome P-450E1 Characterize Metabolic Zonation in Human Liver: Immunohistochemical Study. 2020;34(S1):1-.
6. Lefkowitz JH. Scheuer's liver biopsy interpretation E-Book: Elsevier Health Sciences; 2020.
7. So J, Kim A, Lee S-H, Shin DJ, Medicine M. Liver progenitor cell-driven liver regeneration. 2020;1-9.
8. Shafritz DA, Grompe MJ. Pathobiology. Liver Repopulation by Cell Transplantation and the Role of Stem Cells in Liver Biology. 2020:550-65.
9. Hu Z, Xia Y, Hong SG, Thomas E, Li DJ. Stem Cells and Liver Diseases. 2019;2019.
10. Cadamuro M, Fiorotto R, Strazzabosco MJ. Pathobiology. Cholangiocyte Biology and Pathobiology. 2020:391-407.
11. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. 2019;16(5):269-81.
12. Chen XM, O'hara SP, LaRusso NF. The immunobiology of cholangiocytes. 2008;86(6):497-505.
13. Carpino G, Morini S, Carotti S, Gaudio E. Hepatic Progenitor Cells and Biliary Tree Stem Cells. Liver Diseases: Springer; 2020. p. 29-35.
14. Gartner LP. BRS cell biology and histology: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
15. Cormack DH. Essential histology: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
16. Müsch A. The unique polarity phenotype of hepatocytes. Experimental cell research. 2014;328(2):276-83.
17. Slim CL, van IJendoorn SC, Lázaro-Díez F, Müsch A. The special case of hepatocytes: unique tissue architecture calls for a distinct mode of cell division. Bioarchitecture. 2014;4(2):47-52.
18. Nagy P, Thorgeirsson SS, Grisham JW. Organizational Principles of the Liver. The Liver: Biology and Pathobiology. 2020:1-13.
19. Cullen JM, Stalker MJ. Liver and biliary system. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2. 2016:258.
20. Qin L, Crawford JM. Anatomy and cellular functions of the liver. Zakim and Boyer's Hepatology: Elsevier; 2018. p. 2-19. e4.
21. Zhang S, Lin Y-H, Tarlow B, Zhu H. The origins and functions of hepatic polyploidy. Cell Cycle. 2019;18(12):1302-15.
22. Wang M-J, Chen F, Lau JT, Hu Y-P. Hepatocyte polyploidization and its association with pathophysiological processes. Cell death & disease. 2017;8(5):e2805-e.
23. E Johnson K. Histology and cell biology: williams & wilkins; 1991.
24. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology, 6th Edition: Lippincott; 1979.
25. Carotti S, Morini S, Carpino G, Gaudio E. Liver Histology. In: Radu-Ionita F, Pyrsopoulos NT, Jinga M, Tintoiu IC, Sun Z, Bontas E, editors. Liver Diseases: A Multidisciplinary Textbook. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 17-28.
26. Alton-Bonnet N, Lippincott-Schwartz J. The Golgi Apparatus. The Biogenesis of Cellular Organelles: Springer; 2005. p. 96-110.
27. Kierszenbaum AL, Tres L. Histology and Cell Biology: an introduction to pathology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
28. Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas: McGraw-Hill Education; 2018.
29. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology E-Book: With Correlated Histopathology: Elsevier Health Sciences; 2020.
30. Terlecky SR, Walton PA. The Biogenesis and Cell Biology of Peroxisomes in Human Health and Disease. The Biogenesis of Cellular Organelles: Springer; 2005. p. 164-75.
31. Prats C, Graham TE, Shearer J. The dynamic life of the glycogen granule. Journal of Biological Chemistry. 2018;293(19):7089-98.
32. Carr RM, Ahima RS. Pathophysiology of lipid droplet proteins in liver diseases. Experimental cell research. 2016;340(2):187-92.
33. Schott MB, Weller SG, Schulze RJ, Krueger EW, Drizyte-Miller K, Casey CA, et al. Lipid droplet size directs lipolysis and lipophagy catabolism in hepatocytes. Journal of Cell Biology. 2019;218(10):3320-35.
34. Takami T, Sakaida I. Iron regulation by hepatocytes and free radicals. Journal of clinical biochemistry and nutrition. 2011;48(2):103-6.
35. Chung K-W, Han N-I, Choi S-W, Ahn B-M, Yoon S-K, Nam S-W, et al. Increased microfilaments in hepatocytes and biliary ductular cells in cholestatic liver diseases. Journal of Korean medical science. 2002;17(6):795.
36. Reaven EP, Reaven GM. Evidence that microtubules play a permissive role in hepatocyte very low density lipoprotein secretion. The Journal of cell biology. 1980;84(1):28-39.
37. Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy: Springer Science & Business Media; 2006.

38. Young B, Woodford P, O'Dowd G. Wheater's Functional Histology E-Book: A Text and Colour Atlas: Elsevier Health Sciences; 2013.
39. Eroschenko VP, Di Fiore MS. DiFiore's atlas of histology with functional correlations: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
40. Sørensen KK, Simon-Santamaria J, McCuskey RS, Smedsrød B. Liver sinusoidal endothelial cells. *Comprehensive Physiology*. 2011;5(4):1751-74.
41. Braet F, Wisse EJCh. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. 2002;1(1):1.
42. Smedsrød B, De Bleser P, Braet F, Loviseti P, Vanderkerken K, Wisse E, et al. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. 1994;35(11):1509.
43. DeLeve LD, Maretti-Mira AC, editors. Liver sinusoidal endothelial cell: an update. *Seminars in liver disease*; 2017: NIH Public Access.
44. Xu G-F, Wang X-Y, Ge G-L, Li P-T, Jia X, Tian D-L, et al. Dynamic changes of capillarization and peri-sinusoid fibrosis in alcoholic liver diseases. 2004;10(2):238.
45. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2015;61(5):1740-6.
46. Bedossa P, Paradis VJTJoPAJotPSoGB, Ireland. Liver extracellular matrix in health and disease. 2003;200(4):504-15.
47. Çiçek G, Duman S, Aktan TMJE. Mesenchymal Stem Cell Signaling Pathway and Interaction Factors.9(3):120-9.
48. Natarajan V, Harris EN, Kidambi S. SECs (sinusoidal endothelial cells), liver microenvironment, and fibrosis. *BioMed research international*. 2017;2017.
49. Zhang J, Wieser A, Lin H, Li H, Hu M, Behrens IK, et al. Kupffer cell activation by different microbial lysates: Toll-like receptor-2 plays pivotal role on thromboxane A2 production in mice and humans. 2020.
50. Shetty S, Lalor PF, Adams DH. Liver sinusoidal endothelial cells—gatekeepers of hepatic immunity. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(9):555-67.
51. Perdiguero EG, Klapproth K, Schulz C, Busch K, Azzoni E, Crozet L, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature*. 2015;518(7540):547-51.
52. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(2):785-97.
53. Tasnim F, Xing J, Huang X, Mo S, Wei X, Tan M-H, et al. Generation of mature kupffer cells from human induced pluripotent stem cells. 2019;192:377-91.
54. Keirsse J, Van Damme H, Geeraerts X, Beschin A, Raes G, Van Ginderachter JA. The role of hepatic macrophages in liver metastasis. *Cellular Immunology*. 2018;330:202-15.
55. Li P, He K, Li J, Liu Z, Gong J. The role of Kupffer cells in hepatic diseases. *Molecular Immunology*. 2017;85:222-9.
56. Nguyen-Lefebvre AT, Horuzsko AJJoe, metabolism. Kupffer cell metabolism and function. 2015;1(1).
57. Ross MH, Pawlina W. *Histology: Lippincott Williams & Wilkins*; 2006.
58. Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(5):1902-10.
59. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(7):397.
60. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advanced drug delivery reviews*. 2017;121:27-42.
61. Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Comprehensive Physiology*. 2011;3(4):1473-92.
62. Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nature immunology*. 2013;14(10):996-1006.
63. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annual review of immunology*. 2009;27:147-63.
64. Wisse E, Luo D, Vermijlen D, Kanellopoulou C, de Zanger R, Braet F, editors. On the function of pit cells, the liver-specific natural killer cells. *Seminars in liver disease*; 1997: © 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc.
65. Nakatani K, Kaneda K, Seki S, Nakajima Y. Pit cells as liver-associated natural killer cells: morphology and function. *Medical Electron Microscopy*. 2004;37(1):29-36.
66. Peng H, Wisse E, Tian Z. Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity. *Cellular & molecular immunology*. 2016;13(3):328-36.
67. Sadler TW. *Langman's medical embryology: Lippincott Williams & Wilkins*; 2018.
68. Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. *Development*. 2015;142(12):2094-108.
69. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human-E-Book: Clinically Oriented Embryology: Elsevier Health Sciences*; 2018.
70. Dudek Ronald W. *Embryology BRS. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins*; 2009.
71. Rossi JM, Dunn NR, Hogan BL, Zaret KS. Distinct mesodermal signals, including BMPs from the septum transversum mesenchyme, are required in combination for hepatogenesis from the endoderm. *Genes & development*. 2001;15(15):1998-2009.
72. Samanci Tç, Gökçimen A. Moleküler Yönleriyle Karaciğer Gelişimi. *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi*. 2019;4(1):32-42.
73. Calmont A, Wandzioch E, Tremblay KD, Minowada G, Kaestner KH, Martin GR, et al. An FGF response pathway that mediates hepatic gene induction in embryonic endoderm cells. *Developmental cell*. 2006;11(3):339-48.
74. Goessling W, Stainier D. Endoderm specification and liver development. *Methods in Cell Biology*. 134: Elsevier; 2016. p. 463-83.

75. Lee CS, Friedman JR, Fulmer JT, Kaestner KH. The initiation of liver development is dependent on Foxa transcription factors. *Nature*. 2005;435(7044):944-7.
76. Margagliotti S, Clotman F, Pierreux CE, Lemoine P, Rousseau GG, Henriot P, et al. Role of metalloproteinases at the onset of liver development. *Development, growth & differentiation*. 2008;50(5):331-8.
77. Morini S, Carpino G, Carotti S, Gaudio E. *Anatomy and Embryology of the Liver*. Liver Diseases: Springer; 2020. p. 3-16.
78. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current biology* : CB. 2017;27(21):R1147-r51.
79. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's human embryology* E-book: Elsevier Health Sciences; 2014.
80. Ober EA, Lemaigre FP. Development of the liver: Insights into organ and tissue morphogenesis. *Journal of hepatology*. 2018;68(5):1049-62.
81. Enzan H, Hara H, Yamashita Y, Ohkita T, Yamane T. Fine structure of hepatic sinusoids and their development in human embryos and fetuses. *Pathology International*. 1983;33(3):447-66.
82. Eşrefoğlu M, Taşlıdere E, Çetin A. Karaciğer ve Pankreas Gelişimi. 2017.

BÖLÜM 3

KARACİĞER HASTALIKLARININ PATOLOJİSİ

Ruksan ÇOPUROĞLU¹
Buket GEDİK²

GİRİŞ

Karaciğer; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması yanı sıra safra üretim ve salınımı, ilaç detoksifikasyonu, depolama gibi sayısız fizyolojik fonksiyona sahip benzersiz bir organdır. Hemen tüm neoplastik hastalıklarda olduğu gibi karaciğer neoplazilerinin tanısında da patoloji altın standart olarak önemini korumaktadır. Ancak karaciğerin neoplastik olmayan hastalıklarının çoğunda ortak morfolojik bulgular görülebileceğinden, tanının klinik, biyokimyasal, serolojik ve radyolojik veriler ile desteklenmesi oldukça önem arz etmektedir.

Karaciğer patolojilerini doğru olarak değerlendirebilmek için hiç şüphesiz karaciğerin normal histolojisini iyi bilmek gerekmektedir. Karaciğerin en küçük işlevsel birimi olan lobül, merkezinde santral ven bulunan hegzagonal şekildedir. Hekzagonal yapının köşelerinde 6 adet portal trakt mevcuttur. Portal traktlar, fibrokonnektif doku içinde yer alan portal ven, hepatik arter ve safra duktusundan oluşur. Normal karaciğerde inflamatuvar hücreler genellikle bulunmazken, portal alanlarda az sayıda saçılmış halde lenfositlerin izlenebileceği akılda tutulmalıdır (1).

Karaciğer parankiminin çoğunluğunu oluşturan hepatositler, granüler eozinofilik sitoplazmalı, bir veya daha fazla nükleol bulunduran, santralde lokalize oval-yuvarlak nükleusa sahip poligonal hücrelerdir. Çok nadir olarak binükleasyonlar ve mitotik figürler izlenebilmektedir (2). Hepatositler tek sıra halinde ışınsal tarzda dizilim göstermekte olup endotel hücreleri ve Kupffer hücreleri ile döşeli sinüzoid kanallarla ayrılmışlardır.

Patologlar; ince iğne aspirasyonu, tru-cut/kor biyopsi, eksizyonel biyopsi, wedge rezeksiyon, parsiyel hepatektomi veya otopsi materyallerinden elde edilen karaciğer örneklerini, rutin hematoksilen-eozin boyasına ek olarak çeşitli özel histokimyasal ve immünohistokimyasal boyalar kullanarak değerlendirmekte, böylelikle tanı, takip ve tedavi planlamasında klinisyene yol göstermektedir.

KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zaman içinde, serolojik ve radyolojik yöntemlerin gelişmesi ile neoplastik olmayan karaciğer hastalıklarında biyopsinin gerekliliği azalmıştır

¹ Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ruksancopuroglu@hotmail.com

² Uzm. Dr., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, bgedik65@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Kanel G.C. Nonneoplastic Liver Disease. In: Pathology of Liver Diseases. 1st ed. 2017. p. 1–142.
2. Mills S.E., Greenson J.K. HJL et al. Nonneoplastic Liver Disease. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 6th ed. 2015. p. 4640–74.
3. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* 2003;39(2):239–44.
4. Kishanifarhahani Z, Ahadi M, Kazeminejad B, Mollasharif T, Afsharian MS, Sadeghi A, et al. Inter-observer variability in histomorphological evaluation of non-neoplastic liver biopsy tissue and impact of clinical information on final diagnosis in Shahid Beheshti university of medical sciences affiliated hospitals. *Iran J Pathol.* 2019;14(3):243–51.
5. Kumar V, AA AJ. Liver and Gallbladder. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2015. p. 821–81.
6. Krishna M. Patterns of necrosis in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2017;10(2):53–6.
7. Mannan R. YS. Liver & intrahepatic bile ducts nontumor Acute and chronic hepatitis Acute hepatitis-general [Internet]. www.pathologyoutlines.com. 2020. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/liveracutehepgeneral.html>
8. Goldblum J.R., Lamps L.W. MJKMJL. Liver:Non-Neoplastic Diseases. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. 2018. p. 726–62.
9. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431–5.
10. Scheuer PJ. Scoring of liver biopsies: are we doing it right? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(12):1142–3.
11. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1409–17.
12. French THE. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20(1):15–20.
13. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22(6):696–9.
14. Kayaçetin S, Erkinç G. Approach To Liver Biopsy Needle, Staging and Grading. *Turkish Med J [Internet].* 2015;7(2):169–78. Available from: <https://dx.doi.org/>
15. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol.* 1973;26(3):217–23.
16. Lee RG, Tsamandas AC, Demetris AJ. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Matched case-control study, pathological analysis, and pathogenetic hypothesis. *Hepatology.* 1997;26(6):1415–22.
17. Haque S, Chandra B, Gerber MA, Lok ASF. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: a clinicopathologic study. *Hum Pathol.* 1996;27(12):1277–81.
18. Park YN, Roncalli M. Large liver cell dysplasia: A controversial entity. *J Hepatol.* 2006;45(5):734–43.
19. Caredda F, Rossi E, Monforte A d'Arminio, Zampini L, Re T, Meroni B, et al. Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with δ agent: indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis.* 1985;151(5):925–8.
20. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JHJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant.* 2008;14(4):547–53.
21. Cau C. TTV: a new hepatitis virus? Transfusion-transmitted virus. *Minerva Med.* 1999;90(9):339.
22. Sehgal R. SEN virus infection--a new hepatitis virus: a review. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003;46(2):253–5.
23. Pessayre D, Larrey D. 8 Acute and chronic drug-induced hepatitis. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1988;2(2):385–422.
24. Zatloukal K, French SW, Stumptner C, et al. From Mallory to Mallory-Denk bodies: what, how and why? *Exp Cell Res.* 2007;313 (10):2033–2049
25. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 10th ed. 2020
26. Lalioti V, Sandoval I, Cassio D, Molecular pathology of Wilson disease 2010;53:1151–1153
27. Hanağası F, Hanağası HA. Wilson's Disease. *Turk J Neurol.* 2013; 19(4): 122–127
28. Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin Pathol.* 1980;73(1):12–24
29. Scott J, Gollan JL, Samourian S, Sherlock S. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1978;74(4):645–651
30. Feldmann G, Bignon J, Chahinian P, et al. Hepatocyte ultrastructural changes in alpha1-antitrypsin deficiency. *Gastroenterology.* 1974;67(6):1214–1224
31. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382(9904):1587–1599
32. Deshpande V. IgG4-related disease of the gastrointestinal tract: a 21st century chameleon. *Arch Pathol Lab med.* 2015; 139:742–749
33. Bateman AC, Deheragoda MG. IgG4-related systemic sclerosing disease-an emerging and under-diagnosed condition. *Histopathology.* 2009;55(4):373–383
34. Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, et al. IgG4 associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol.* 2009;22(10):1287–1295
35. Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, et al. Analysis of regulatory T cells and IgG4 positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol.* 2010;45(7):732–741
36. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2007;42(7):550–559
37. Kulaksız H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A. Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock. *Endoscopy.* 2008;40:214–218

BÖLÜM 4

KARACİĞERİN BENİGN KİTLELERİNİN PATOLOJİSİ

Ganime ÇOBAN¹

Yeliz ARMAN KARAKAYA²

GİRİŞ

Karaciğerin lezyonları benign, malign ve enfeksiyöz olabilir. Çeşitli görüntüleme teknikleri ile bu lezyonlar arasında ayırım yapılabilse de özellikle benign ve premalign lezyonlarda örtüşen bulgular olabileceğinden kesin tanı için histopatolojik verifikasyon değerlidir.

Safra kanal adenomu

Safra kanal adenomları 20-70 yaşları arasında görülen “peribiliar gland hamartomu” olarak da isimlendirilen benign lezyonlardır. Genellikle küçük boyutlarda olup çapları 1-20 mm arasında değişir. Çoğunlukla subkapsüler tek nodül olarak izlense de %10 oranında çok sayıda nodüller şeklinde görülebilir (1). Kapsülsüz, gri beyaz renkte görülür. Adenomlarda tubuller arasında çok az stroma mevcuttur ve tubuller sıkıca bir arada bulunur. Tubuller birbiriyle anastomoz yapmazlar, lümenleri açık değildir ve safra içermezler. Duktus tek sıra kübik epitel ile döşeli olup uniform görünümündedir. Berrak hücre değişikliği ve onkositik görünüm olabilir. Duktusu döşeyen epitelde atipi ve mitoz yoktur ve duktus kistik görünümde

değildir (2,3). İyi sınırlı olmasına rağmen nadiren arada sıkışan hepatositler nedeniyle infiltratif görünüm verebilir. Sirotik karaciğerde daha sık görülür. CK7, CK19, MUC6, MUC5AC, TFF2, D10, 1F6 ekspresyonu görülebilir (4).

Genellikle hepatik parankim hasarına sekonder gelişen benign lezyonlar olmasına rağmen intrahepatik kolanjiokarsinoma progresyon gösteren vakalar da mevcuttur (5). Ayrıca kronik karaciğer hasarı olmaksızın normal karaciğerde görülebilir ve metastaz ile karışabilir. Özellikle iğne biyopsilerinde kolanjiosellüler karsinom ve adenokarsinom metastazı ile karışabilir. Atipi, nükleol belirginliği, nekroz, mitoz içermemesi ile ayırım yapılabilir. İmmunhistokimyasal boyaların ayırında yeri yoktur. Sadece Ki-67 proliferasyon indeksinin düşük ya da negatif olması yol gösterici olabilir (6).

Biliyer adenofibrom

Biliyer adenofibrom, fibröz stroma içerisinde tubulokistik safra kanal proliferasyonundan oluşur. Ortalama 60 yaşlarında görülür. Genellikle soliter ve 1.7-16 cm çaplarındadır. Kapsülsüz, düzgün sınırlı, solid ve kistik alanlar bulunur

¹ Dr. Öğr. Görevlisi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, drgcoban@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, yelizkarakaya20@gmail.com

lastik lezyonların geniş bir kategorisini içerir. IMT'ye karaciğerde nadiren rastlanır. Karaciğer IMT'nin histopatolojik değerlendirmesinde, miksoid / vasküler paternin en sık gözlemlendiğini, bunu azalan sıklıkla, fibröz histiyositoma benzeri patern ve hiposelüler fibröz patern izlemektedir. Karaciğerin IMT'sinde, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ekspresyonu, bir ALK geninin yeniden düzenlenmesinin varlığı görülmektedir (Şekil 9). Karaciğer IMT tanısı baskın histopatolojik paternle bağlıdır ve hastalığın tedavisi hala tartışmalıdır (62).

KAYNAKLAR

- Hughes NR, Goodman ZD, Bhathal PS. An Immunohistochemical Profile of the So-called Bile Duct Adenoma Clues to Pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1312-1318.
- Aishima S, Tanaka Y, Kubo Y, Shirabe K, Maehara Y, Oda Y. Bile duct adenoma and von Meyenburg complex-like duct arising in hepatitis and cirrhosis: Pathogenesis and histological characteristics. *Pathology International* 2014; 64: 551-559
- Lee KB. Histopathology of a benign bile duct lesion in the liver: Morphologic mimicker or precursor of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Pathology* 2016;22:400-405.
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th Edition. Lyon, France, 2019
- Pinho AC, Melo RB, Oliveira M, Almeida M, Lopes J, Graca L, et al. Adenoma-carcinoma sequence in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Surg Case Rep* 2012;3:131-133.
- Allaire GS, Rabin L, Ishak KG, et al. Bile duct adenoma. A study of 152 cases. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:708-715
- Godambe A, Brunt EM, Fulling KH, Reza Kermanshahi T. Biliary adenofibroma with invasive carcinoma: case report and review of the literature. *Case Rep Pathol* 2016;2016:8068513
- Quigley B, Reid MD, Pehlivanoglu B, et al. Hepatobiliary mucinous cystic neoplasms with ovarian type stroma (so called "hepatobiliary cystadenoma/cystadenocarcinoma"): clinicopathologic analysis of 36 cases illustrates rarity of carcinomatous change. *Am J Surg Pathol*. 2018;42:95-102
- Alobaidi M, Shirkhoda A. Benign Focal Liver Lesions: Discrimination from Malignant Mimickers. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 2004; 33:239-253.
- Sage PB, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update *Journal of Hepatology* 2007; 46: 521-527
- Balabaud C, Al-Rabih WR, Chen, PJ, Evason K, Ferrell L, Hernandez-Prera JC, Huang SF, Longerich T, Park, YN et al. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma around the World Viewed through the Scope of the Immunopathological Classification. *Int J Hepatol*. 2013; 2013: 268625
- Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Nectoux J, Degott C, et al. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology*. 2003; 124: 651-659
- Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, Jeannot E, Lepreux S, Blanc J.F. et al. Clinical, morphological and molecular features defining so called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1211-1218
- Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, et al. Hepatocellular adenoma in glycogen storage disease type IV. *Arch Pathol Lab Me*. 1994;118:88-91
- Bioulac-Sage P, Sempoux C, Possenti L, Frulio N, Laumonier H, et al. Pathological Diagnosis of Hepatocellular Adenoma according to the Clinical Context. *Int J Hepatol*. 2013; 2013: 253261
- Hechtman JF, Raoufi M, Fiel I, et al., "Hepatocellular carcinoma arising in a pigmented telangiectatic adenoma with nuclear β -catenin and glutamine synthetase positivity: case report and review of the literature," *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 35, no. 6, pp. 927-932, 2011
- Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji B, Scoazec JY, Leteurtre E, Paradis V, et al. Immunohistochemical Markers on Needle Biopsies Are Helpful for the Diagnosis of Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma Subtypes. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1691-1699
- Zucman-Rossi J, Jeannot E, Tran Van Nhieu J, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*. 2006; 43: 515-524
- Courtois G, Morgan JG, Campbell LA, Fourel G, Crabtree GR. Interaction of a liver-specific nuclear factor with the fibrinogen and alpha 1-antitrypsin promoters. *Science* 1987; 238: 688-92.
- Sage PB, Sempoux C, Frulio N, Bail BL, Blance JF, Castaind C, et al. Snapshot summary of diagnosis and management of hepatocellular adenoma subtypes. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019; 43:12-19
- Shafizadeh N, Genrich G, Ferrell L, Kakar S. Hepatocellular adenomas in a large community population, 2000 to 2010: reclassification per current World Health Organization classification and results of long-term follow-up. *Human Pathology* 2014; 45: 976-983

22. Bioulac Sage P, Laumonier H, Laurent C, Blanc JF, Balaud C. Semin. Benign and Malignant Vascular Tumors of the Liver in Adults. *Liver Dis* 2008; 28: 302-314.
23. Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L et al., "The β -catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules," *Journal of Hepatology*, 2008; 49: 61-71
24. Kim GE, Thung SN, Tsui WM, et al. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features. *Liver Int.* 2006;26:334-338.
25. Keller AR, Hochholzer L and Castleman B: Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670-683
26. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, Ruth JR, Kurzrock R, Rhee FV, Krymskaya VP et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *The Lancet: Haematology*. 2016;3:e163-e175.
27. Ferry JA and Harris NL: Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma. WB. Saunders Company 1997;99-1042
28. Zhou Y, Chen F, Jiang W, Meng Q, Wang F. Hepatic epithelioid angiomyolipoma with an unusual pathologic appearance: expanding the morphologic spectrum. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6364-6369
29. Yan Z, Grenert JB, Joseph NM, Ren C, Chen X, Shafizadeh, Kakar S. Hepatic angiomyolipoma: mutation analysis and immunohistochemical pitfalls in diagnosis. *Histopathology* 2018; 73: 101-108.
30. Petrolla AA, Xin W, Hepatic Angiomyolipoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 1679-1682
31. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1558-1575
32. Shovlin C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Reviews.* 2010; 24: 203-219
33. Tsui WM, Colombari R, Portmann BC, et al. Hepatic angiomyolipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:34-38
34. Gill RM, Buelow B, Mather C, Joseph NM, Alves V, Brunt E, et al. Hepatic small vessel neoplasm, a rare infiltrative vascular neoplasm of uncertain malignant potential. *Hum Pathol* 2016; 54: 143-151
35. Lerut J, Iesari S. Vascular tumours of the liver: a particular story. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:62.
36. Joseph NM, Brunt EM, Marginean C, et al. Frequent GNAQ and GNA14 Mutations in Hepatic Small Vessel Neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2018;42:1201-7
37. Goel G, Rao S, Khurana N, Sarda AK. Solitary Necrotic Nodule of Liver (SNNL): A Report of Two Cases. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(3):115-116. doi:10.7860/JCDDR/2014/5603.4127
38. Tsui WMS, Yuen RWS, Chow LTC, Tse CCH. Solitary necrotic nodule of the liver: parasitic origin? *J Clin Pathol.* 1992;45:975-78.
39. Choi CS, Cho EY, Jeong JS, Im CJ, Yang BJ, Kim HC. Spontaneous regression of a solitary necrotic nodule of the liver. *Hepatol Int.* 2010;4:649-52.]
40. Patti R, Cabibi D, Sparacello M, Vita GD, Montalto G. Solitary necrotic nodule of the liver: differential pathological findings express a different histogenesis. *Case Rep Gastroenterol.* 2008;2:149-54.
41. Iwase K, Higaki J, Yoon HE, et al. Solitary necrotic nodule of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9(1):120-124. doi:10.1007/s005340200014
42. Tokunaga O, Watanabe T, Morimatsu M. Pseudolymphoma of the stomach. A clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1987;59:1320-1327.
43. Inoue M, Tanemura M, Yuba T, et al. A case of hepatic pseudolymphoma in a patient with primary biliary cirrhosis. *Clin Case Rep.* 2019;7(10):1863-1869. Published 2019 Aug 20. doi:10.1002/ccr3.2378
44. Zen Y, Fujii T, Nakanuma Y. Hepatic pseudolymphoma: a clinicopathological study of five cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2010;23(2):244-250. doi:10.1038/modpathol.2009.165
45. POTH EJ, DeLOACH AW. Pseudocyst of the liver; report of a case. *Arch Surg.* 1949;59(4):925-927. doi:10.1001/archsurg.1949.01240040934014
46. Mofredj A, Cadranet JF, Dautreux M, Kazerouni F, Hadj- Nacer K, Deplais P et al. Pancreatic pseudocyst located in the liver: a case report and literature review. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:81-3.
47. Epstein BM, Conidaris C. Pseudocysts involving the left lobe of the liver: CT demonstration. *Br J Radiol.* 1982;55:928-30.
48. Okuda K, Sugita S, Tsukada E, Sakuma Y, Ohkubo K. Pancreatic pseudocyst in the left hepatic lobe: a report of two cases. *Hepatol.* 1991;13:359-63.
49. Siegelman SS, Copeland BE, Saba GP, Cameron JL, Sanders RC, Zerhouni EA. CT of fluid collections associated with pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;134:1121-32.
50. Bhasin DK, Rana SS, Chandail VS, Nanda M, Nadkarni N, Sinha SK, et al. An intra-hepatic pancreatic pseudocyst successfully treated endoscopic transpapillary drainage alone. *JOP.* 2005;6:593-7.
51. Ancel D, Lefebvre M, Peyrin-Biroulet L, Chone L, Sido A, Regent D, et al. Pancreatic pseudocysts of the right hepatic lobe during acute biliary pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:743-5.
52. Tomar S, Ghasi RG, Agarwal J. Multiple intrahepatic pancreatic pseudocyst (MIHPPs): an overlooked and misdiagnosed entity. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12(3):263-266.
53. Jharap B, van Asseldonk DP, de Boer NK, et al. Diagnosing Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver

- Is Thwarted by Low Interobserver Agreement. *PLoS One*. 2015;10(6):e0120299. Published 2015 Jun 8. doi:10.1371/journal.pone.0120299
54. Xiang H, Han J, Ridley WE, Ridley LJ. Liver atoll sign: Nodular regenerative hyperplasia. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018;62 Suppl 1:88. doi:10.1111/1754-9485.35_12784
 55. Kubota K., Nakanuma Y., Kondo F, Hachiya H., Miyazaki M., Nagino M. Clinicopathological features and prognosis of mucin-producing bile duct tumor and mucinous cystic tumor of the liver: a multi-institutional study by the Japan Biliary Association. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci*. 2014;21(March):176–185.
 56. Nakanuma Y.C.M.-P., Franceschi S., Gores G., Paradis V., Sripa B. 4th ed. WHO; Lyon: 2010. WHO Classification of Tumours of the Digestive System.
 57. Obara S, Nomi T, Yamato I, et al. Laparoscopic resection of a hepatic mucinous cystic neoplasm: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2016;24:18-21. doi:10.1016/j.ijscr.2016.04.036
 58. Apellaniz-Ruiz M, Segni M, Kettwig M, et al. Mesenchymal Hamartoma of the Liver and DICER1 Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1834-1842. doi:10.1056/NEJMoa1812169
 59. Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: the clinical features and surgical outcome of 25 cases. *J Surg Oncol*. 2008;97(6):508-512. doi:10.1002/jso.20994
 60. Schlitter, A., Jang, K., Klöppel, G. et al. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the bile ducts: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 20 cases. *Mod Pathol* **28**, 1249–1264 (2015). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.61>
 61. Nitta T, Nakanuma Y, Sato Y, Hirano S, Pairojkul C. Pathological characteristics of intraductal polypoid neoplasms of bile ducts in Thailand. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8284-8290. Published 2015 Jul 1.
 62. Elpek GÖ. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Liver: A Diagnostic Challenge. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(1):53-57. doi:10.14218/JCTH.2013.00023

BÖLÜM 5

KARACİĞER PREKÜRSÖR LEZYONLARININ VE MALİGN TÜMÖRLERİNİN PATOLOJİSİ

Döndü NERGİZ¹

Hülya TOSUN YILDIRIM²

GİRİŞ

Karaciğerin primer malign tümörleri, farklı histolojik özelliklere ve kötü prognoza sahip heterojen tümörlerden oluşmaktadır. Hepatosellüler karsinomlar en sık görülen primer karaciğer tümörüdür, ikinci sıklıkta kolanjiokarsinomlar görülür (1,2).

HEPATOSELÜLER PREKÜRSÖR LEZYONLAR VE MALİGN TÜMÖRLER

PREKÜRSÖR LEZYONLAR

Displastik Hepatosit Odakları

Displastik hepatosit odakları, çevresindeki hepatositlerden farklı sitolojik özellikler gösteren 1 mm'den küçük ve genellikle sirotik karaciğerde tesadüfen saptanan mikroskopik hepatosit kümeleridir (3,4). Displastik odaklar; küçük hücre değişikliği, büyük hücre değişikliği ve demir içermeyen odak olarak üç alt gruba ayrılır (4).

Büyük hücre değişikliği; multinükleasyon, hiperkromazi, nükleer kontür düzensizliği, nükleer irileşme, sitoplazmik genişleme ve nükleer pleomorfizm gibi çeşitli sitolojik değişiklikler gösteren hepatosit kümeleri ile karakterizedir. Küçük hücre değişikliğinin aksine, büyük hücre değişikliğinde genellikle nükleus/sitoplazma (N/S) oranı korunur (4,5) (Şekil 1A).

Küçük hücre değişikliği hepatositlerde en sık görülen sitolojik değişikliktir (3). Bu hücrelerde boyut azalır ve N/S oranı artar. Sitoplazma bazofiliktir. Hafif pleomorfizm ve hiperkromazi küçük büyütmede nükleer kalabalıklaşma ve artmış hücre yoğunluğu hissi verir (3,4) (Şekil 1B).

Demir depo hastalıklarında demir içermeyen odaklar prekürsör lezyon olarak kabul edilir (4).

Küçük hücre değişikliği telomer kısalması ve tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu (p21 kontrol noktası gibi) gibi kromozomal anormalliklerle ilişkilidir. Bu moleküler ve kromozomal değişiklikler, küçük hücre değişikliğinin hepatoselüler karsinomun (HCC) doğrudan öncülü olduğunu destekler (4,5).

Büyük hücre değişikliği yaygın olarak ilerlemiş fibrozisli kronik hepatit B'de görülür, ancak sirozda ve daha nadiren de kronik karaciğer hastalığı olan siroz izlenmeyen karaciğerlerde de görülebilir (5). Büyük hücre değişikliği, değişken moleküler bulgular gösterir ve premalign olup

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drdnergiz@gmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drhulyatosun@gmail.com

sarkom, leiomyosarkom ve andiferansiye pleomorfik sarkom da çok nadir saptanabilir (5).

Çocuk ve genç erişkinlerde nadiren karaciğerden gelişen primer germ hücreli tümörler saptanabilir. Bunlar sıklıkla teratom veya yolk sak tümörüdür (4).

Lenfomalar çok nadiren primer karaciğer kaynaklı olabilir. En sık görülen primer B hücreli lenfomalar, Diffüz Büyük B Hücreli lenfoma (yaklaşık %75) ve Marjinal Zon lenfomadır (yaklaşık %20). Burkitt lenfomalar da çok nadiren bildirilmiştir (5).

METASTATİK TÜMÖRLER

Karaciğere tümör metastazı, diğer organlardan daha yaygındır. Metastatik tümörleri primer karaciğer tümörlerinden ayırt etmek prognoz ve tedavi için önemlidir. Karaciğere en sık metastaz yapan tümörler karsinomlar ve melanomlardır. Lenfomalar ve sarkomlar daha az sıklıkla karaciğere metastaz yapar. Karsinom grubu içinde karaciğere en sık kolon adenokarsinomları metastaz yapar. Meme, akciğer, mide ve pankreas karsinomları sık metastaz yapan diğer tümörlerdir. Çoğu hastada, karaciğer metastazı ileri evre hastalığı gösterir (4,5).

SONUÇ

Karaciğerin primer malign tümörleri dünya çapında çok yaygın olan ve insidansı giderek artan tümörlerdir. En sık tipi hepatoselüler karsinomlardır ve ikinci sıklıkta intrahepatik kolanjiokarsinomlar saptanır.

Karaciğerin malign tümör gelişiminde, çeşitli prekürsör lezyonlar, en yaygın olarak hepatit B ve hepatit C virüslerinin rol aldığı kronik viral hepatitler ve çeşitli risk faktörleri rol alır.

Agresif gidişli ve çok kötü prognozlu tümörlerdir fakat erken tanı ve tedavi sağ kalım süresini arttırır. Karaciğerdeki bir tümörü değerlendirirken, metastazların, özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olmayan hastalarda karaciğer kaynaklı malignitelerden çok daha fazla olduğunu hatırlamak önemlidir. Tanı koymak ve metastatik tü-

mörlerden ayırt etmek için, morfolojik bulgular ve yardımcı test sonuçları yanı sıra klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirme önerilir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA Cancer J Clin. 2018; 68:394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Goodman ZD. Neoplasms of the liver. Mod Pathol. 2007; 20:49-60. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800682
3. Jiang K, Al-Diffhala S, Centeno BA. Primary Liver Cancers-Part 1: Histopathology, Differential Diagnoses, and Risk Stratification. Cancer Control. 2018; 25:1073274817744625. doi:10.1177/1073274817744625
4. Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts (2019) V. Paradis, M.Fukuyama, Y.N. Park, P.Schirmacher (Eds.) In WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours Part 1 (5nd ed., pp. 215-264). Lyon (France): International Agency for Research on Cancer.
5. Mounajjed T., Chandan V.S., Torbenson M.S. (2015) Surgical Pathology of Liver Tumors. (First Edition). Switzerland: Springer International Publishing.
6. Ferrel L.D. (2014). Benign and Malignant Tumors of the Liver. R.D. Odze, J.R. Goldblum. (Eds.), In Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. (3rd ed., pp. 1539-1572). China: Elsevier, Saunders.
7. Ferrell L.D., Kakar S., Terracciano L.M., Wee A. (2018). Tumours and Tumour-like Lesions of the Liver. A.D. Burt, L.D. Ferrell, S.G. Hübscher (Eds.) In MacSween's Pathology of the Liver. (7th ed., pp. 780-879) China: Elsevier.
8. Suriawinata A.A, Thung S.N. (2011). Liver Pathology An Atlas and Concise Guide. (First Edition). USA: Demos Medical.
9. Moreira R.K., Washington K. (2011). Liver Neoplasms. C. Iacobuzio-Donahue, E. Montgomery (Ed.), In Gastrointestinal And Liver Pathology. (2nd Ed., pp. 626-677). China: Elsevier, Saunders.
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histo-pathology. 2020;76: 182-188. doi:10.1111/his.13975
11. López-Terrada DH. Hepatoblastoma. Diagnostic Histo-pathol. 2014;20:67-75.
12. Fragulidis GP, Pantiora EV, Kontis EA, et al. Biliary Mucinous Cystic Neoplasm of the Liver with Ovarian Stroma and Elevated Serum and Cystic Fluid Cancer Antigen 19-9 Levels. Cureus. 2017;9:e1863. doi:10.7759/cureus.1863
13. Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. HepatoBiliary Surg Nutr. 2017;6:22-34.
14. Buettner S, Van Vugt JL, IJzermans JN, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. Onco Targets Ther. 2017;10:1131-1142. doi:10.2147/OTT.S93629

BÖLÜM 6

KARACİĞERİN HÜCRESEL HASARI VE FİBROZİS

Yeliz ARMAN KARAKAYA¹

Şirin KÜÇÜK²

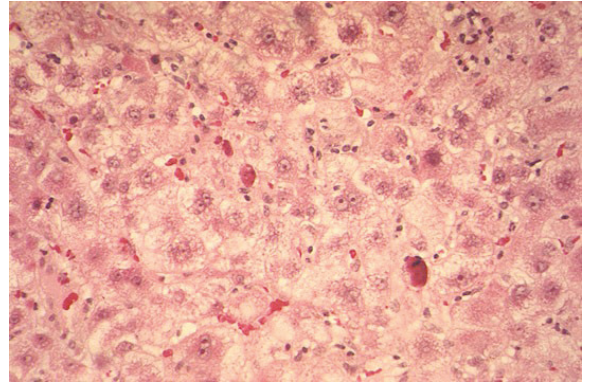
Harun KÜÇÜK³

KARACİĞERİN HÜCRESEL HASARI VE PATOLOJİ

Karaciğerin Hücresel Hasarı

Karaciğer hasarı genellikle aşırı alkol tüketimiyle ilişkilendirilirken, karaciğer hasarının alkol metabolizmasını nasıl etkilediği ve içme tercihi belirsizliğini koruyor (1). Çalışmalar, alkol dehidrojenaz 1 (ADH1) ve asetaldehit dehidrojenaz 2 (ALDH2) enzimlerinin katalitik etkileri ve ekspresyonunun, genetik faktörlerin yanı sıra (örneğin, gen polimorfizmi, mutasyon, alelik varyasyon vb.) çevre koşullarından da (örneğin, toksik maddeler, alkol, uyuşturucu, enfeksiyonlar, beslenme, fiziksel tehlikeler, tümör dönüşümü gibi) etkilendiğini göstermektedir (1). Hücresel hasarı gösteren bazı morfolojik bulgular mevcuttur.

Asidofil body: Ölü hepatositin büzüşmüş, eozinofilik yuvarlak stoplazmalı, nükleusu farklı boyutlarda, genellikle inflamasyonun eşlik etmediği fokal nekroz türüdür (Şekil 1). Tek hücre ölümü şeklinde olup, Councilman bady, apoptotik hücre olarak da adlandırılır. Non-spesifik hepatoselüler hasarı ifade eder (2). Apoptotik cisimler, CMV hepatit ve hepatit B ve C gibi viral hepatitte, özellikle akut hepatit C'de veya karaciğer transplantasyonundan sonra tekrarlayan hepatit C'nin erken fazında yaygın olarak görülür. Daha önceki birkaç insan ve hayvan çalışması, apoptozun non-alkolik steohepatit (NASH)'de karaciğer hasarına karşı çok önemli bir yanıt olduğunu göstermiştir (3).



Şekil 1. Asidofil body, eozinofilik stoplazmalı, piknotik nükleuslu, tek tek dağılmış hücreler, H-E (2)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, yelizkarakaya20@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ata2012irin53@yahoo.com

³ Gastroenteroloji Yandal Araştırma Görevlisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1harunkucuk@gmail.com

(30,49). Bu aynı zamanda kronik karaciğer hastalığından hepatoselüler karsinom gelişme riskinde de bir düşüş anlamına gelmektedir. Dahası, mevcut kanıtlar esas olarak fibrozisin regresyonunu teşvik etmek için tetikleyici faktörlerin kaldırılmasına odaklanırken (örneğin, kronik hepatit için anti-viraller, alkolsüz karaciğer hastalığı için bariatrik cerrahi, hemokromatoz için veneseksiyon ve Wilson hastalığı için bakır şelasyonu, vb.) adjuvan anti-fibrotik tedavilerin fibrozis regresyonunu desteklemedeki rolü konusunda hala araştırmalar yapılmaktadır (30,32,40,45,49).

Karaciğer fibrozisi / sirozunun klinik davranışlar ve histolojik ipuçlarıyla yansıtılan heterojen bir hastalık olduğu göz önüne alındığında, spesifik hastalarda fibrozisi ve fibrozis regresyonu olasılığını tahmin etmek için klinikopatolojik parametrelerin tanımlanması ve validasyonu için daha fazla araştırma gerekecektir. Histolojik değerlendirme söz konusu olduğunda, ileride regresyon özelliklerini kronik karaciğer hastalıklarının evreleme sistemine dahil etme çabaları beklenmektedir (30).

KAYNAKLAR

- Ren T, Mackowiak B, Lin Y, Gao Y, Niu J, Gao B. Hepatic injury and inflammation alter ethanol metabolism and drinking behavior. *Food Chem Toxicol.* 2020;136:111070. doi:10.1016/j.fct.2019.111070
- Arora K. Patterns of injury. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverpatternshepaticinjury.html>. Accessed August 23rd, 2020.
- Yeh MM, Belt P, Brunt EM, et al. Acidophil bodies in nonalcoholic steatohepatitis. *Hum Pathol.* 2016;52:28-37. doi:10.1016/j.humpath.2016.01.001
- Gupta L, Gupta SD, Bhatnagar V. Extrahepatic biliary atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2012;17(4):147-152. doi:10.4103/0971-9261.102326
- Kakar S, Batts KP, Poterucha JJ, Burgart LJ. Histologic changes mimicking biliary disease in liver biopsies with venous outflow impairment. *Mod Pathol.* 2004;17(7):874-878. doi:10.1038/modpathol.3800073
- Chen TJ, Liaw YF. The prognostic significance of bridging hepatic necrosis in chronic type B hepatitis: a histopathologic study. *Liver.* 1988;8(1):10-16. doi:10.1111/j.1600-0676.1988.tb00960.x
- Spitz RD, Keren DF, Boitnott JK, Maddrey WC. Bridging hepatic necrosis. Etiology and prognosis. *Am J Dig Dis.* 1978;23(12):1076-1078. doi:10.1007/BF01072881
- Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, Dellelis R, Kaplan MM. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:664-668. [PubMed] [Google Scholar]
- Te HS, Koukoulis G, Ganger DR. Autoimmune hepatitis: a histological variant associated with prominent centrilobular necrosis. *Gut* 1997; 41:269-271. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Aizawa Y, Abe H, Sugita T, et al. Centrilobular zonal necrosis as a hallmark of a distinctive subtype of autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(4):391-397. doi:10.1097/MEG.0000000000000545
- Estradas J, Pascual-Ramos V, Martínez B, Uribe M, Torre A. Autoimmune hepatitis with giant-cell transformation. *Ann Hepatol.* 2009;8(1):68-70.
- Hayashi H, Narita R, Hiura M, et al. A case of adult autoimmune hepatitis with histological features of giant cell hepatitis. *Intern Med.* 2011;50(4):315-319. doi:10.2169/internalmedicine.50.4063
- Zhu YF, Wang J, Fang JZ, Yang Q, Lv FF. Interface Hepatitis over Grade 2 May Differentiate Chronic Inflammation Associated with CHB from NAFLD in the Early Stage. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:3584568. Published 2020 Apr 20. doi:10.1155/2020/3584568
- Ikeda H, Sasaki M, Sato Y, et al. Large cell change of hepatocytes in chronic viral hepatitis represents a senescent-related lesion. *Hum Pathol.* 2009;40(12):1774-1782. doi:10.1016/j.humpath.2009.06.009
- Park YN, Roncalli M. Large liver cell dysplasia: a controversial entity. *J Hepatol.* 2006;45(5):734-743. doi:10.1016/j.jhep.2006.08.002
- Finkle HI. Hepatic mitochondrial toxicity from nucleoside analog therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(3):189. doi:10.1043/0003-9985(1999)123<0189:HMTFNA>2.0.CO;2
- <https://webpath.med.utah.edu/LIVEHTML/LIVER015.html>
- Finkle HI. Hepatic mitochondrial toxicity from nucleoside analog therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(3):189. doi:10.1043/0003-9985(1999)123<0189:HMTFNA>2.0.CO;2
- Brunt E. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol* 20, S40-S48 (2007).
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatolgy.* 2005;42:641-649. [PubMed] [Google Scholar]
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2467-2474. [PubMed] [Google Scholar]

22. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313–1321. [PubMed] [Google Scholar]
23. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15539–15548. doi:10.3748/wjg.v20.i42.15539
24. Chang O, Yano Y, Masuzawa A, Fukushima N, Teramura K, Hayashi Y. The cytological characteristics of small cell change of dysplasia in small hepatic nodules. *Oncol Rep*. 2010;23(5):1229–1232. doi:10.3892/or_00000754
25. Boyd A, Cain O, Chauhan A, et al. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterology*. 2019; 0:1–8.
26. Çelikel ÇA. Histopathologic diagnosis of chronic viral hepatitis. *Marmara Medical Journal*. 2016; 29 (Special issue 1): 18–28.
27. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Recent advances in understanding liver fibrosis: bridging basic science and individualized treatment concepts [version 1; referees: 1 approved]. *F1000Research*. 2018; 27:1–17.
28. Caballería L, Pera G, Arteaga I, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16:1138–1145.
29. Castro PCS, Alberton HCP, Pedrosa MLA, et al. Evaluation of progression of hepatic fibrosis in a group of patients with non-alcoholic fatty liver disease accompanied for 10 years. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(3):256–260.
30. Lo RC, Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clinical and Molecular Hepatology* 2017;23:302–307.
31. Ebrahimi H, Naderian M, Sohrabpour AA. New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis; A Review Article. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2016;8(3):166–178.
32. Güllüoğlu MG, Özlük Y, Öztürk AS, et al. Viral hepatitlerin histolojik skorlamasında gözlemciler arası uyum. *The Turkish Journal of Pathology*. 2005;21(1-2):3–7.
33. Wang W, Li J, Pan R, et al. Association of the Laennec staging system with degree of cirrhosis, clinical stage and liver function. *Hepatol Int*. 2015;9:621–626
34. López-Sánchez GN, Domínguez-Pérez M, Uribe M, et al. The fibrogenic process and the unleashing of acute-on-chronic liver failure. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2020;26:7–15
35. Biswas S, Sachin Sharma. Hepatic fibrosis and its regression: the pursuit of treatment. *J Liver Res Disord Ther*. 2016;2(2):36–39.
36. Cordero-Espinoza L, Huch M. The balancing act of the liver: tissue regeneration versus fibrosis. *J Clin Invest*. 2018;128(1):85–96.
37. Sario AD, Felicangeli G, Bendia E, et al. A. Diagnosis of liver fibrosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2004; 8: 11–18.
38. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(6): 85–91.
39. Li L, Hu Z, Li W, et al. Establishment of a Standardized Liver Fibrosis Model with Different Pathological Stages in Rats. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012;1–6.
40. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020; 9, 875–918.
41. Nathwani R, Mullish BH, Kockerling D, et al. A Review of Liver Fibrosis and Emerging Therapies. *EMJ*. 2019; ;4[4]:105–116.
42. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1611–1625.
43. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(2):209–218.
44. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2011. 6:425–56.
45. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, et al. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *Journal of Hepatology*. 2015;62:15–24.
46. Altamirano-Barrera A, Barranco-Fragoso B, Méndez-Sánchez N. Management Strategies for Liver Fibrosis. *Annals of Hepatology*. 2017; 16 (1): 48–56.
47. Chen Q, You X, Yang W, et al. Survival of endogenous hepatic stem/progenitor cells in liver tissues during liver cirrhosis. *Life Sciences*. 2020;241:1–11.
48. Paish HL, Reed LH, Brown H, et al. A Bioreactor Technology for Modeling Fibrosis in Human and Rodent Precision-Cut Liver Slices. *Hepatology*. 2019;70(4):1377–1390.
49. Torbenson M. (2016). Karaciğer Zedelenme Paternleri. Barbet FY(Ed.), Karaciğer Biyopsilerinin Yorumlanması içinde (s. 41–56). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
50. Arjmand A, Tsipouras MG, Tzallas AT, et al. Quantification of Liver Fibrosis—A Comparative Study. *Appl. Sci*. 2020;10:447–481.
51. Kayaçetin S, Erkılnç G. Approach to liver biopsy needle staging and grading. *Journal Agent*. 2015; 7(2): 169–178.
52. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2007;47:598–607.

BÖLÜM 7

KARACİĞER FİZYOLOJİSİ VE HÜCRESEL FONKSİYONLARI

Güven GÜVENDİ¹

Saime ÖZBEK ŞEBİN²

GİRİŞ

İnsan vücudunda deriden sonra en büyük organ olan karaciğer, yaklaşık 1200-1500 gr ağırlığında olup sağlıklı bir yetişkinde vücut ağırlığının %2 ile %5'ini oluşturur (1). Kanlanması %20'sini oksijenden zengin hepatik arterden, %80'ini mide, ince bağırsak, kolon pankreas ve dalaktan köken alan, besinlerden zengin portal venden alır. Portal sistemden gelen karbonhidrat, yağ, protein ve vitamin gibi vücut için önemli moleküllerin metabolizmasında ana rol oynar (2).

Karaciğer, çok sayıda fizyolojik süreç için kritik bir merkezdir. Bunlar arasında makro besin metabolizması, kan hacmi regülasyonu, patojenlere karşı savunmada immun sisteme desteklemek ve inflamasyonda akut faz yanıtını tetiklemek, albümin, taşıyıcı proteinler, koagülasyon faktörleri gibi moleküllerin sentezi, büyüme sinyal yollarının endokrin kontrolü, lipid ve kolesterol homeostazı ve mevcut birçok ilaç dahil olmak üzere kseno ve endobiyotiklerin detoksifiye edilmesi ve safraya salınması yer alır (3-8).

Karaciğerdeki hücrelerin üçte ikisini yapan hepatositlerdir. Geri kalan hücre tipleri Kupffer hücreleri (retikuloendotelial sistem hücreleri),

stellat (İto veya yağ depolama) hücreleri, endotelial hücreler ve kan damarları, safra kanalları hücreleri ve destekleyici yapılardır (3).

KARACİĞERİN METABOLİK GÖREVLERİ

Kan Depolama Görevi

Hepatik venlerde ve sinüslerdekiyle birlikte sağlıklı bir erişkindeki karaciğer kan hacmi yaklaşık olarak 450 mililitredir. Bu da vücuttaki toplam kan hacminin yüzde 10'una tekabül eder. Konjestif kalp yetmezliği gibi sağ atriyumdaki basıncın artışına neden olan durumlarda karaciğer, 500 ile 1000 mililitre kadar kan hepatik ven ve sinüslerde depo ederek aşırı kan hacmi artışını kompanze etmeye yardım eder. Ayrıca kanama gibi kan hacminin azaldığı durumlarda vücuda ek kan sağlayarak homeostazisin korunmasında görev alır (5). Ayrıca karaciğer kandaki hemoglobinin dışında vücutta en çok demir depolayan organdır. Vücut sıvılarında demir miktarı arttığında karaciğerdeki apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve hepatik hücrelerde depolanır. Vücutta demir ihtiyacının arttığı durumlarda ise ferritinden serbestlenen demir ile ihtiyaç karşı-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, guven.guvendi@idu.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, saime.ozbek@atauni.edu.tr

olarak çalışan safra tuzu atım pompası (BSEP) aracılığıyla gerçekleşmektedir. BSEP'in safra tuzlarına karşı afinitesi oldukça yüksektir. Kanaliküler taşınımın en önemli belirleyicisi bileşiğin negatif yüklü olup olmamasıdır. Bu nedenle safra tuzlarının yan zincirlerinin yükü geçiş hızını etkilemektedir. Safra tuzlarının atılımı konsantrasyon gradientine karşı gerçekleşmektedir (45).

Organik anyonlar: Organik anyonlar hepatositleri kanaliküler membrandan MRP2 (ABCC2) aracılığıyla terk etmektedir. ATP bağımlı çalışan MRP2 (ABCC2), geniş bir substrat özgüllüğüne sahiptir. Bilirubin diglukronit, sülfatlanmış safra asitleri, çeşitli zenobiyotikler ve GSH konjugatlarının atılımında önemli rol oynamaktadır. Sülfatlı konjugatların atılımında rol oynayan bir diğer pompa da ABCG2'dir. Bu pompa ile özellikle estron-3-sülfat ve dehidroepiandrosteron sülfat atılmaktadır. Sülfat ve bikarbonat gibi anyonlar ise anyon değiştirici pompalarla atılmaktadır (46,47).

Organik katyonlar: Organik katyonların atılımında MDR1 (ABCB1) görev almaktadır. Zenobiyotikler, antikanser ilaçlar ve sitotoksinler gibi büyük organik katyonların atılımında rol oynamaktadır (48). Diğer organik katyonlar kanaliküle bir pH gradienti ile geçmektedir. Bu katyonlar apikal membrandan kanaliküle doğru pasif olarak hareket etmekte ve burada safra miçellerine sekestre edilmektedir (49).

Safra lipidleri: Safranın büyük çoğunluğunu fosfolipidler oluşturmaktadır. Kanaliküler membranın iç yaprakçıklarından ve dış yaprakçıklarına fosfatidilkolin geçişini MDR3 (ABCB4) sağlamaktadır. Safra tuzları bu geçiş sonrasında fosfatidilkolini dış yaprakçıklardan almakta ve kendi içeriğine katarak miçel formasyonu oluşturmaktadır (48). Kanaliküler membranda bulunan ABCG5 ve ABCG8 ise kolesterolün safraya katılmasında görev almaktadır. Fosfatidilkolinin geçişinde olduğu gibi kolesterol ABCG5 ve ABCG8 aracılığıyla dış yaprakçıga aktarılmakta, buradan da safra yapısına katılmaktadır (50).

SONUÇ

Karaciğer karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması, akut faz reaktanları, albümin gibi önemli proteinlerin sentezi, bağışıklık sistemi desteği, kan hacminin düzenlenmesi, demirin tamponlanması, glikoz ve lipid homeostazisinin sağlanması gibi vücuttaki birçok metabolik süreçte çok önemli rolleri olan bir organdır. Ayrıca portal ve sistemik dolaşım ile karaciğere gelen endojen ve ekzojen moleküller işlenmekte ve metabolitleri ile toksik moleküller safra sistemine aktararak vücuttan uzaklaştırılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Walter Boron EB. Chapter 46 - Hepatobiliary Function. Medical Physiology. 3 ed: Elsevier; 2016:946-71.
2. Piñero-Carrero VM, Piñero EO. Liver. Pediatrics. 2004;113(4 Suppl):1097-106.
3. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. Curr Biol. 2017;27(21):R1147-r51.
4. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology, Chapter 46 : Hepatobiliary Function, p. 2329-2392: Elsevier; 2017.
5. Guyton AC, Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyolojisi, Bölüm 71; Bir Organ Olarak Karaciğer, p. 881-887: Elsevier; 2017.
6. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander's Human Physiology, Chapter 15 ; The Digestion and Absorption of Food, p. 528-598: McGraw- Hi; 2014.
7. Lammert E, Zeeb M. Metabolism of Human Diseases, Part 7; Liver, p. 173-179: Springer; 2014.
8. Koeppe BM, Stanton BA. Berne and Levy Physiology, Chapter 32; Transport and Metabolic Functions of the Liver, p. 568- 579: Elsevier; 2018.
9. Kubes P, Jenne C. Immune Responses in the Liver. Annu Rev Immunol. 2018;36:247-77.
10. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver--from homeostasis to disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(2):88-110.
11. Langhans W. Role of the liver in the control of glucose-lipid utilization and body weight. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6(4):449-55.
12. Leung PS. The Gastrointestinal System, Part 3; Hepatobiliary Physiology, p. 237-295: Springer; 2014.
13. Geisler CE, Renquist BJ. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones. J Endocrinol. 2017;234(1):R1-r21.

14. Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):243-51.
15. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2014;4(1):177-97.
16. Zhong G, Kirkwood J, Won KJ, Tjota N, Jeong H, Isoheranen N. Characterization of Vitamin A Metabolome in Human Livers With and Without Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(1):92-103.
17. O'Byrne SM, Blaner WS. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *J Lipid Res*. 2013;54(7):1731-43.
18. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr*. 2012;3(2):182-95.
19. Sato T, Ohtani Y, Yamada Y, Saitoh S, Harada H. Difference in the metabolism of vitamin K between liver and bone in vitamin K-deficient rats. *Br J Nutr*. 2002;87(4):307-14.
20. Schulze RJ, Schott MB, Casey CA, Tuma PL, McNiven MA. The cell biology of the hepatocyte: A membrane trafficking machine. *J Cell Biol*. 2019;218(7):2096-112.
21. Vaz FM, Paulusma CC, Huidekoper H, de Ru M, Lim C, Koster J, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype. *Hepatology*. 2015;61(1):260-7.
22. Tsukuda S, Iwamoto M, Watashi K. Ntcp (Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide). In: Choi S, ed. *Encyclopedia of Signaling Molecules*. New York, NY: Springer New York; 2017:1-8.
23. Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1609(1):1-18.
24. Cui Y, König J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem*. 2001;276(13):9626-30.
25. Stollman YR, Gärtner U, Theilmann L, Ohmi N, Wolkoff AW. Hepatic bilirubin uptake in the isolated perfused rat liver is not facilitated by albumin binding. *J Clin Invest*. 1983;72(2):718-23.
26. Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific Organic Cation Transporters: Structure, Function, Physiological Roles, and Biopharmaceutical Implications. *Pharmaceutical Research*. 2007;24(7):1227-51.
27. Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, Landmann L, Huber R, Pizzagalli F, et al. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology*. 2001;120(2):525-33.
28. Penning TM, Burczynski ME, Hung C-F, McCoull KD, Palackal NT, Tsuruda LS. Dihydrodiol Dehydrogenases and Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Activation: Generation of Reactive and Redox Active o-Quinones. *Chemical Research in Toxicology*. 1999;12(1):1-18.
29. Hodges RE, Minich DM. Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *J Nutr Metab*. 2015;2015:760689.
30. Grant DM. Detoxification pathways in the liver. *J Inher Metab Dis*. 1991;14(4):421-30.
31. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1):1-42.
32. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014;55(1):13-31.
33. Rendic S, Guengerich FP. Survey of Human Oxidoreductases and Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of Xenobiotic and Natural Chemicals. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(1):38-42.
34. Liska D, Lyon M, Jones DS. Detoxification and biotransformational imbalances. *Explore (NY)*. 2006;2(2):122-40.
35. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000;40:581-616.
36. Falany CN. Enzymology of human cytosolic sulfotransferases. *Faseb j*. 1997;11(4):206-16.
37. Cooper AJL, Hanigan MH. Metabolism of Glutathione S-Conjugates: Multiple Pathways. *Comprehensive Toxicology*. 2018:363-406.
38. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta*. 2003;333(1):19-39.
39. Chen ZS, Tiwari AK. Multidrug resistance proteins (MRPs/ABCCs) in cancer chemotherapy and genetic diseases. *Febs j*. 2011;278(18):3226-45.
40. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear Receptors and Lipid Physiology: Opening the X-Files. 2001;294(5548):1866-70.
41. Synold TW, Dussault I, Forman BM. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nature Medicine*. 2001;7(5):584-90.
42. Xu C, Li CY-T, Kong A-NT. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Archives of Pharmacol Research*. 2005;28(3):249.
43. Vondráček J, Pěňčíková K, Neča J, Ciganek M, Grycová A, Dvořák Z, et al. Assessment of the aryl hydrocarbon receptor-mediated activities of polycyclic aromatic hydrocarbons in a human cell-based reporter gene assay. *Environ Pollut*. 2017;220(Pt A):307-16.
44. Roelofs H, Soroka CJ, Keppler D, Boyer JL. Cyclic AMP stimulates sorting of the canalicular organic anion transporter (Mrp2/cMoat) to the apical domain in hepatocyte couplets. *J Cell Sci*. 1998;111 (Pt 8):1137-45.

45. Meier PJ, Stieger B. Bile Salt Transporters. 2002;64(1):635-61.
46. Haimeur A, Conseil G, Deeley RG, Cole SP. The MRP-related and BCRP/ABCG2 multidrug resistance proteins: biology, substrate specificity and regulation. *Curr Drug Metab*. 2004;5(1):21-53.
47. Ayrton A, Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. *Xenobiotica*. 2001;31(8-9):469-97.
48. van Helvoort A, Smith AJ, Sprong H, Fritzsche I, Schinkel AH, Borst P, et al. MDR1 P-glycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine. *Cell*. 1996;87(3):507-17.
49. Hayes JH, Soroka CJ, Rios-Velez L, Boyer JL. Hepatic sequestration and modulation of the canalicular transport of the organic cation, daunorubicin, in the rat. 1999;29(2):483-93.
50. Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, Richardson JA, Hobbs H, Mangelsdorf DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem*. 2002;277(21):18793-800.

BÖLÜM

8

SAFRA OLUŞUMU VE FİZYOLOJİSİ

Metin YALAZA¹

Yavuz ÇAĞIR²

SAFRANIN KİMYASAL BİLEŞİMİ, SENTEZİ VE ATILIMI

Safranın kimyasal yapısı diyet, genetik ve mikrobiyotaya bağımlı olarak kompleks bir yapıya sahiptir. Diğer eser metaller ve iyonların yanında içerdiği safra asitleri, fosfolipidler, kolesterol ve bilirubin safranın ana bileşenleridir (1).

Safranın büyük kısmını oluşturan safra asitleri besin absorpsiyonu ve sindirimine deterjan etkisi oluşturarak yardım eden heterojen bir molekül grubudur. Safra asitleri kolesterolden türer ve karakteristik steroid bir nukleus (üç 6 C lu halka ve bir 5 C lu halka) omurgasına sahiptir. Bu omurga üzerinde OH grubunun sterik oryantasyonu ve lokasyonuna göre değişim gösterir (2). Sentezi 17 enzim içeren çok basamaklı bir süreçtir. Bunlardan en önemlisi ve iyi karakterize edilen sitokrom P450 enzim süper ailesinin bir üyesi olan kolesterol 7 alfa hidroksilaz (CY-P7A1)'dir. Bu enzim safra asit sentezinin ilk ve hız kısıtlayıcı basamağı olan steroid öncüllerinden 7 hidroksikolesterol oluşumunu katalize eder (3). 7 alfa hidroksikolesterol bu çok basamaklı süreç sonrasında bir dizi modifikasyona uğrar: halka modifikasyonu, yan zincir oksidasyonu, ni-

hai ürünün glisin ve taurine konjugasyonu (4,5). Safra asiti sentezinde konjugasyon molekülün polaritesini arttırarak molekülün solüsyonda miçel oluşturma kabiliyetini ve çözünürlüğünü arttırmaktadır (6,7). Primer safra asitleri (kolik ve kenodeoksikolik asit) karaciğerde de novo sentezlenir. Sekonder safra asitleri primer safra asit yapı ve fonksiyonunu değiştiren gut mikrobiyotasi tarafından katalizlenen ardışık reaksiyon silsilesi (hidroliz, dehidroksilasyon, epimerizasyon) aracılığı ile oluşur (8,9). Bu modifikasyonlar ile deoksikolik asit (%12), ursodeoksikolik asit (%9) ve litokolik asiti (%0.4) de içeren 15-20 sekonder safra asiti oluşur (10-13).

Fosfoditilkolin safrada dominant olarak bulunan karaciğer tarafından sentezlenerek safra sıvısına katılan bir fosfolipiddir (7,14,15). Fosfoditilkolin ve safra asitleri birlikte kolesterolün safrada çözünürlüğünü arttırarak bağırsaklara geçişine yardım eder (16).

Hem katabolizmasının toksik atık ürünü olan bilirubin safranın diğer esas bileşenidir. Bilirubin detoksifikasyonu ve düzenlenmesi için ayrıntılı fizyolojik mekanizmalar vardır. Bu mekanizmaları anlamak, yüksek serum bilirubin konsantrasyonlarının klinik önemini yorumla-

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, drmetinyalaza@hotmail.com

² Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, yvzcgr@hotmail.com

cotransporting polipeptit kanalı yoluyla gerçekleşirken, unkonjuge saflra genellikle pasif olarak emilebilir (62,63). Saflra asitleri saflra kanalik llerine sekrete edilmeden önce hepatosit içinde, bir dizi kimyasal reaksiyonla (oksidasyon, epimerizasyon, hidroksilasyon, konjugasyon) işlenir ve onarımdan geçebilir. Enterohepatik dolaşım son derece verimli çalışır. Saflra asitlerinin ilk geçişinde %50-90' ı portal sistemden alınır (62). Öte yandan dışkıyla kaybedilen veya portal venöz sistemden ekstrakte edilmeyen saflra asitleri yenilemek için yeni saflra asitleri kolesterolden sentezlenir.

Günde ortalama 500 mg kolesterol enterohepatik dolaşım sırasında kaybedilen saflra asitlerinin yerine konması için saflra asitlerine dönüştürülür. Bu miktar vücuttaki tüm kolesterol metabolizmasının yaklaşık %90' ını temsil eder, geri kalan %10 ise steroid hormonların sentezi için ayrılmıştır (5). Saflra asiti sentezi süreci sindirim için yeterli miktarda safranın bulundu-rulması için, sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu düzenlenme ise büyük ölçüde bağırsak saflra asiti emilimi tarafından tetiklenen geri bildirim mekanizmalarına bağıldır. İleum enterositlerindeki FXR, saflra asiti homeostazının düzenlenmesinde bir nevi giriş kapısındaki bekçi görevi görmektedir. Enterosit içine girdiğinde saflra asiti, FXR'yi bağılar ve hormon fibroblast büyüme faktörü 19'un (FGF19) transkripsiyonunu başlatır. FGF19, hepatositlerin hücre yüzeyi üzerindeki reseptör fibroblast büyüme faktörü reseptörü 4 (FGFR4) ve bunun koresept r  beta-Klotho aracılığıyla sinyal verir. FGFR4-b-Klotho kompleksinin FGF19 tarafından uyarılması, saflra asiti biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan CYP7A1'in transkripsiyonel baskılanması ile sonuçlanan ERK1 / 2 dahil olmak üzere sinyalizasyon yolağıının daha distalinde yer alan birçok kinazı aktive eder (3,64). Bu şekilde, ileumun enterositleri tarafından saflra asit alımı, FXR-FGF19 aksı aracılığıyla sinyal göndererek yeni saflra tuzlarının kolesterolden gereksiz transkripsiyonunu doğırudan bastırabilir.

KAYNAKLAR

1. Albers CJ, Huizenga JR, Krom RA, et al. Composition of human hepatic bile. *Ann Clin Biochem* 1985;22(Pt 2):129-32.
2. Holm R, Mullertz A, Mu H. Bile salts and their importance for drug absorption. *Int J Pharm* 2013;453(1):44-55.
3. Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005;2(4): 217-25.
4. Falany CN, Johnson MR, Barnes S, et al. Glycine and taurine conjugation of bile acids by a single enzyme. Molecular cloning and expression of human liver bile acid CoA:amino acid N-acyltransferase. *J Biol Chem* 1994;269(30):19375-9.
5. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003;72:137-74.
6. Small DM, Rapo S. Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. *N Engl J Med* 1970;283(2):53-7.
7. Reshetnyak VI. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol* 2013;19(42):7341-60.
8. Lepercq P, Relano P, Cayuela C, et al. Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 hydrolyses bile salts in the gastrointestinal tract of pigs. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(12):1266-71.
9. Batta AK, Salen G, Arora R, et al. Side chain conjugation prevents bacterial 7-dehydroxylation of bile acids. *J Biol Chem* 1990;265(19):10925-8.
10. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res* 2015;56(6):1085-99.
11. ayakawa S. Microbiological transformation of bile acids. *Adv Lipid Res* 1973;11: 143-92.
12. Hylemon PB, Harder J. Biotransformation of monoterpenes, bile acids, and other isoprenoids in anaerobic ecosystems. *FEMS Microbiol Rev* 1998;22(5):475-88.
13. Sugita T, Amano K, Nakano M, et al. Analysis of the serum bile acid composition for differential diagnosis in patients with liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:717431.
14. Alvaro D, Cantafora A, Attili AF, et al. Relationships between bile salts hydrophilicity and phospholipid composition in bile of various animal species. *Comp Biochem Physiol B* 1986;83(3):551-4.
15. Kawamoto T, Okano G, Akino T. Biosynthesis and turnover of individual molecular species of phosphatidylcholine in liver and bile. *Biochim Biophys Acta* 1980; 619(1):20-34.
16. Carey MC, Lamont JT. Cholesterol gallstone formation. 1. Physical-chemistry of bile and biliary lipid secretion. *Prog Liver Dis* 1992;10:139-63.
17. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into

- molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014; 146:1625.
18. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, Berlin NI. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. *J Clin Invest* 1969; 48:2176.
 19. Berk PD, Rodkey FL, Blaschke TF, et al. Comparison of plasma bilirubin turnover and carbon monoxide production in man. *J Lab Clin Med* 1974; 83:29.
 20. Bissell DM, Hammaker L, Schmid R. Liver sinusoidal cells. Identification of a subpopulation for erythrocyte catabolism. *J Cell Biol* 1972; 54:107.
 21. Sassa S, Kappas A, Bernstein SE, Alvares AP. Heme biosynthesis and drug metabolism in mice with hereditary hemolytic anemia. Heme oxygenase induction as an adaptive response for maintaining cytochrome P-450 in chronic hemolysis. *J Biol Chem* 1979; 254:729.
 22. Drummond GS, Valaes T, Kappas A. Control of bilirubin production by synthetic heme analogs: pharmacologic and toxicologic considerations. *J Perinatol* 1996; 16:S72.
 23. Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, et al. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: Potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology* 2018;67(4):1609–19.
 24. Bonnet RJ, Davis E, Hursthouse MB. Structure of bilirubin. *Nature* 1976; 262:326.
 25. Itoh S, Onishi S. Kinetic study of the photochemical changes of (ZZ)-bilirubin IX alpha bound to human serum albumin. Demonstration of (EZ)-bilirubin IX alpha as an intermediate in photochemical changes from (ZZ)-bilirubin IX alpha to (EZ)-cyclobilirubin IX alpha. *Biochem J* 1985; 226:251.
 26. Robertson A, Karp W, Brodersen R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:1119.
 27. Rudman D, Bixler TJ 2nd, Del Rio AE. Effect of free fatty acids on binding of drugs by bovine serum albumin, by human serum albumin and by rabbit serum. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 176:261.
 28. Weiss JS, Gautam A, Lauff JJ, et al. The clinical importance of a protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 1983; 309:147.
 29. Lauff JJ, Kasper ME, Ambrose RT. Quantitative liquid-chromatographic estimation of bilirubin species in pathological serum. *Clin Chem* 1983; 29:800.
 30. Wolkoff AW. Hepatocellular sinusoidal membrane organic anion transport and transporters. *Semin Liver Dis* 1996; 16:121.
 31. Kullak-Ublick GA, Hagenbuch B, Stieger B, et al. Molecular and functional characterization of an organic anion transporting polypeptide cloned from human liver. *Gastroenterology* 1995; 109:1274.
 32. van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest* 2012; 122:519.
 33. Dutton GJ, Burchell B. Newer aspects of glucuronidation. *Prog Drug Metab* 1977; 2:1.
 34. Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, et al. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem* 1994; 269:17960.
 35. Kobayashi T, Sleeman JE, Coughtrie MW, Burchell B. Molecular and functional characterization of microsomal UDP-glucuronic acid uptake by members of the nucleotide sugar transporter (NST) family. *Biochem J* 2006; 400:281.
 36. Arias IM, Che M, Gattamaitan Z, et al. The biology of the bile canaliculus, 1993. *Hepatology* 1993; 17:318.
 37. Jansen PL, Oude Elferink RP. Hereditary hyperbilirubinemias: a molecular and mechanistic approach. *Semin Liver Dis* 1988; 8:168.
 38. Lester R, Schmid R. Intestinal absorption of bile pigments. II. Bilirubin absorption in man. *N Engl J Med* 1963; 269:178.
 39. Stoll MS, Lim, et al. Chemical variants of the urobilins. In: *Bile Pigments, Chemistry and Physiology*, Berk, PD, Berlin, NI (Eds), US Government Printing Office, Washington, DC 1977. p.483.
 40. Vitek L, Zelenka J, Zadinová M, Malina J. The impact of intestinal microflora on serum bilirubin levels. *J Hepatol* 2005; 42:238.
 41. Kapitulnik J, Bircher J, Hedorn HB. Chlorpromazine reduces plasma bilirubin levels in Crigler-Najjar syndrome type I (CNS-I). *Hepatology* 1989; 10:A708.
 42. Cameron JL, Pulaski EJ, Abei T, Iber FL. Metabolism and excretion of bilirubin-C14 in experimental obstructive jaundice. *Ann Surg* 1966; 163:330.
 43. Cameron JL, Filler RM, Iber FL, et al. Metabolism and excretion of C14-labeled bilirubin in children with biliary atresia. *N Engl J Med* 1966; 274:231.
 44. Nathanson MH, Boyer JL. Mechanisms and regulation of bile secretion. *Hepatology* 1991;14(3):551–66.
 45. Arrese M, Ananthanarayanan M, Suchy FJ. Hepatobiliary transport: molecular mechanisms of development and cholestasis. *Pediatr Res* 1998;44(2):141–7.
 46. Strazzabosco M. New insights into cholangiocyte physiology. *J Hepatol* 1997; 27(5):945–52.
 47. Tabibian JH, Masyuk AI, Masyuk TV, et al. Physiology of cholangiocytes. *Compr Physiol* 2013;3(1):541–65.
 48. Corradini SG, Elisei W, Giovannelli L, et al. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology* 2000;118(5):912–20.
 49. Behar J. Physiology and pathophysiology of the biliary tract: the gallbladder and sphincter of Oddi—a review. *ISRN Physiol* 2013;2013:15.
 50. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(1):63–7.
 51. Yi J, Knudsen TA, Nielsen AL, et al. Data for the size of cholesterol-fat micelles as a function of bile salt concen-

- tration and the physico-chemical properties of six liquid experimental pine-derived phytosterol formulations in a cholesterolcontainingartificial intestine fluid. *Data Brief* 2017;10:478–81.
52. Hofmann AF, Borgstroem B. The intraluminal phase of fat digestion in man: the lipid content of the micellar and oil phases of intestinal content obtained during fat digestion and absorption. *J Clin Invest* 1964;43:247–57.
 53. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J Exp Med* 2018;215(2):383–96.
 54. Forman BM, Goode E, Chen J, et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995;81(5):687–93.
 55. Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13(4): 213–24.
 56. Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004;113(10):1408–18.
 57. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(4):1006–11.
 58. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* 2013;17(5):657–69.
 59. Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem* 2006;281(16):11039–49.
 60. Ma K, Saha PK, Chan L, et al. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006;116(4):1102–9.
 61. Balakrishnan A, Polli JE. Apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT, SLC10A2): a potential prodrug target. *Mol Pharm* 2006;3(3):223–30.
 62. Hofmann AF. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009;14:2584–98.
 63. Anwer MS. Cellular regulation of hepatic bile acid transport in health and cholestasis. *Hepatology* 2004;39(3):581–90.
 64. Zhao Y, Meng C, Wang Y, et al. IL-1 β inhibits beta-Klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;310(4): E289–300.

BÖLÜM 9

İNTESTİNAL FLORA VE KARACİĞER HASTALIKLARI -1

Murat DEVECİ¹

Hafize KIZILKAYA²

KARACİĞER HASTALIĞINDA DİSBIYOZ

Genel olarak, bağırsak geçirgenliğinin artması ve bakteri translokasyonu, safra asidi (SA) metabolizmasını bozan, bağırsak dismotilitesini ve sistemik inflamasyonu teşvik eden mikrobiyal metabolitlerin karaciğere ulaşmasını sağlar ve tüm bu koşullar bağırsak disbiyozunu indükleyebilir, bu da karaciğer hasarını daha da artırır. Karaciğer hasarı evresinin bağırsak disbiyozunun şiddeti ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir (1). Bağırsak-karaciğeri eksenini ile bağırsak florası arasındaki etkileşim, kronik hepatit B (KHB), kronik hepatit C (KHC), alkolik karaciğer hastalığı ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi çok sayıda kronik karaciğer hastalığının patogeneziindeki rolü nedeniyle araştırılmıştır. Kronik karaciğer hastalığının başlamasının ve gelişiminin karmaşık olduğunu ve muhtemelen genetik, çevresel faktörler, toksinler, enfeksiyonlar ve bağırsak mikrobiyomu dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin etkileşimini içerdiğini belirtmek önemlidir. Disbiyoz olarak etiketlenen bu ekosistemin bozulması birçok kronik hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Karaciğer, bağırsak mik-

robiyomunun, metabolitlerinin ve inflamatuvar faktörlerin etkisine karşı özellikle savunmasızdır, çünkü portal ven yoluyla bunlara doğrudan erişimi vardır. Karaciğer ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki kronik hastalığın nedeni veya katkısı olarak ilişkisi ilgi çekicidir çünkü mikrobiyomun manipülasyonu hastalığın iyileşmesine yol açabilir (şekil 1).

Hepatit B Virüsü

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu, aşılarla ve antiviral ilaçlara yaygın erişim olmasına rağmen, küresel bir sorun olmaya devam etmektedir. HBV'nin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine ilişkin bilgiler sınırlıdır. HBV'nin yaşa özgü klirensi sadece konakçı bağışıklık sisteminin olgunluğuna değil aynı zamanda bağırsak mikroplarının stabilitesine de bağlıdır. Akut HBV enfeksiyonu yetişkin hastaların sadece %5'inde KHB'ye neden olurken, oran çocuklarda oldukça farklıdır, çünkü maruz kalan yenidoğanların %90'ından fazlası ve 1 ila 5 yaş arasındaki çocukların %30 ile %50'si HBV klirensinde başarısız olur.

¹ Uzm. Dr., Yozgat Şehir Hastanesi, drmuratdeveci@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, hfzkizilkaya@gmail.com

vb. dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı doğrulanmıştır. Bununla birlikte, farklı karaciğer hastalıklarında bu bağlantının mekanizması hala belirsizdir. Probiyotiklerin karaciğer hastalığında kullanımının klinik önemi hakkındaki bilgilerimiz şekillenmeye başlamıştır. Klinik ve deneysel çalışmalar, kronik karaciğer hastalıklarında probiyotiklerin terapötik potansiyelini doğrulasa da, güvenlik değerlendirmeleri ve mikrobiyota-konak etkileşimleri üzerindeki etkiler eksiktir. Son zamanlarda, birçok hayvan çalışması bu boşlukları ortaya çıkarmaya çalışmış, ancak fizyolojideki farklılıklar ve fareler ile insanlar arasındaki moleküler hedeflerdeki farklılıklar translayonel sınırlamalara yol açmıştır. Bu cesaret verici sonuçları doğrulamak için standart bir probiyotik tedavisi ve süresi, karaciğer biyopsisi ve hastaların takip randevuları ile büyük prospektif kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bajaj, J.S.; Heuman, D.M.; Hylemon, P.B.; Sanyal, A.J.; White, M.B.; Monteith, P.; Noble, N.A.; Unser, A.B.; Daita, K.; Fisher, A.R.; et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.* 2014, 60, 940–947.
2. Chou H-H, Chien W-H, Wu L-L, Cheng C-H, Chung C-H, Horng J-H, Ni Y-H, Tseng H-T, Wu D, Lu X, Wang H-Y, Chen P-J, Chen D-S. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2015). doi: 10.1073/pnas.1424775112
3. Ren YD, Ye ZS, Yang LZ, Jin LX, Wei WJ, Deng YY, Chen XX, Xiao CX, Yu XF, Xu HZ, Xu LZ, Tang YN, Zhou F, Wang XL, Chen MY, Chen LG, Hong MZ, Ren JL, Pan JS. Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy. *Hepatology* (2017). doi:10.1002/hep.29008.
4. Mauro Giuffrè, Michele Campigotto, Giuseppina Campisciano .A Story of Liver and Gut Microbes: How Does the Intestinal Flora Affect Liver Disease? A Review of the Literature <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.00161.2019>
5. Inoue T, Nakayama J, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Ito K, Iio E, Nojiri S, Fujiwara K, Yoneda M, Yoshiji H, Tanaka Y. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases* (2018). doi: 10.1093/cid/ciy205.
6. Heidrich B, Vital M, Plumeier I, Döscher N, Kahl S, Kirschner J, Ziegert S, Solbach P, Lenzen H, Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H, Pieper DH. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. *Liver International* (2018). doi: 10.1111/liv.13485.
7. Aly AM, Adel A, El-Gendy AO, Essam TM, Aziz RK. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut Pathogens* (2016). doi: 10.1186/s13099-016-0124-2.
8. Lu H, Wu Z, Xu W, Yang J, Chen Y, Li L. Intestinal Microbiota Was Assessed in Cirrhotic Patients with Hepatitis B Virus Infection. *Microbial Ecology* (2011). doi: 10.1007/s00248-010-9801-8.
9. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Patrick M. The Cirrhosis Dysbiosis Ratio defines Changes in the Gut Microbiome Associated with Cirrhosis and its Complications. *J Hepatol* (2014). doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
10. Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, White MB, Gillevet PM, Unser AB, Fagan A, Daita K, Heuman DM, Zhou H, Sikaroodi M, Bajaj JS. Impaired Gut-Liver-Brain Axis in Patients with Cirrhosis. *Scientific reports* (2016). doi: 10.1038/srep26800.
11. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* (2011). doi: 10.1152/ajpgi.00190.2011.
12. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY. Promotion of Hepatocellular Carcinoma by the Intestinal Microbiota and TLR4. *Cancer Cell* (2012). doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.007.
13. Wang L, Zhu R, Huang Z, Li H, Zhu H. Lipopolysaccharide-induced toll-like receptor 4 signaling in cancer cells promotes cell survival and proliferation in hepatocellular carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences* (2013). doi: 10.1007/s10620-013-2745-3.
14. Gentric, G.; Mailliet, V.; Paradis V. Oxidative stress promotes pathologic polyploidization in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 981–992.
15. Miele L, Valenza V, La Torre G. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (2009). doi: 10.1002/hep.22848.
16. Sajjad, A.; Mottershead, M.; Syn, W.K.; Jones, R.; Smith, S.; Nwokolo, C.U. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 22, 291–299.

17. Ferrere, G.; Wrzosek, L.; Cailleux, F.; Turpin, W.; Puchois, V.; Spatz, M.; Ciocan, D.; Rainteau, D.; Humbert, L.; Hugot, C.; et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J. Hepatol.* **2017**, *66*, 806–815.
18. Million, M.; Angelakis, E.; Paul, M.; Armougom, F.; Leibovici, L.; Raoult, D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog.* **2012**, *53*, 100–108.
19. Wang, W.W.; Zhang, Y.; Huang, X.B.; You, N.; Zheng, L.; Li, J. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 6983–6994.
20. Chang, B.; Sang, L.; Wang, Y.; Tong, J.; Zhang, D.; Wang, B. The protective effect of VSL#3 on intestinal permeability in a rat model of alcoholic intestinal injury. *BMC Gastroenterol.* **2013**, *13*, 151.
21. Ma, Y.Y.; Li, L.; Yu, C.H.; Shen, Z.; Chen, L.H.; Li, Y.M. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 6911–6918.
22. Aller, R.; De Luis, D.A.; Izaola, O.; Conde, R.; Gonzalez, S.M.; Primo, D.; De La Fuente, B.; Gonzalez, J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2011**, *15*, 1090–1095.
23. Wall, R.; Marques, T.M.; O'Sullivan, O.; Ross, R.P.; Shanahan, F.; Quigley, E.M.; Dinan, T.G.; Kiely, B.; Fitzgerald, G.F.; Cotter, P.D.; et al. Contrasting effects of *Bifidobacterium breve* NCIMB 702258 and *Bifidobacterium breve* DPC 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. *Am. J. Clin. Nutr.* **2012**, *95*, 1278–1287.
24. Cani, P.D.; Possemiers, S.; Van de Wiele, T.; Guiot, Y.; Everard, A.; Rottier, O.; Geurts, L.; Naslain, D.; Neyrinck, A.; Lambert, D.M.; et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* **2009**, *58*, 1091–1103.
25. Tarantino, G.; Finelli, C. Systematic review on intervention with prebiotics/probiotics in patients with obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Future Microbiol.* **2015**, *10*, 889–902.
26. Robertson, R.C.; Kaliannan, K.; Strain, R.; Ross, R.P.; Stanton, C.; Kang, J.X. Maternal W-3 fatty acids regulate offspring obesity through persistent modulation of gut microbiota. *Microbiome* **2018**, *6*, 95.
27. Costantini, L.; Molinari, R.; Farinon, B.; Merendino, N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 2645.
28. Qin, N.; Yang, F.; Li, A.; Prifti, E.; Chen, Y.; Shao, L.; Guo, J.; Le Chatelier, E.; Yao, J.; Wu, L.; et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* **2014**, *513*, 59–64.
29. Grat, M.; Wronka, K.M.; Krasnodebski, M.; Masior, L.; Lewandowski, Z.; Kosinska, I.; Grat, K.; Stypulkowski, J.; Rejowski, S.; Wasilewicz, M.; et al. Profile of gut microbiota associated with the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis. *Transplant Proc.* **2016**, *48*, 1687–1691.
30. Ivana Milosevic, Ankica Vujovic, Aleksandra Barac; et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 395; doi:10.3390/ijms2002039
31. Bajaj, J.S.; Idilman, R.; Mabudian, L.; Hood, M.; Fagan, A.; Turan, D.; White, M.B.; Karakaya, F.; Wang, J.; Atalay, R.; et al. Diet Affects Gut Microbiota Modulates Hospitalization Risk Differentially In an International Cirrhosis Cohort. *Hepatology* **2018**, *68*, 234–247.
32. Stadlbauer, V.; Mookerjee, R.P.; Hodges, S.; Wright, G.A.K.; Davies, N.A.; Jalan, R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J. Hepatol.* **2008**, *48*, 945–951.
33. McGee, R.G.; Bakens, A.; Wiley, K.; Riordan, S.M.; Webster, A.C. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2011**, *11*, CD008716.
34. Lunia, M.K.; Sharma, B.C.; Sharma, P.; Sachdeva, S.; Srivastava, S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2014**, *12*, 1003–1008.
35. Yoshimoto, S.; Loo, T.M.; Atarashi, K.; Kanda, H.; Sato, S.; Oyadomari, S.; Iwakura, Y.; Oshima, K.; Morita, H.; Hattori, M.; et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* **2013**, *52*, 97–101.
36. Huang, L.; Duan, C.; Zhao, Y.; Gao, L.; Niu, C.; Xu, J.; Li, S. Reduction of Aflatoxin B1 Toxicity by *Lactobacillus plantarum* C88: A Potential Probiotic Strain Isolated from Chinese Traditional Fermented Food “Tofu”. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0170109.
37. Kumar, M.; Verma, V.; Nagpal, R.; Kumar, A.; Gautam, S.K.; Behare, P.V.; Grover, C.R.; Aggarwal, P.K. Effect of probiotic fermented milk and chlorophyllin on gene expressions and genotoxicity during AFB1-induced hepatocellular carcinoma. *Gene* **2011**, *490*, 54–59.
38. Dapito, D.H.; Mencin, A.; Gwak, G.Y.; Pradere, J.P.; Jang, M.K.; Mederacke, I.; Caviglia, J.M.; Khiabanian, H.; Adeyemi, A.; Bataller, R.; et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* **2012**, *21*, 504–516.

BÖLÜM 10

İNTESTİNAL FLORA VE KARACİĞER HASTALIKLARI- 2

Esmâ EROĞLU¹
Arzu TARAKÇI²

GİRİŞ

“Yeni sanal metabolik organ” olarak da adlandırılan bağırsak mikrobiyotası (BM) birbirleri ve insan vücudu arasında spesifik bir simbiyozda bulunan bakteriler, protozoa, arkea, mantarlar ve virüslerden oluşan çeşitli bir ekosistemdir. Bağırsak-karaciğer eksenini son yıllarda daha fazla dikkat çekmektedir. İletişimleri çift yönlüdür. Endokrin ve immünolojik mekanizmaları içerir. Şu anda, bağırsak mikrobiyotası sindirim, B vitamini sentezi, immünomodülasyon, anjiyogenez ve sinir fonksiyonunun desteklenmesinde yer alan insan sağlığının fizyolojik ve patolojik koşulları ile ilgili roller oynadığı bilinmektedir. BM’deki popülasyon düzeyindeki değişikliklerin bağırsak-karaciğer ekseninde ve sonuç olarak kronik karaciğer hastalıklarının etyopatogenezinde düzenleyici bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır, bu gelecekteki terapötik stratejiler üzerinde olumlu bir etki oluşturabilir (1).

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

İnsan gastrointestinal sisteminde birbiri ve insan konakçıları ile simbiyotik bir ilişki içinde bulunan arkea, mantarlar, mikrobiyal ökaryotlar

ve virüslere ek olarak iki bin farklı bakteri türü yaşar, bu rengarenk koleksiyona mikrobiyota denirken, genetik materyalleri ise mikrobiyomdur. Her birey, besin metabolizması, bağırsak mukozal bariyerinin yapısal bütünlüğünün korunması, immünomodülasyon ve mikrobiyal patojenlere karşı koruma gibi konakla ilgili birçok fizyolojik fonksiyona aracılık eden benzersiz bir BM ayak izine sahiptir. Bakterilerle en yoğun kolonize organ gastrointestinal sistemdir: sadece kolon tüm mikrobiyotanın %70’inden fazlasını içerir (10⁷). Aslında, bağırsak, kümülatif olarak insan konakçılarına ait olandan 150 kat daha büyük bir genomu sahip olan yaklaşık 100 trilyon bakteri tarafından kolonize edilir (3 milyon ve yaklaşık 23.000 gen). BM’nin insan fizyolojisindeki rolü oldukça önemlidir. Sindirimin kritik bir düzenleyicisi olarak işlev görür (2). Gastrointestinal floranın ortak bileşenlerinin taksonomi ve filogenisi örnekleri tablo 1’ de özetlenmiştir. Aslında bağırsak mikrobiyotası, ilaçlar (örn: antibiyotikler), dengesiz beslenme ve stres gibi birçok faktör tarafından ciddi şekilde test edilen dinamik bir ekosistemi temsil eder, bu ekosistemin “anormal” bir mikrobiyotaya doğru kaymasına **disbiyoz** (yani, kilit taşı taksonlarındaki kayıp, patojenle-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, esmagulesen@hotmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, aaaribas1972@hotmail.com

rekli yutulmasıyla mideye ulaşabilir. Genel olarak, bu bakteriler zayıf bağırsak kolonizerleridir. Bununla birlikte, periodontitis'i olan bireyler, midenin sert pH'ını tolere edebilen ve böylece bağırsakta aktif göç ve proliferasyona yol açabilen 10^{10} hücreye kadar periodontal patojen *Porphyromonas gingivalis* alabilir. *P. gingivalis*, sıkı birleşme proteini 1'in (Tjp1) ekspresyonunun azalmasıyla bağlantılıdır, böylece bağırsak mikroplarına karşı en değerli savunma hattını zayıflatır. Ayrıca fare modellerindeki deneyler, *P. gingivalis*'in karaciğer hastalığının ilerlemesini büyük ölçüde hızlandırdığını göstermiştir. Genel olarak, oral flora ve bunun karaciğer hastalığı üzerindeki etkisi hala emekleme aşamasındadır ve daha fazla araştırma gerektirir. Bununla birlikte, mide pH'sındaki artış, oral flora translokasyonunu ve yabancı mikroplardan bağırsak kolonizasyonunu destekleyebileceğinden, proton pompası inhibitörü (PPI) uygulamasına özellikle dikkat edilmelidir (16).

BAĞIRSAK SIZINTILARI, KARACİĞER YANITLARI

"Sızdıran bağırsak" olarak da bilinen değişmiş bağırsak geçirgenliği, hem alkolik hem de non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların yaklaşık % 50'sinde mevcuttur. Sağlam ve fonksiyonel bakterilerin (yani atopobiyoz) karaciğer translokasyonu son derece nadir olmasına rağmen, ürünleri karaciğerde ve periferik kanda eser miktarda kolayca tanımlanabilir. Bakteriyel ürünler, aynı zamanda gram-negatif bakteri lipopolisakkaritleri (LPS) gibi hücre duvarı bileşenlerinin yanı sıra genetik materyallerini (çoğunlukla DNA ve mRNA) içerir. Bununla birlikte, karaciğer sadece bağırsaktan kaçan bakteri ürünlerinin pasif bir alıcısı değildir, aynı zamanda sistemik dolaşıma erişimini aktif olarak kontrol eder. Hepatik bağışıklık yanıtının aktivasyonu, lokalize inflamasyonu teşvik eden bakteriyel ürünler tarafından başlatılır. Bu ise bir dizi Toll-like Reseptör (TLR) yoluyla ve kupffer, hepatik stellat hücresel membran aktivasyonu ile olur: endotoksinler TLR-4' ü aktive eder, metillenmiş DNA TLR-

9 tarafından tanınır ve gram-pozitif bakteriler TLR-2'yi uyarır. TLR sinyali kupffer ve stellate hücrelerin aracılık ettiği pro-enflamatuar ve profibrojenik yanıtı aktive eder. Bu adımlar, sonunda karaciğer hasarını ve karaciğer fibrozunu destekleyen inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu ciddi oksidatif strese yol açar (16). Barsak LPS'leri esas olarak *Bacteroidetes*'den (% 79) elde edilirken, *Proteobacteria*'ların katkısı küçüktür, *E. coli* toplam bağırsak kaynaklı LPS'nin % 14' ünü oluşturur. Bağırsak geçirgenliği arttığında, LPS bağırsak mukozasını daha kolay geçer ve portal dolaşıma ulaşır. Portal kandaki LPS konsantrasyonu periferik kandan yaklaşık on kat daha yüksektir. Aslında, portal kan dolaşımına giren serbest LPS'nin %90' ı, yerleşik kupffer hücreleri tarafından karaciğere ulaştıktan sonra bir saat içinde durdurulur. LPS, LPS bağlayıcı proteine (LBP) bağlanır. LPS-LPB kompleksi, miyeloid farklılaşma faktörü 2'ye (MD2) ve TLR4' ü birbirine bağlayan farklılaşma kümesi 14' e (CD14) yüksek bir afiniteye sahiptir. Aktive edildikten sonra, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin (IL-1, IL-6, IL-12 ve IL-18), sonsuz bir doku iltihabı yoluyla hepatik karsinogenezi teşvik edebilir. Ek olarak, TLR4 sinyallesinin epitel hücrelerinin polaritesini kaybettiği bir süreç olan insan hepatositlerinde epitelyaldan mezenkimal geçişi desteklediği hücre-hücre temasları artışı oluşturduğu bunun da metastatik kapasitenin artmasına neden olduğu rapor edilmiştir (16).

KAYNAKLAR

1. O'Hara, A.M.; Shanahan, F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO J.* 2006, 7, 688–693. [CrossRef] [PubMed]
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human, Microbiome Project. *Nature*: 2007.
3. Hooks KB, O'Malley MA. Dysbiosis and its discontents. *mBio* (2017). doi: 10.1128/mBio.01492-17.
4. Cole JR, Wang Q, Fish JA, Chai B, McGarrell DM, Sun Y, Brown CT, Porras-Alfaro A, Kuske CR, Tiedje JM. Ribosomal Database Project: Data and tools for high throughput rRNA analysis. *Nucleic Acids Research* (2014). doi: 10.1093/nar/gkt1244.

5. Dalmasso M, Hill C, Ross RP. Exploiting gut bacteriophages for human health. *Trends in Microbiology*: 2014.
6. Tap, J.; Mondot, S.; Levenez, F.; Pelletier, E.; Caron, C.; Furet, J.P.; Ugarte, E.; Muñoz-Tamayo, R.; Paslier, D.L.; Nalin, R.; et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ. Microbiol.* 2009,11, 2574–2584.
7. Stärkel P, Schnabl B. Bidirectional Communication between Liver and Gut during Alcoholic Liver Disease. *Seminars in Liver Disease* (2016). doi: 10.1055/s-0036-1593882.
8. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2006). doi: 10.1073/pnas.0509592103.
9. Parséus A, Sommer N, Sommer F, Caesar R, Molinaro A, Stahlman M, Greiner TU, Perkins R, Bäckhed F. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut* (2017). doi:10.1136/gutjnl-2015-310283.
10. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio* (2015). doi: 10.1128/mBio.02481-14.
11. Howitt MR, Garrett WS. A complex microworld in the gut: Gut microbiota and cardiovascular disease connectivity. *Nature Medicine* (2012). doi: 10.1038/nm.2895.
12. Chen YM, Liu Y, Zhou RF, Chen XL, Wang C, Tan XY, Wang LJ, Zheng RD, Zhang HW, Ling WH, Zhu HL. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Scientific Reports* (2016).doi: 10.1038/srep19076.
13. Hansson GC, Johansson ME V. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Gut Microbes* (2010). doi: 10.4161/gmic.1.1.10470.
14. Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunology*: 2011.
15. Singh V, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Feed your gut with caution! *Translational Cancer Research* 5: S507–S513, 2016.
16. Mauro Giuffrè, Michele Campigotto, Giuseppina Campisciano. A Story of Liver and Gut Microbes: How Does the Intestinal Flora Affect Liver Disease? A Review of the Literature <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.00161.2019>

BÖLÜM

11

KARACİĞER VE İMMÜNİTE

Gökçe KUNDAKÇI GELİR¹
Berrin YALINBAŞ KAYA²

GİRİŞ

Karaciğer, insan vücudunun en büyük sindirim, metabolik ve bağışıklık organıdır. Karaciğer, bağışıklık organı olarak patojenleri ve eksojen antijenleri sistemik dolaşımdan uzaklaştırır. Son yıllardaki çalışmalarda da görülmüştür ki, bağışıklık fonksiyonunda karaciğer önemli olmakla birlikte, akut faz proteinlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin üretiminden sorumlu, immünolojik olarak karmaşık bir organdır (1-4).

Karaciğer, parankimal ve parankimal olmayan hücrelerden oluşur. Parankimal olmayan hücreler, %45 karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC'ler), %33 Kupffer hücreleri (KC'ler) ve %22 hepatik stellat hücreleri (HSC'ler) dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden oluşur (Şekil 1) (4). Parankimal hücreleri hepatositler ve kolanjiyositler oluşturur. Hepatositler, karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık %80' ini oluşturur. Hepatositler albümin, pıhtılaşma faktörleri ve diğer serum proteinleri üretmek için bol miktarda mitokondri ve endoplazmik retikulumu sahip hücrelerdir. Hepatositlerin ürünleri arasında kolesterol metabolizmasının safra asitleri bulunur. Hepatositler detoksifikasyonda da önemli bir rol oynar (2-4).

Timus, lenf düğümleri ve dalak lenfoid organlardır. Bununla birlikte, bağırsak ve karaciğer gibi diğer organlar, birincil işlevi immünolojik olmayan ancak yine de temel bağışıklık görevlerini yerine getiren hücrelerden oluşur (5). Ayrıca, inflamasyonda, bazı hepatik parankimal hücreler (hepatositler ve kolanjiyositler vb.) proinflamatuvar hücreler olarak işlev görür (7).

KARACİĞER HÜCRELERİNİN İMMÜN FONKSİYONLARI

Ekstrasellüler Alanlar

Parankimal Hücreler

Hepatositler

Hepatositler, karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık %80' ini oluşturur. Karaciğerdeki metabolik fonksiyonların temel yeridir ve protein sentezi, karbonhidrat depolanması ve dönüşümü, safra ve lipidlerin sentezi, detoksifikasyon ve ilaçların işlenmesinden sorumludur. Hepatosit immün aktivitesi üç ana gruba ayrılır: 1. Akut faz yanıtı, 2. Hepatositlerde doğuştan gelen immün yanıt, 3. CD8 + T hücre toleransı. Bağışıklık hücreleri olmamalarına rağmen, hepatositler doğuştan

¹ Uzm. Dr., Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, gokcekerem@hotmail.com

² Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, berrinyalinbaskaya@hotmail.com

bunların aktivasyonu ve efektör işlevinin baskılandığını ortaya çıkarmıştır. CD8 T hücreleri, sitolitik ve sitolitik olmayan mekanizmalar yoluyla HBV ile enfekte olmuş hepatositleri temizleyerek dolaşımdaki virüs seviyelerini azaltırken, B hücresi antikor üretimiyle serbest viral partikülleri nötralize eder ve yeniden enfeksiyonu önleyebilir. T hücre yanıtlarının indüksiyonunda önemli bir rol oynayan DC'ler, kronik HBV hastalarında fonksiyonel olarak bozulmuştur (48,49).

SONUÇ

Karaciğerdeki sistemik dolaşım özellikle portal ven yoluyla besinlerin, metabolik ürünlerin, toksinlerin ve çözünür antijenlerin karaciğere taşınmasını sağlar. Karaciğer, akut faz proteinlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin üretiminden sorumlu, immünolojik olarak karmaşık bir organ olup, büyük, çeşitli, yerleşik immün hücrelere sahiptir. Karaciğerdeki komplike inflammatuar ve immün-düzenleyici sistem, sistemik homeostazı sürdürmek ve enfeksiyon, metastaz ve doku hasarına karşı korumak için tamamlayıcı enflamatuar mekanizmaları harekete geçirmek için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):55-64
2. Hui Peng, Eddie Wisse, Zhigang Tian. Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):328-36.
3. Mark W Robinson, Cathal Harmon, Cliona O'FarrellyArvind. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):267-76
4. Bogdanos DP, Gao B, Gershwin ME. Liver immunology. *Compr Physiol* 2013; 3 : 567-598
5. Kita H, Mackay IR, Van De Water J, Gershwin ME. The lymphoid liver: considerations on pathways to autoimmune injury. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1485-501.
6. Crispe IN. Liver antigen-presenting cells. *J Hepatol*. 2011;54:357-365.
7. Zongwen Shuai, Miranda Wy Leung, Xiaosong He. Adaptive immunity in the liver *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):354-68.
8. Sulemon Chaudhry, Jean Emond , Adam Griesemeret . Immune Cell Trafficking to the Liver. *Transplantation*. 2019 Jul;103(7):1323-1337.
9. Tatiana N. Tarasenko et al. The liver is a metabolic and immunologic organ: a reconsideration of metabolic decompensation due to infection in inborn errors of metabolism (IEM)*Mol Genet Metab*. 2017 Aug; 121(4): 283-288.
10. Invernizzi P. Liver auto-immunology: the paradox of autoimmunity in a tolerogenic organ. *J Autoimmun*. 2013 Oct;46:1-6.
11. Masatake Tanaka 1, Yasuko Iwakiri. Lymphatics in the liver. *Curr Opin Immunol*. 2018 Aug;53:137-142. doi: 10.1016/j.coi.2018.04.028. Epub 2018 May 14.
12. Knolle PA, Wöhlleber D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. *Cell Mol Immunol*. 2016 May; 13(3):347-53. Epub 2016 Apr 4
13. Laurie D. DeLeve, MD, Ana C. Maretta-Mira, et al. Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Update. *Liver Dis*. 2017 Nov; 37(4): 377-387.
14. X.K. Xing, H.Y. Wu, H.G. Feng et al. Immune function of nonparenchymal liver cells. *Genet Mol Res*. 2016 Mar 24;15(1).
15. Hiroko Tsutsui , Shuhei Nishiguchi Importance of Kupffer cells in the development of acute liver injuries in mice. *Int J Mol Sci*. 2014 May 5;15(5):7711-30.
16. Xian-Ming Chen, Steven P O'Hara, Nicholas F LaRusso. The immunobiology of cholangiocytes. *Immunol Cell Biol*. Aug-Sep 2008;86(6):497-505.
17. Harada K, Nakanuma Y. Biliary innate immunity and cholangiopathy. *Hepatol Res*. 2007;37:S430-S437.
18. Invernizzi P. Liver auto-immunology: the paradox of autoimmunity in a tolerogenic organ. *J Autoimmun*. 2013 Oct;46:1-6.
19. Ian N Crispe. Hepatocytes as Immunological Agents . *J Immunol*. 2016 Jan 1;196(1):17-21. doi: 10.4049/jimmunol.1501668.
20. George Kolios, Vassilis Valatas, Elias Kouroumalis . Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 14;12(46):7413-20.
21. Hongting Huang, Yefeng Lu, Tao Zhouront *Immunol. Innate Immune Cells in Immune Tolerance After Liver Transplantation*. *Front Immunol*. 2018 Nov 9;9:2401.
22. Laura J Dixon, Mark Barnes, Hui Tang, Michele T Pritchard et al. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013 Apr;3(2):785-97. doi: 10.1002/cphy.c120026.
23. Ralf Weiskirchen, Frank Tacke. Cellular and molecular functions of hepatic stellate cells in inflammatory responses and liver immunology. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014 Dec;3(6):344-63.
24. Geerts A.History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:311-35
25. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008;88:125-72.

26. Herrnberger L, Hennig R, Kremer W, et al. Formation of fenestrae in murine liver sinusoids depends on plasmalemma vesicle-associated protein and is required for lipoprotein passage. *PLoS One*. 2014;9(12):e115005
27. Wu J, Meng Z, Jiang M, et al. Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific. *Immunology*. 2010;129(03):363–374
28. Ohtani O, Ohtani Y: Lymph circulation in the liver. *Anat Rec (Hoboken)* 2008, 291:643–652
29. Peng H, Wisse E, Tian Z. Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity. *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):328–36.
30. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):16795–810.
31. Benedikt Simbrunner, Mattias Mandorfer , Michael Trauner. Gut-liver axis signaling in portal hypertension . 2019 Oct 21;25(39):5897–5917.
32. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*. 2016;13:267–276.
33. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol*. 2012;590:447–458.
34. Willy Hsu, Shang-An Shu, Eric Gershwin. The current immune function of hepatic dendritic cells. *Cell Mol Immunol*. 2007 Oct;4(5):321–8.
35. Jin-Seok Byun, Hyon-Seung Yi. Hepatic Immune Microenvironment in Alcoholic and Nonalcoholic Liver Disease. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6862439.
36. Hui Peng, Eddie Wisse , Zhigang Tian. Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity. *Cell Mol Immunol* . 2016 May;13(3):328–36.
37. Fenglei Li, Zhigang Tian. The liver works as a school to educate regulatory immune cells. *Cell Mol Immunol*. 2013 Jul;10(4):292–302.
38. Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM et al..Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci*. 2016 May;61(5):1294–303.
39. Vito Racanelli, Barbara Rehmann. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006 Şubat; 43 (2 Ek 1): S54–62
40. Shishir Shetty , Patricia F Lalor, David H Adams. Liver sinusoidal endothelial cells - gatekeepers of hepatic immunity *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep;15(9):555–567
41. Andrew M Miller, Norio Horiguchi, Won-Il Jeong et al. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2011 May;35(5):787–93
42. Shuai Z, Leung MW, He X et al. Adaptive immunity in the liver. *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):354–68.
43. Julia L C Baier, Jochen Mattner. Mechanisms of autoimmune liver disease *Discov Med*. 2014 Nov;18(100):255–63.
44. Michal Ganz , Gyongyi Szabo . Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatol Int*. 2013 Aug 30;7 Suppl 2(Suppl 2):771–81.
45. DeGaulle , Chigbu, Ronak Loonawat , Mohit Sehgal . Hepatitis C Virus Infection: Host Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Review Cells*. 2019 Apr 25;8(4):376.
46. DeGaulle , Chigbu, Ronak Loonawat , Mohit Sehgal et al.Hepatitis C Virus Infection: Host Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Review Cells*. 2019 Apr 25;8(4):376
47. Markus H Heim , Robert Thimme. Innate and adaptive immune responses in HCV infections . *J Hepato*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S14–25
48. Anthony Tan, Sarene Koh, Antonio Bertoletti. Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Aug; 5(8): a021428.
49. Lucifora J, Durantel D, Testoni B, Hantz O, Levrero M, Zoulim F. 2010. Control of hepatitis B virus replication by innate response of HepaRG cells. *Hepatology* 51: 63–72.
50. Sucher E, Sucher R, Gradistanac et al. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res* . 2019 Nov 25;2019:9437043.
51. M E Gershwin, A A Ansari, R Mackay. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev*. 2000 Apr;174:210–25..
52. Tian-Yan Shi, Feng-Chun Zhangew . Role of autoimmunity in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* . 2012 Dec 28;18(48):7141–8.

BÖLÜM 12

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMUN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Levent ELMAS¹

Mücahit SEÇME²

GİRİŞ

Karaciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak dördüncü ve dünya genelindeki yeni vakalar açısından altıncı sıradadır (1). Majör bir sağlık problemi olan karaciğer kanserinden, 2012 yılında yaklaşık 782.000 kişiye tanı konmuş ve 746.000 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (2). Karaciğer kanserinin tahmini insidansı, yılda 600.000 ila 800.000 arasında değişmekte olup, bu durum tüm insan kanserlerinin %5.6' sına karşılık gelmektedir ve vaka sayısının 2030 yılına kadar yaklaşık 1 milyon olacağı öngörülmektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde karaciğer kanserinden ölüm oranı 2000 ile 2016 yılları arasında %43 artmıştır. Karaciğer kanseri, %18' lik 5-yıllık sağkalım oranı ile, pankreatik kanserden sonra en ölümcül ikinci tümördür. 5-yıllık sağkalım oranlarının %12' lere kadar düşük olduğu bildirilen Çin gibi Asya ülkelerinde daha da vahim bir durumun olduğu gözlemlenmektedir (1). Karaciğer kanseri, çeşitli histolojik özelliklere ve olumsuz prognoza sahip heterojen bir grup kötü huylu tümörden oluşmaktadır (4). Majör hepatosellüler neoplazmlar arasında hepatosellüler karsinom (HSK veya

HCC), intrahepatik kolanjiyokarsinom (iCCA), hepatoblastom, hepatosellüler adenom ve pediatrik neoplazm bulunmaktadır. HSK, en sık görülen ve iCCA ikinci en sık görülen primer karaciğer kanserleridir (3).

Hepatosellüler karsinom, tüm birincil karaciğer kanserlerinin yaklaşık %80-90' ını oluşturur. HCC insidansı ve ölüm oranları, her yıl yaklaşık 800.000 yeni vaka meydana gelmekte ve bu sayı artmaktadır (4). HCC, gelişmekte olan ülkelerde baskın olmak üzere geniş bir coğrafi değişkenliğe sahiptir; HCC'nin %80' den fazlası Asya ve Sahra altı Afrika'da meydana gelmektedir. Bununla birlikte, HCC insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve diğer gelişmiş ülkelerde artmaktadır ve son 20 yılda HCC ABD'de %114 artmıştır (3). HCC'nin küresel dağılım modelleri coğrafi farklılıkları, etnik farklılıkları, spesifik etiyolojik faktörleri ve sosyoekonomik durumu yansıtır. HCC, genellikle altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkan oldukça ölümcül bir hastalıktır. Vakaların çoğunda karaciğer sirozu, HCC'nin ortaya çıkmasından önce gelir. Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV) virüsleriyle kronik enfeksiyon, aşırı alkol alımı, fungal toksin-aflatoksin B1 (AFB1) ile enfekte

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Bakırçay Üniversitesi, elmas.levent@gmail.com

² Arş. Gör. Dr., Pamukkale Üniversitesi, mehtersecme@gmail.com

şımı yararlı olmayabilir. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, HCC'nin tedavisi ve kontrolü için multidisipliner bir ekip gereklidir. HCC tümör mikro ortamı, tedavideki zorluklara ek olarak farklılık gösterebilir ve tümör bileşimi, hastanın etiyojisine veya genetik geçmişine bağlı olarak değişebilir. Dahası, kanser hücreleri daha önce kullanılan terapötik maddelere hızla dirençli hale gelmek için mekanizmalar geliştirir. Gelişmiş girişimsel radyoloji teknikleriyle birlikte çok yönlü bir tedavi yaklaşımı, HCC'nin kontrolünde ve tedavisinde daha iyi sonuçlar verebilir. Hepatokarsinogenez mekanizmalarında rol alan genlerin ve kodlamayan RNA ile hücrel sinyal yollarının daha iyi aydınlatılmasına paralel olarak tanı ve tedavide daha efektif yaklaşımlar ve stratejiler geliştirilebilir (81).

KAYNAKLAR

1. Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(3):139-152.
2. Tornesello ML, Buonaguro L, Izzo F, Buonaguro FM. Molecular alterations in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C infections. *Onco-target*. 2016;7(18):25087-25102.
3. Alqahtani A, Khan Z, Alloghbi A, Said Ahmed TS, Ashraf M, Hammouda DM. Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Targeted Therapies. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):526. Published 2019 Aug 23.
4. Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology*. 2017;152(4):745-761.
5. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5-13.
6. Dhanasekaran R, Nault JC, Roberts LR, Zucman-Rossi J. Genomic Medicine and Implications for Hepatocellular Carcinoma Prevention and Therapy. *Gastroenterology*. 2019;156(2):492-509.
7. Jiang Y, Han QJ, Zhang J. Hepatocellular carcinoma: Mechanisms of progression and immunotherapy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(25):3151-3167.
8. Facciorusso A, Villani R, Bellanti F, Mitarotonda D, Vendemiale G, Serviddio G. Mitochondrial Signaling and Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 2689-2696
9. Niu ZS, Niu XJ and Wang WH. "Genetic alterations in hepatocellular carcinoma: An update" *World J Gastroenterol* 2016; 7; 22(41): 9069-9095
10. Vincent K, Pichler M, Lee GW, Ling H. MicroRNAs, genomic instability and cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 14475-14491
11. Shen Z. Genomic instability and cancer: an introduction. *J Mol Cell Biol* 2011; 3: 1-3
12. Giam M, Rancati G. Aneuploidy and chromosomal instability in cancer: a jackpot to chaos. *Cell Div* 2015; 10: 3
13. Chan JY. A clinical overview of centrosome amplification in human cancers. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 1122-1144
14. Nishida N, Kudo M, Nishimura T, Arizumi T, Takita M, Kitai S, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Yokomichi N, Nagasaka T, Goel A. Unique association between global DNA hypomethylation and chromosomal alterations in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e72312
15. Fernandez-Banet J, Lee NP, Chan KT, Gao H, Liu X, Sung WK, Tan W, Fan ST, Poon RT, Li S, Ching K, Rejto PA, Mao M, Kan Z. Decoding complex patterns of genomic rearrangement in hepatocellular carcinoma. *Genomics* 2014; 103: 189-203
16. Zhang SH, Cong WM, Xian ZH, Wu MC. Clinicopathological significance of loss of heterozygosity and microsatellite instability in hepatocellular carcinoma in China. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3034-3039
17. Guichard C, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44: 694-698
18. Zhang Q, et al.. Wholegenome sequencing identifies recurrent mutations in hepatocellular carcinoma. *Genome Res* 2013;23: 1422-1433
19. Setshedi M, Andersson M, Kgatle MM, Roberts L. Molecular and cellular oncogenic mechanisms in hepatocellular carcinoma. *S Afr Med J*. 2018;108(8b):41-46. Published 2018 Aug 8.
20. Dimri M, Satyanarayana A. Molecular Signaling Pathways and Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):491. Published 2020 Feb 20.
21. Bhat M, Sonenberg N, Gores GJ: The mTOR pathway in hepatic malignancies. *Hepatology*. 2013; 58(2): 810-818.
22. Liu L, Cao Y, Chen C, et al.: Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res*. 2006; 66(24): 11851-11858.
23. Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, et al.: Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA*. 2008; 299(1): 53-60.
24. Kaposi-Novak P, Lee JS, Gomez-Quiroz L, Coulouarn C, Factor VM, Thorgerisson SS. Met regulated expression

- signature defines a subset of human hepatocellular carcinomas with poor prognosis and aggressive phenotype. *J Clin Invest* 2006;116(6):1582-1595.
25. Osada S, Kanematsu M, Imai H, Goshima S. Clinical significance of serum HGF and c-Met expression in tumor tissue for evaluation of properties and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008;55(82-83):544-549.
 26. Avila MA, Berasain C, Sangro B, Prieto J. New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2006;25(27):3866-3884.
 27. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(8):1263-1284.
 28. Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma [published correction appears in *Future Oncol*. 2012 Jan;8(1):112]. *Future Oncol*. 2011;7(10):1149-1167.
 29. Xu Z, Hu J, Cao H, Pilo MG, Cigliano A, Shao Z, Xu M, Ribback S, Dombrowski F, Calvisi DF, Chen X. Loss of Pten synergizes with c-Met to promote hepatocellular carcinoma development via mTORC2 pathway. *Exp Mol Med*. 2018 Jan 5;50(1):e417.
 30. Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, et al. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest*. 2004;113(12):1774-1783.
 31. Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology*. 2007;45(1):42-52.
 32. Villanueva A, Chiang DY, Newell P, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1972-1984.
 33. Sahin F, Kannangai R, Adegbola O, Wang J, Su G, Torbenson M. mTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms. *Clin Cancer Res*. 2004;10(24):8421-8425.
 34. Ladu S, Calvisi DF, Conner EA, Farina M, Factor VM, Thorgeirsson SS. E2F1 inhibits c-Myc-driven apoptosis via PI3CA/Akt/mTOR and COX-2 in a mouse model of human liver cancer. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1322-1332.
 35. Huang YL, Ning G, Chen LB, et al. Promising diagnostic and prognostic value of E2Fs in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:1725-1740. Published 2019 Feb 19.
 36. Halaschek-Wiener J, Wacheck V, Kloog Y, Jansen B. Ras inhibition leads to transcriptional activation of p53 and down-regulation of Mdm2: two mechanisms that cooperatively increase p53 function in colon cancer cells. *Cellular Signalling*. 2004 Nov;16(11):1319-1327.
 37. Gollob JA, Wilhelm S, Carter C, Kelley SL. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol*. 2006;33(4):392-406.
 38. Galuppo R, Ramaiah D, Ponte OM, Gedaly R. Molecular therapies in hepatocellular carcinoma: what can we target?. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1688-1697.
 39. Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, Tan PH, Soo KC, Tran E. Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol*. 2003;3:19. Published 2003 Aug 8.
 40. Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998;27(4):951-958.
 41. Feng, D.Y.; Zheng, H.; Tan, Y.; Cheng, R.X. Effect of phosphorylation of MAPK and Stat3 and expression of c-fos and c-jun proteins on hepatocarcinogenesis and their clinical significance. *World J. Gastroenterol*. **2001**, 7, 33–36.
 42. Feng DY, Zheng H, Tan Y, Cheng RX. Effect of phosphorylation of MAPK and Stat3 and expression of c-fos and c-jun proteins on hepatocarcinogenesis and their clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2001;7(1):33-36.
 43. Galuppo R, Maynard E, Shah M, et al. Synergistic inhibition of HCC and liver cancer stem cell proliferation by targeting RAS/RAF/MAPK and WNT/ β -catenin pathways. *Anticancer Res*. 2014;34(4):1709-1713.
 44. Yasuda E, Kumada T, Takai S, et al.: Attenuated phosphorylation of heat shock protein 27 correlates with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 337(1): 337–342.
 45. Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, et al.: Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology*. 2006; 130(4): 1117–1128.
 46. Thomas, S.; Snowden, J.; Zeidler, M.; Danson, S. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br. J. Cancer* **2015**, 113, 365–371.
 47. Kan, Z.; Zheng, H.; Liu, X.; Li, S.; Barber, T.D.; Gong, Z.; Gao, H.; Hao, K.; Willard, M.D.; Xu, J. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in hepatocellular carcinoma. *Genome Res*. **2013**, 23, 1422–1433.
 48. Apte, U.; Thompson, M.D.; Cui, S.; Liu, B.; Cieply, B.; Monga, S.P. Wnt/ β -catenin signaling mediates oval cell response in rodents. *Hepatology* **2008**, 47, 288–295.
 49. Langeswaran, K.; Gowthamkumar, S.; Vijayaprakash, S.; Revathy, R.; Balasubramanian, M. Influence of limonin on Wnt signalling molecule in HepG2 cell lines. *J. Nat. Sci. Boil. Med*. **2013**, 4, 126–133.
 50. Renumathy, D.; Salome, B.; Roberts, L.R. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. *F1000Research* **2016**, 5, 879.
 51. Giles, R.H.; Van Es, J.H.; Clevers, H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Bioenerg*. **2003**, 1653, 1–24.
 52. Wong, C.M.; Fan, S.T.; Ng, I.O. β -Catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma: Clinicopathologic and prognostic significance. *Cancer* **2001**, 92, 136–145.

53. Morell CM, Fiorotto R, Fabris L, Strazzabosco M. Notch signalling beyond liver development: emerging concepts in liver repair and oncogenesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(5):447-454.
54. Gil-Garcia B, Baladron V. The complex role of NOTCH receptors and their ligands in the development of hepatoblastoma, cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Biol Cell* 2016;108(2):29-40.
55. Sun W, Ma L, Hao A, et al. [Predictive value of telbivudine in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus in pregnant women with high viremia]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015;23(3):180-183.
56. 109. Roberts LR, Gores GJ: Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis.* 2005; 25(2): 212–225.
57. Burger AM, Seth AK: The ubiquitin-mediated protein degradation pathway in cancer: therapeutic implications. *Eur J Cancer.* 2004; 40(15): 2217–2229.
58. Zhang Y, Chang C, Gehling DJ, et al.: Regulation of Smad degradation and activity by Smurf2, an E3 ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(3): 974–979.
59. Yang Y, Li CC, Weissman AM: Regulating the p53 system through ubiquitination. *Oncogene.* 2004; 23(11): 2096–2106.
60. Wang F, Denison S, Lai JP, et al.: *Parkin* gene alterations in hepatocellular carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004; 40(2): 85–96.
61. Mishra L, Jogunoori W, Johnson L, Tang Y, Katuri V, Shetty K, Mishra B. TGF-beta-signaling is required for ductal progenitor cell survival and epithelial cell differentiation in normal liver. *Gastroenterology.* 2005;128:A353.
62. Massagué J. TGFb signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(10):616–30.
63. Drabsch Y, ten Dijke P. TGF-beta signalling and its role in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2012;31: 553–68.
64. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:131–42.
65. Yang W, Yan HX, Chen L, Liu Q, He YQ, Yu LX, Zhang SH, et al. Wnt/beta-catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells. *Cancer Res.* 2008;68:4287–95.
66. Zulehner G, Mikula M, Schneller D, van Zijl F, Huber H, Sieghart W, Grasl-Kraupp B, et al. Nuclear beta-catenin induces an early liver progenitor phenotype in hepatocellular carcinoma and promotes tumor recurrence. *Am J Pathol.* 2010;176:472–81.
67. Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, Giannelli G. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology.* 2008;47:1557–66.
68. Giannelli G, Villa E, Lahn M. Transforming growth factor-b as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2014;74(7):1890–4.
69. Yang ZF, Ngai P, Ho DW, et al. Identification of local and circulating cancer stem cells in human liver cancer. *Hepatology* 2008; 47:919–928.
70. Klungboonkrong V, Das D, McLennan G. Molecular Mechanisms and Targets of Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(7):949-955.
71. Wong CM, Tsang FH, Ng IO. Non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma: molecular functions and pathological implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(3):137-151.
72. Kitagawa, N. et al. Downregulation of the microRNA biogenesis components and its association with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 104, 543–551 (2013).
73. Akkiz H. The Emerging Role of MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2014;4(1):45-50. doi:10.5005/jp-journals-10018-1095
74. Xu X, Tao Y, Shan L, Chen R, Jiang H, Qian Z, Cai F, Ma L, Yu Y. “The Role of MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma” *Journal of Cancer*, 2018; 9(19): 3557-3569.
75. Siomi, M. C., Sato, K., Pezic, D. & Aravin, A. A. PIWI-interacting small RNAs: the vanguard of genome defence. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 246–258 (2011).
76. Rizzo, F. et al. Specific patterns of PIWI-interacting small noncoding RNA expression in dysplastic liver nodules and hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 7,54650–54661 (2016).
77. Law, P. T. et al. Deep sequencing of small RNA transcriptome reveals novel non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 58, 1165–1173 (2013).
78. Guttman, M.; Rinn, J.L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature*2012,482, 339–346.
79. Li, S.P.; Xu, H.X.; Yu, Y.; He, J.D.; Wang, Z.; Xu, Y.J.; Wang, C.Y.; Zhang, H.M.; Zhang, R.X.; Zhang, J.J.; et al.LncRNA HULC enhances epithelial-mesenchymal transition to promote tumorigenesis and metastasis ofhepatocellular carcinoma via the miR-200a-3p/ZEB1 signaling pathway.*Oncotarget*2016,7, 42431–42446.
80. Chen X, Tang FR, Arfuso F, et al. The Emerging Role of Long Non-Coding RNAs in the Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Biomolecules.* 2019;10(1):66. Published 2019 Dec 31.
81. Janku F, Kaseb AO, Tsimberidou AM, Wolff RA, Kurzrock R. Identification of novel therapeutic targets in the PI3K/AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma using targeted next generation sequencing. *Oncotarget* 2014; 5: 3012-3022
82. Hani Alotaibi, Nese Atabey, Kasım Diril, Esra Erdal, and Mehmet Ozturk . “Molecular Mechanisms of Hepatocellular Carcinoma”. Chapter 3. 43-63. Springer International Publishing Switzerland 2016. B.I. Carr (ed.), *Hepatocellular Carcinoma, Current Clinical Oncology*,

BÖLÜM 13

HEPATOSİT TRANSPLANTASYONU VE KÖK HÜCRE

Gülsemin ÇİÇEK¹

KARACİĞERE DAYALI REJENERATİF TIPTA MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN ROLÜ

Mezenkimal kök hücreler (MKH), kendi kendini yenileyebilen ve in vitro çoğalma potansiyeli gösteren farklılaşmamış hücrelerdir. Embriyo blastomerleri tek başına canlı organizmayı meydana getirme potansiyeline sahip totipotent kök hücrelerdir. Blastokist aşamasındaki embriyonun iç hücre kitlesinden elde edilen kök hücreler, her 3 germ yaprağına da oluşturabilme potansiyeline sahip pluripotent kök hücrelerdir. Yağ, umbilikal kord, diş, endometrium ve kemik iliği gibi dokulardan elde edilebilen MKH'ler ise multipotent özelliktedir; embriyonik, fetal veya indüklenmiş pluripotent hücrelerden daha güvenlidir. Klinik uygulamalarda kullanıma daha yatkındırlar ve kullanımları nedeniyle etik sorun ortaya çıkmaz. Pluripotent kök hücrelerin kullanımı hem etik açıdan hem de teratom oluşum riski açısından güvenilir değildir. Dondurma-çözme işlemlerine oldukça dayanıklı olan MKH'ler, farklılaşma potansiyellerini korumaya devam ederler. MKH'ler, in vitro ortamda kültürlenerek, gerekli uyaran koşulları ile yağ, kas, kemik, kıkırdak ve hepatosit hücresine farklılaşmaları için indüklenebilir.

Akut karaciğer hasarı oluşturulan deney hayvanı ile yapılan çalışmalarda; MKH'lerin in vitro olarak hepatosit benzeri hücrelere (HLC) farklılaşması sağlanarak in vivo transplantasyonunun karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve rejenerasyonu desteklediği gösterilmiştir (1, 2).

Viral enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, çeşitli toksinler ve genetik bozukluklar gibi faktörler, karaciğer fonksiyonunu bozan kronik karaciğer hastalığı veya akut karaciğer yetmezliği için günümüzde kullanılan en etkili tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. Ancak donör organ eksikliği, immunolojik red reaksiyonları, cerrahi komplikasyonlar ve maliyet açısından düşünüldüğünde alternatif tedavi arayışları devam etmektedir. MKH'ler; kardiyak, immunolojik ve nörolojik birçok hastalıkta klinik olarak denenmiştir ve ümit verici olumlu sonuçlar elde edilmiştir ve karaciğer hastalıklarında da kullanılmaya başlanmıştır. MKH'ler bağışıklık düzenleyici etkileri, karaciğer rejenerasyon kapasitesini desteklemeleri ve hepatositlere farklılaşabilme özellikleri gibi kapasiteleriyle karşımıza çıkmaktadır (3, 4). MKH'ler karaciğere intravenöz, intrahepatik, intrasplenik, intraperitoneal veya portal venöz enjeksiyonla nakledilebilir.

¹ Uzm. Dr., Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gulseminyuksel@gmail.com

arasında perde oluşturmak, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin muhafaza etmektir. Bu amaçla aljinik bazlı biyopolimerler hücre mikrokapsüllemesi amacıyla 1980 yılında kullanılmıştır (24). Mikrokapsülleme, nakledilen hücreleri bağışıklık sisteminden, enzimlerden ve antikorlardan koruyucu bir bariyer oluşturarak oksijen, metabolit ve besin alışverişine izin verir. Hepatositlerin poli-L-lizin aljinat ile kapsüllemesi, hepatositlerin canlılığını ve sentetik yeteneğini geliştirir ve bağışıklık reddini önler (25). Akut karaciğer hasarlı farelerde yapılan bir çalışmada; hepatositlerin MKH'lerle beraber kapsüllemesi, inflamatuvar yanıtı azaltarak terapötik etkiler elde edilmesini sağlamıştır (26).

Klinik hepatosit transplantasyonunun güvenliği ve kısa vadeli etkinliği kanıtlanmıştır; bununla birlikte, klinik uygulamalarını genişletmek için, temel olarak donör organların yetersizliği, düşük hücre aşılması ve uzun süreli etkinin olmaması ile ilgili bazı büyük engellerin aşılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Zhang S, Zhu Z, Wang Y, Liu S, Zhao C, Guan W, et al. Therapeutic potential of Bama miniature pig adipose stem cells induced hepatocytes in a mouse model with acute liver failure. 2018;70(4):1131-41.
- Yuan J, Li W, Huang J, Guo X, Li X, Lu X, et al. Transplantation of human adipose stem cell-derived hepatocyte-like cells with restricted localization to liver using acellular amniotic membrane. 2015;6(1):1-14.
- Lee KD, Kuo TK, Whang-Peng J, Chung YF, Lin CT, Chou SH, et al. In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells. 2004;40(6):1275-84.
- Chien CC, Yen BL, Lee FK, Lai TH, Chen YC, Chan SH, et al. In vitro differentiation of human placenta-derived multipotent cells into hepatocyte-like cells. 2006;24(7):1759-68.
- Kharaziha P, Hellström PM, Noorinayer B, Farzaneh F, Aghajani K, Jafari F, et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. 2009;21(10):1199-205.
- Jang YO, Kim YJ, Baik SK, Kim MY, Eom YW, Cho MY, et al. Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study. 2014;34(1):33-41.
- Driscoll J, Patel TJ. The mesenchymal stem cell secretome as an acellular regenerative therapy for liver disease. 2019;1-11.
- Tang WP, Akahoshi T, Piao JS, Narahara S, Murata M, Kawano T, et al. Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth factor. 2015;30(6):1065-74.
- Apostolou KG, Papanikolaou IG, Katselis C, Feretis T, Kleissas D, Konstadoulakis MM, et al. Undifferentiated adipose tissue stem cell transplantation promotes hepatic regeneration, ameliorates histopathologic damage of the liver, and upregulates the expression of liver regeneration-and liver-specific genes in a rat model of partial hepatectomy. 2018;2018.
- Nicolas CT, Hickey RD, Chen HS, Mao SA, Lopera H, Guita M, Wang Y, et al. Concise review: liver regenerative medicine: from hepatocyte transplantation to bioartificial livers and bioengineered grafts. 2017;35(1):42-50.
- Sokal EJC. From hepatocytes to stem and progenitor cells for liver regenerative medicine: advances and clinical perspectives. 2011;44:39-43.
- Zhang J, Zhao X, Liang L, Li J, Demirci U, Wang SJ. A decade of progress in liver regenerative medicine. 2018;157:161-76.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. 2006;126(4):663-76.
- Huang C-S, Lin H-C, Lu K-H, Wu W-W, Yang Y-C, Yang Y-P, et al. Generation of high quality of hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells with Parp1 but lacking c-Myc. 2018;81(10):871-7.
- Graffmann N, Ring S, Kawala M-A, Wruck W, Ncube A, Trompeter H-I, et al. Modeling nonalcoholic fatty liver disease with human pluripotent stem cell-derived immature hepatocyte-like cells reveals activation of PLIN2 and confirms regulatory functions of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. 2016;25(15):1119-33.
- Jellali R, Bernier ML, Tauran Y, Gilard F, Danoy M, Kido T, et al. Metabolomic profiling during the differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells. 2020;112:17-26.
- Takayama K, Akita N, Mimura N, Akahira R, Taniguchi Y, Ikeda M, et al. Generation of safe and therapeutically effective human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells for regenerative medicine. 2017;1(10):1058-69.
- Zhu S, Rezvani M, Harbell J, Mattis AN, Wolfe AR, Benet LZ, et al. Mouse liver repopulation with hepatocytes generated from human fibroblasts. 2014;508(7494):93-7.
- Huang P, Zhang L, Gao Y, He Z, Yao D, Wu Z, et al. Direct reprogramming of human fibroblasts to functional

- and expandable hepatocytes. 2014;14(3):370-84.
20. Wang M, Yu J, Cai L, Yang XJMT. Direct reprogramming of mouse fibroblasts into hepatocyte-like cells by polyethyleneimine-modified nanoparticles through epigenetic activation of hepatic transcription factors. 2020;17:100281.
 21. Choi JS, Han S, Ryu HA, Kim SWJJoTE, Medicine R. Directly induced hepatogenic cells derived from human fibroblast ameliorate liver fibrosis. 2020.
 22. Dhawan A, Strom SC, Sokal E, Fox IJ. Human hepatocyte transplantation. Hepatocytes: Springer; 2010. p. 525-34.
 23. Siefert J, Hillebrandt K, Moosburner S, Podrabsky P, Geisel D, Denecke T, et al. Hepatocyte Transplantation to the Liver via the Splenic Artery in a Juvenile Large Animal Model. 2019;28(1_suppl):14S-24S.
 24. Lim F, Sun AMJS. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. 1980;210(4472):908-10.
 25. YANG J, HAO H, WANG W, SHI XJSSV. Advances in single mammalian cells encapsulation technologies. 2020;50(4):406-26.
 26. Kong D, Xu H, Chen M, Yu Y, Qian Y, Qin T, et al. Co-encapsulation of HNF4 α Overexpressing UMSCs and Human Primary Hepatocytes Ameliorates Mouse Acute Liver Failure. 2020.

BÖLÜM 14

KARACİĞER VE SİRKADİYEN RİTİM

Volkan TEKİN¹

GİRİŞ

Sirkadiyen, sözcük olarak iki Latince kelimeden oluşmaktadır. Circa “ilgili” anlamına gelirken, dian ise “gün” anlamına gelmekte gün ile ilgili olarak çevrilmektedir. Sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık, yeme, hormonal salınım gibi birçok fizyolojik döngünün 24 saatlik periyotlarda gelişmesine verdiğimiz bir isimdir. Sirkadiyen ritim, memelilerde hipotalamusta suprakiasmatik nükleustan (SKN) kontrol edilmekte ve bütün sempatik sinir sistemi gibi nöral ve endokrin yollar burada düzenlenmektedir. Sirkadiyen ritim, temelde ışık ve yemek gibi çevresel faktörlere göre günlük düzenlenir (1). Işık, SKN’ye retinal yolla ulaşan predominant faktördür. Retinohipotalamik liflerin oluşturduğu özel sinirsel yolla karanlık- aydınlık ya da başka bir deyişle gece- gündüz değişim bilgilerini SKN’ye aktarılır. SKN’den çıkan efferent lifler sayesinde, uyku-uyanıklık döngüsü, epifizden melatonin salınımı dahil birçok sistemin nöronal ve hormonal düzenlenmesi gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda, SKN’den bağımsız olarak birçok organ ve dokunun kendine özel sirkadiyen ritmi olduğu gösterilmiştir (2).

Yapılan çalışmalarda birçok nörolojik ve psikiyatrik bozukluğun fizyopatolojisinde sirkadiyen

ritimdeki düzensizliklerin olduğu gösterilmiştir (3). Jetlag yaşayan uçak yolcularında ve vardiyalı çalışanlarda sirkadiyen ritmin bozulmasına bağlı olarak metabolik bozuklukların olduğu bunun yanı sıra, yorgunluk, insomnia ve vücut kitle indeksindeki artış göze çarpmaktadır (4,5). Uzun süreli bozukluklarda ise kanser hücrelerinin gelişimini kolaylaştırdığı ve metastaz oluşmasını hızlandırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (6,8). Sirkadiyen ritim fonksiyonları yaşa bağlı olarak değişim göstermektedir. Obezite, sirkadiyen ritmi en çok değiştiren etmenlerden biridir. Ancak sirkadiyen ritmin bozulmasının kilo artışına neden olduğu bilindiğinden, obezitenin mi sirkadiyen ritmi bozduğu yoksa bozulmuş sirkadiyen ritmin mi obeziteye neden olduğu kesinlik kazanmamakla birlikte yapılan çalışmalar her iki durumun da birbirini tetiklediğini göstermektedir (9). Sonuç olarak sirkadiyen ritim insan fizyolojisinde ve hastalıklarında önemli bir yere sahiptir.

Moleküler düzeyde, sirkadiyen ritmi oluşturan majör saat genleri CLOCK (circadien locomotor output cycles kaput), BMAL1 (Brain and muscle-Arnt-like 1), PER1-3 (period1,2,3), CRY1-2 (cryptochrome 1-2.), TIM (timeless). Sirkadiyen ritmi oluşturan moleküler yollar-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, volkan.tekin@sbu.edu.tr

yonunun karaciğer metastazı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (45,46). Sınırlı beslenme yoluyla sirkadiyen saat sisteminin sıfırlanması, tümör büyümesini %40 oranında yavaşlatmak için yeterli olduğu; bu yavaşlamanın, hücre stresi, metabolizma ve hücre döngüsü genlerinin salınımlarının artmış genliği ile ilişkili olduğu görülmektedir (47,48).

SONUÇ

Karaciğer hastalıkları, günümüz dünyasında gerek yaşam şeklimiz gerekse de beslenme şekillerimiz sonucu birçok insanın yaşamak zorunda kalabileceği ciddi hastalıklardır. Sirkadiyen ritim vücudumuzun hem merkezi hem de periferik organlarında temel düzenleyici mekanizmalardan biridir. Yukarıda bahsedildiği gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde yer almaktadır. Siroz kanser gibi ölüm oranı yüksek olan bu hastaların ve tabi ki erken dönem karaciğer hastalığı olan hastaların tedavileri düzenlenirken, kişinin yaşam şekli, uyku uyandırıcılık döngüsü yani sirkadiyen saati iyice incelenmelidir. Klinisyenlerin bu konuda önerilerde bulunulması, hastaların farkındalığının artırılması hastalığın seyrini etkileyeceğinden dolayı unutulmaması gereken bir husustur.

KAYNAKLAR

- Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J. Ganong's Review of Medical Physiology, 26e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J, editors. Lange. 2019. 273–275 p.
- Sevim S. Uygunun Kronobiyojisi. In: Kaynak H, Ardic S, editors. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Derneği, Nobel Tıp Kitapevi; 2011. p. 77–83.
- Sale M V., Ridding MC, Nordstrom MA. Circadian modulation of neuroplasticity in humans and potential therapeutic implications [Internet]. Vol. 21, Reviews in the Neurosciences. Rev Neurosci; 2010 [cited 2020 Sep 12]. p. 55–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458887/>
- Kolla BP, Auger RR. Jet lag and shift work sleep disorders: How to help reset the internal clock. Cleve Clin J Med [Internet]. 2011 [cited 2020 Sep 12];78(10):675–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21968474/>
- Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Spence DW, Cardinali DP. Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: The role of melatonin and its analogs [Internet]. Vol. 27, Advances in Therapy. Adv Ther; 2010 [cited 2020 Sep 12]. p. 796–813. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20827520/>
- Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: A summary of the evidence and studies in Seattle [Internet]. Vol. 17, Cancer Causes and Control. Cancer Causes Control; 2006 [cited 2020 Sep 12]. p. 539–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16596308/>
- Filipski E, Subramanian P, Carrière J, Guettier C, Barbason H, Lévi F. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice. Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen [Internet]. 2009 Nov [cited 2020 Sep 12];680(1–2):95–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833225/>
- Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee CC. The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. Cell [Internet]. 2002 Oct 4 [cited 2020 Sep 12];111(1):41–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12372299/>
- Tong X, Yin L. Circadian rhythms in liver physiology and liver diseases. Compr Physiol [Internet]. 2013 [cited 2020 Sep 2];3(2):917–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720334/>
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of Neural Sciences. fifth edit, McGraw-Hill; 2012. 53 p.
- Froy O. The circadian clock and metabolism [Internet]. Vol. 120, Clinical Science. Clin Sci (Lond); 2011 [cited 2020 Sep 2]. p. 65–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929440/>
- Shibata S. Neural regulation of the hepatic circadian rhythm [Internet]. Vol. 280, Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol; 2004 [cited 2020 Sep 2]. p. 901–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15382011/>
- Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kernhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behavior. Science (80-) [Internet]. 1994 Apr 29 [cited 2020 Sep 12];264(5159):719–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8171325/>
- Sakamoto K, Nagase T, Fukui H, Horikawa K, Okada T, Tanaka H, et al. Multitissue circadian expression of rat period homolog (rPer2) mRNA is governed by the mammalian circadian clock, the suprachiasmatic nucleus in the brain. J Biol Chem [Internet]. 1998 Oct 16 [cited 2020 Sep 12];273(42):27039–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9765215/>
- Kalsbeek A, La Fleur S, Van Heijningen C, Buijs RM. Suprachiasmatic GABAergic inputs to the paraventricu-

- lar nucleus control plasma glucose concentrations in the rat via sympathetic innervation of the liver. *J Neurosci* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2020 Sep 12];24(35):7604–13. Available from: [/pmc/articles/PMC6729629/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178610/)
16. Jump DB. Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Sep 12];14(2):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178610/>
 17. Hodson L, Frayn KN. Hepatic fatty acid partitioning. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Sep 12];22(3):216–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21494141/>
 18. Canaple L, Rambaud J, Dkhis-Benyahya O, Rayet B, Ngan ST, Michalik L, et al. Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor α defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2006 [cited 2020 Sep 12];20(8):1715–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16556735/>
 19. Pan X, Zhang Y, Wang L, Mahmood Hussain M. Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP. *Cell Metab* [Internet]. 2010 Aug 4 [cited 2020 Sep 12];12(2):174–86. Available from: [/pmc/articles/PMC2925198/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20925198/?report=abstract)
 20. Gachon F, Leuenberger N, Claudel T, Gos P, Jouffe C, Olela FF, et al. Proline- and acidic amino acid-rich basic leucine zipper proteins modulate peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 Mar 22 [cited 2020 Sep 12];108(12):4794–9. Available from: www.pnas.org/lookup/suppl/
 21. Gooley JJ. Circadian regulation of lipid metabolism. In: *Proceedings of the Nutrition Society* [Internet]. Cambridge University Press; 2016 [cited 2020 Sep 2]. p. 440–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225642/>
 22. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* [Internet]. 2002 May 3 [cited 2020 Sep 13];109(3):307–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015981/>
 23. Rudic RD, McNamara P, Curtis A-M, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, et al. BMAL1 and CLOCK, Two Essential Components of the Circadian Clock, Are Involved in Glucose Homeostasis. Steve O'Rahilly, editor. *PLoS Biol* [Internet]. 2004 Nov 2 [cited 2020 Sep 13];2(11):e377. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.0020377>
 24. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008 Sep 30 [cited 2020 Sep 13];105(39):15172–7. Available from: www.pnas.org/cgi/content/full/
 25. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Sep 13];16(10):1152–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20852621/>
 26. Hughes KA, Webster SP, Walker BR. 11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) inhibitors in type 2 diabetes mellitus and obesity [Internet]. Vol. 17, *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Expert Opin Investig Drugs; 2008 [cited 2020 Sep 13]. p. 481–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363514/>
 27. Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A, Houston PM, Schmoll D, Jamieson P, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1997 Dec 23 [cited 2020 Sep 13];94(26):14924–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9405715/>
 28. Bandín C, Martínez-Nicolas A, Ordovás JM, Ros Lucas JA, Castell P, Silvente T, et al. Differences in circadian rhythmicity in CLOCK 311T/C genetic variants in moderate obese women as assessed by thermometry, actimetry and body position. *Int J Obes* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Sep 13];37(8):1044–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183326/>
 29. Tahara Y, Shibata S. Circadian rhythms of liver physiology and disease: Experimental and clinical evidence. Vol. 13, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 217–26.
 30. Mazzocchi G, Vinciguerra M, Oben J, Tarquini R, De Cosmo S. Non-alcoholic fatty liver disease: The role of nuclear receptors and circadian rhythmicity [Internet]. Vol. 34, *Liver International*. Blackwell Publishing Ltd; 2014 [cited 2020 Sep 2]. p. 1133–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24649929/>
 31. Kudo T, Tamagawa T, Shibata S. Effect of chronic ethanol exposure on the liver of Clock-mutant mice. *J Circadian Rhythms* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2020 Sep 13];7:4. Available from: [/pmc/articles/PMC2671492/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2671492/?report=abstract)
 32. Garfinkel D, Zisapel N. Liver cirrhosis and circadian rhythm. [Internet]. Vol. 125, *Annals of internal medicine*. Ann Intern Med; 1996 [cited 2020 Sep 13]. p. 154. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8678376/>
 33. Montagnese S, Middleton B, Mani AR, Skene DJ, Morgan MY. Sleep and circadian abnormalities in patients with cirrhosis: Features of delayed sleep phase syndrome? *Metab Brain Dis* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Sep 13];24(3):427–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19756996/>
 34. Farnell YZ, Allen GC, Nahm SS, Neuendorff N, West JR, Chen WJA, et al. Neonatal alcohol exposure differ-

- entially alters clock gene oscillations within the suprachiasmatic nucleus, cerebellum, and liver of adult rats. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2008 Mar [cited 2020 Sep 13];32(3):544–52. Available from: /pmc/articles/PMC2709413/?report=abstract
35. Chen P, Han Z, Yang P, Zhu L, Hua Z, Zhang J. Loss of clock gene *mPer2* promotes liver fibrosis induced by carbon tetrachloride. *Hepatol Res* [Internet]. 2010 Nov 28 [cited 2020 Sep 13];40(11):1117–27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1872-034X.2010.00695.x>
 36. Li T, Eheim AL, Klein S, Uchner FE, Smith AC, Brandon-Warner E, et al. Novel role of nuclear receptor *rev-erba* in hepatic stellate cell activation: Potential therapeutic target for liver injury. *Hepatology* [Internet]. 2014 [cited 2020 Sep 13];59(6):2383–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497272/>
 37. Ma K, Xiao R, Tseng H-T, Shan L, Fu L, Moore DD. Circadian Dysregulation Disrupts Bile Acid Homeostasis. Zhou W-L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 Aug 31 [cited 2020 Sep 13];4(8):e6843. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0006843>
 38. Chen P, Kakan X, Wang S, Dong W, Jia A, Cai C, et al. Deletion of clock gene *Per2* exacerbates cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *Exp Toxicol Pathol* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Sep 13];65(4):427–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261359/>
 39. Han Y, Onori P, Meng F, DeMorrow S, Venter J, Francis H, et al. Prolonged exposure of cholestatic rats to complete dark inhibits biliary hyperplasia and liver fibrosis. *Am J Physiol Liver Physiol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Sep 13];307(9):G894–904. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00288.2014>
 40. Benegiamo G, Mazzocchi G, Cappello F, Rappa F, Scibetta N, Oben J, et al. Mutual Antagonism between Circadian Protein Period 2 and Hepatitis C Virus Replication in Hepatocytes. Ray R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 8 [cited 2020 Sep 13];8(4):e60527. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0060527>
 41. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer [Internet]. Vol. 342, *Cancer Letters. Cancer Lett*; 2014 [cited 2020 Sep 13]. p. 9–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099911/>
 42. Feillet C, van der Horst GTJ, Levi F, Rand DA, Delaunay F. Coupling between the circadian clock and cell cycle oscillators: Implication for healthy cells and malignant growth. *Front Neurol* [Internet]. 2015 May 11 [cited 2020 Sep 13];6(MAY):96. Available from: www.frontiersin.org
 43. Cui M, Zheng M, Sun B, Wang Y, Ye L, Zhang X. A Long Noncoding RNA Perturbs the Circadian Rhythm of Hepatoma Cells to Facilitate Hepatocarcinogenesis. *Neoplasia* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Sep 13];17(1):79–88. Available from: /pmc/articles/PMC4309731/?report=abstract
 44. Huisman SA, Oklejewicz M, Ahmadi AR, Tamanini F, Ijzermans JNM, van der Horst GTJ, et al. Colorectal liver metastases with a disrupted circadian rhythm phase shift the peripheral clock in liver and kidney. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2020 Sep 13];136(5):1024–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29089>
 45. Mazzocchi G, Panza A, Valvano MR, Palumbo O, Carella M, Pazienza V, et al. Clock gene expression levels and relationship with clinical and pathological features in colorectal cancer patients. *Chronobiol Int* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Sep 13];28(10):841–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22080729/>
 46. Oshima T, Takenoshita S, Akaike M, Kunisaki C, Fujii S, Nozaki A, et al. Expression of circadian genes correlates with liver metastasis and outcomes in colorectal cancer. *Oncol Rep* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Sep 13];25(5):1439–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21380491/>
 47. Levi F, Okyar A, Dulong S, Innominato PF, Clairambault J. Circadian timing in cancer treatments [Internet]. Vol. 50, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology. Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 2010 [cited 2020 Sep 13]. p. 377–421. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20055686/>
 48. Li XM, Delaunay F, Dulong S, Claustrat B, Zampera S, Fujii Y, et al. Cancer inhibition through circadian reprogramming of tumor transcriptome with meal timing. *Cancer Res* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2020 Sep 13];70(8):3351–60. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/>

BÖLÜM 15

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE GÜNCEL GELİŞMELER

Türkan GÜNEY¹
Ali KARATAŞ²

GİRİŞ

2018 yılında yayınlanan en son WHO verilerine göre Türkiye’de karaciğer hastalığı ölümleri toplam ölümlerin 6.173’ üne veya %1.52’ sine ulaşmıştır. Yaşa dayalı ölüm hızı 100.000 kişi başına 7,84’ tür (1). Viral hepatitlere bağlı mortalite aşılama, yeni ilaçlar sayesinde düşerken son yıllarda özellikle non alkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) bağlı morbidite ve mortalite giderek artmaktadır (2).

Karaciğer hastalığı sessizce gelişebilir; hiçbir belirti veya semptom olmadan karaciğer yetmezliği veya portal hipertansiyon komplikasyonları gelişebilir. Bu terminal evrede serum aminotransferaz seviyeleri normal iken sentez fonksiyonunu gösteren bilirubin, albümin, uluslararası normleştirilmiş oranı (INR) ve trombosit sayısı bozulmuş olabilir. Serum aminotransferaz seviyeleri karaciğer sirozunun ciddiyeti ile korelasyon göstermez (3).

Karaciğer fonksiyon testleri hem primer tarama olarak hem de statin gibi verilen ilaçların yan etkilerinin monitorizasyonu için kullanılmaktadır (4).

KARACİĞER FONKSİYONLARI NELERDİR?

Karaciğer, detoksifikasyon ve metabolizma da önemli bir rol oynayan değişik fonksiyonel yapılardan oluşmuş çok yönlü hayati bir vücut organıdır. Karaciğer fonksiyonel olarak kompleks bir organ olması nedeniyle, detoksifikasyon, depolama, sekresyon, sindirim, sentez, atılım, eritropoez, homeostaz ve metabolik fonksiyonlar gibi çeşitli fonksiyonlarda hayati biyokimyasal rol oynar (5).

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Karaciğer çeşitli işlevler yerine getirdiğinden, karaciğerin fonksiyonunun tam olarak tahmin edilmesini sağlamak için tek bir test yeterli değildir. Karaciğerin birçok fonksiyonunu değerlendirmek için çeşitli biyokimyasal testler kullanılır. Bu testlere topluca “karaciğer fonksiyon testleri” (KCFT) denir. KCFT, insanları karaciğer hastalığının varlığı açısından taramak, altta yatan neden, hastalığın şiddeti, prognozu ve tedavinin etkinliğini takip etmek için kullanılır (6).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, tgny@hotmail.com

² Uzm. Dr., Kars Devlet Hastanesi, akaratas85@hotmail.com

istenerek hemoliz dışlandıktan sonra karaciğer kaynaklı nedenler olarak ilaç kullanımı (rifampisin gibi) Gilbert sendromu, Crigler-Najjar sendromu düşünülmelidir. ALP ve GGT yüksekliğinin eşlik etmediği direkt bilirubin yüksekliklerinde kalıtsal Dubin-Johnson sendromu ve Rotor sendromu ön planda düşünülmelidir (61,62).

18. Karaciğer dışı aminotransferaz yükseklikleri ilgili klinik durumlarda beklenir (63). Bunlar;

- Miyokard enfarktüsü
- Kas hastalıkları (herediter olanları distrofiler,metabolik hastalıklar edinsel olanlar ise miyozitler, rabdomyoliz, kramplardır) (rabdomyoliz durumlarında AST>ALTx3)
- Hipo ve hipertiroidizm
- Addison hastalığı
- Çölyak hastalığı
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Konjestif kalp yetmezliği
- Sıcak çarpması
- Malign hipertermi
- Ağır fiziksel egzersiz

19. İskemik hepatopati/hepatit durumlarında AST seviyeleri ALT'den önce 5000U/L seviyelere ulaşır. Laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri aşırı yükselmiştir. ALT/LDH oranı<1 olması tipiktir. AST'nin önce pik yapması kendine has intralobüler distrubisyona uğraması sebebiyledir. Hipoksiye bağlı zon 3 hasarı oluşur. Hastaların %80' inde bilirubin seviyeleri 34 mg/dL altındadır (64,65).

20. ALT ve AST 15 kattan fazla yükselmesi ciddi yükseklik anlamını taşır ve olasılıkları azaltmaktadır. Akut viral hepatitler, iskemik hepatit, septik şok, Budd-Chiari sendromu veya hepatik arter obstruksiyonu gibi vasküler hastalıklar, toksik-ilâç ilişkili karaciğer hasarı, otoimmün hepatit, akut biliyer kolanjit, karaciğerin kanser tarafından diffüz infiltrasyonu, karaciğer cerrahisi/travması, veno-oklüzif hastalık, HELLP sendromu, Wilson hastalığı sebepler akla gelmelidir (66).

21. ALT'nin masif yükselmesi (>10,000 U/L) ise şok/iskemik hepatopati ya da ilâç/toksik hepatit (çoğunlukla asetaminofen) ilişkilidir (66).

KAYNAKLAR

1. <https://www.worldlifeexpectancy.com/turkey-liver-disease>
2. Kaya, Eda, and Yusuf Yılmaz. "Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey." *The Turkish Journal of Gastroenterology* 30.10 (2019): 865.
3. Dufour, D. Robert, et al. "Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring." *Clinical chemistry* 46.12 (2000): 2050-2068.
4. Sherwood, Paul, et al. "How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact." *BMJ: British Medical Journal* 322.7281 (2001): 276.
5. V S, Lakshmi S. Liver Function Tests Protocol and Significance. *International Journal of Advanced Research*. 2018;6(9):631-54.
6. Astegiano M, Sapone N, Demarchi B, Rossetti S, Bonardi R, Rizzetto M. Laboratory evaluation of the patient with liver disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2004;8:3-10.
7. D Longo A Fauci. *Harrison's Gastroenterology and Hepatology* 2nd edition 2013.
8. Mistakes in liver function test abnormalities and how to avoid them. *UEG Education* 2017;17:1-5.
9. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6-19.
10. Limdi J, Hyde G. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(932):307-12.
11. Özdemir PDS. Rutin Karaciğer Testleri. *Nobel Med*. 2009;5(2):5-9.
12. Savaş N. Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2014;5(3):1-7.
13. Thapa B, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2007;74(7):663-71.
14. Doğan S, Sağlık A, Yılmaz A, Özüçelik DN. Acil Serviste Artmış Kan Amonyak Düzeyinin Prognostik Değerliliği.
15. Wijdicks EF. Hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(17):1660-70.
16. Uygun A, Polat Z. Viral hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar. *Güncel gastroenteroloji*. 2009;13(4):211-24.

17. Lott J, Wolf P. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST). *Clinical enzymology: a case-oriented approach*. 1986:111-38.
18. Fishman WH. Alkaline phosphatase isozymes: recent progress. *Clinical biochemistry*. 1990;23(2):99-104.
19. Whitfield J. Gamma glutamyl transferase. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2001;38(4):263-355.
20. Dr. Pulak Raj DRKK. Utility of 5' nucleotidase test in detection of various liver diseases. *International Journal of Medical and Health Research* 2017;3(9):15-6.
21. Friedman LS, Chopra S, Travis A. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Up to Date. 2014.
22. Beckett G, Walker SW, Rae P, Ashby P. *Lecture Notes: Clinical Biochemistry*: John Wiley & Sons; 2010.
23. Rae P, Crane M, Pattenden R. *Clinical Biochemistry*: John Wiley & Sons; 2017.
24. Lilford, R. J., et al. "Birmingham and Lambeth liver evaluation testing strategies (BALLETS): a prospective cohort study." (2013).
25. Donnan, P. T., et al. "Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE)." *Health Technology Assessment* (2009).
26. Duh, Mei-Sheng, Alexander M. Walker, and Kenneth H. Kronlund. "Descriptive epidemiology of acute liver enzyme abnormalities in the general population of central Massachusetts." *Pharmacoepidemiology and drug safety* 8.4 (1999): 275-283.
27. Hyeon, Chang Kim, et al. "Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study." *Bmj* 328.7446 (2004): 983.
28. Neuschwander-Tetri, Brent A., Aynur Ünalp, and Michael H. Creer. "Influence of local reference populations on upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels." *Archives of internal medicine* 168.6 (2008): 663-666.
29. Dutta, Anand, et al. "Variability in the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase levels: a statewide study." *Hepatology* 50.6 (2009): 1957-1962.
30. Arndt, Volker, et al. "Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality." *International archives of occupational and environmental health* 71.6 (1998): 405-412.
31. Nomura, F., et al. "Liver function in moderate obesity--study in 534 moderately obese subjects among 4613 male company employees." *International journal of obesity* 10.5 (1986): 349.
32. Wejstål, R., et al. "Persistent alanine aminotransferase elevation in healthy Swedish blood donors-mainly caused by obesity." *Vox sanguinis* 55.3 (1988): 152-156.
33. Piton, Annie, et al. "Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C." *Hepatology* 27.5 (1998): 1213-1219.
34. Prati, Daniele, et al. "Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels." *Annals of internal medicine* 137.1 (2002): 1-10.
35. Lee, Jae Keun, et al. "Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology." *Hepatology* 51.5 (2010): 1577-1583.
36. Della Corte, Claudia, et al. "Pediatric liver diseases: current challenges and future perspectives." *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 10.2 (2016): 255-265.
37. Lunder, Aida Kapic, et al. "Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* 151.4 (2016): 660-669.
38. Weismüller, Tobias J., et al. "Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis." *Gastroenterology* 152.8 (2017): 1975-1984.
39. Chatwin, Troy. "Diagnosing liver disease in asymptomatic patients: Identifying liver disease before it becomes clinically apparent offers manifest advantages to both provider and patient.(Recertification Refresher)." *JAAPA-Journal of the American Academy of Physicians Assistants* 14.12 (2001): 39-47.
40. McPherson, Stuart, et al. "Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease." *Gut* 59.9 (2010): 1265-1269.
41. Parkes, Julie, et al. "Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease." *Gut* 59.9 (2010): 1245-1251.
42. Chalasani, Naga, et al. "The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association." *Hepatology* 55.6 (2012): 2005-2023.
43. Dufour, D. Robert, et al. "Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests." *Clinical chemistry* 46.12 (2000): 2027-2049.
44. European Association for The Study of The Liver, and European Association for the Study of Diabetes (EASD). "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease." *Obesity facts* 9.2 (2016): 65-90.
45. Chalasani, Naga P., et al. "ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury." *American Journal of Gastroenterology* 109.7 (2014): 950-966.

46. Giannini, Edoardo G., Roberto Testa, and Vincenzo Savarino. "Liver enzyme alteration: a guide for clinicians." *Cmaj* 172.3 (2005): 367-379.
47. <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage>
48. Lok, Anna SF, and Brian J. McMahon. "Chronic hepatitis B: update 2009." (2009).
49. Weinbaum, Cindy M., et al. "Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection." (2008).
50. Alter, Miriam J. "Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection." *Journal of hepatology* 44 (2006): S6-S9.
51. Sanyal, Arun J. "AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease." *Gastroenterology* 123.5 (2002): 1705-1725.
52. Nyblom, Helena, et al. "High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking." *Alcohol and alcoholism* 39.4 (2004): 336-339.
53. Beutler, Ernest, et al. "Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA." *The Lancet* 359.9302 (2002): 211-218.
54. Gurrin, Lyle C., et al. "HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity." *Hepatology* 50.1 (2009): 94-101.
55. Vierling, John M. "Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: diagnosis and management." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13.12 (2015): 2088-2108.
56. Roberts, Eve A., and Michael L. Schilsky. "AASLD Practice Guidelines." *Hepatology* (2003).
57. Carrell, Robin W., and David A. Lomas. "Alpha1-antitrypsin deficiency—a model for conformational diseases." *New England Journal of Medicine* 346.1 (2002): 45-53.
58. Fairbanks, Kyrsten D., and Anthony S. Tavill. "Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review." *American Journal of Gastroenterology* 103.8 (2008): 2136-2141.
59. Lindor, Keith D., et al. "Primary biliary cirrhosis." *Hepatology* 50.1 (2009): 291-308.
60. Lindor, Keith D., Kris V. Kowdley, and Edwyn M. Harrison. "ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis." *American Journal of Gastroenterology* 110.5 (2015): 646-659.
61. ArAGon, GeorGe, and Zobair M. Younossi. "When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients." *Cleve Clin J Med* 77.3 (2010): 195-204.
62. Giannini, Edoardo G., Roberto Testa, and Vincenzo Savarino. "Liver enzyme alteration: a guide for clinicians." *Cmaj* 172.3 (2005): 367-379.
63. Verslype, Chris. "Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients." (2004): 285-289.
64. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000;109:109-113
65. Fuchs, Shmuel, et al. "Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients." *Journal of clinical gastroenterology* 26.3 (1998): 183-186.
66. Lee, William M., R. Todd Stravitz, and Anne M. Larson. "Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011." *Hepatology* (Baltimore, Md.) 55.3 (2012): 965.

BÖLÜM 16

SARILIKTA PATOFİZYOLOJİ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tuba ERÜRKER ÖZTÜRK¹

GİRİŞ

Kolestaz safra yapımında fonksiyonel bir eksiklik veya safra salgılanmasında bozulma ve safra ağacının herhangi bir seviyesinde safra akışının engellenmesi ile meydana gelir. Hastalarda genellikle sarılık, kaşıntı, çay rengine idrar yapma ve dışkı rengine açılma gibi şikayetlere neden olur. Kan tetkiklerinde alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT) gibi enzimlerde yükseklik ve direkt baskın hiperbilirubinemi saptanabilir. Total bilirubin değeri serumda 2mg/dl 'nin üzerinde saptandığında sklerada sarılık görülür. Sarılık uzun sürece devam ederse karaciğerde kronik değişikliklere sebep olabilir (1-2).

SAFRA OLUŞUMU

Bilirubin hemoglobin, myoglobin, sitokrom ve katalaz gibi hem halkası içeren maddelerin yıkımı ile ortaya çıkar. Günlük yapım miktarı 4mg/kg'dır. Normal serum düzeyi 1mg/dl'yi geçmez. %70 indirekt %30'u direkt hakimiyetlidir (3). Total bilirubin değeri serumda 2 mg/dl 'nin üzerine çıktığında dilde frenulumda, lateralden başlayarak sklerada ve sert damakta sarılık saptanır. Total bilirubin değeri serumda 3 mg/dl 'nin üzerine

çıktığında ise ciltte sararma görülür.

Hem halkası içeren proteinlerin hem oksijenaz enzimi ile yıkımı sonucu biliverdin ortaya çıkar. Biliverdin biliverdin redüktaz ile indirekt bilirubine dönüşür (4). İndirekt bilirubin albümin ve prealbümine bağlanarak karaciğerde sinüzoidlere ulaşır. Özellikle salisilatlar ve sülfasalazin albümine bağlanmada bilirubin ile yarışarak serumda indirekt bilirubini artırır. Sinüzoidlerdeki bilirubin ligandin ile endoplazmik retikülümeye taşınır. Burada glukronil transferaz ile konjugasyona uğrar ve plazmaya geçer (şekil 1).

SAFRA YOLLARI

Kanaliküller, hepatositlerin kanaliküler yüzlerinin birleşmesi ile oluşur. Periportal hepatositler ile temasta olan ve kısmen kolanjiositler ile örtülü Hering kanalları (terminal duktüller) ve sonrası duktuller (dış çap <20 µm. ve kuboidal yer yer yassı epitelyum hücre ile döşeli) ile devam eder. Sırayla interlobüler safra kanalları gelir, bunlar da hafif kolumner veya kuboidal epitelyum ile örtülüdür. Küçük (dış çap 20-40 µm) ve orta (dış çap 40-80 µm) çaplı olmak üzere iki gruba ayrılır. İnterlobüler safra kanalları 6 adet daha kuboid veya alçak yassı epitel ile döşelidir, periportal hepato-

¹ Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, drozturktuba@gmail.com

Tablo 2. Fizyopatolojik mekanizmalar ile kolestaz etiyojisi**1. Hepatosellüler kolestaza neden olan hastalıklar**

- a. Genetik (Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz {PFIC}, Benign Rekürren İntrahepatik Kolestaz {BRIC}, metabolik hastalıklar)
- b. Hormonlar (Gebelik, ilaçlar, tiroid hastalıkları)
- c. Sitokinler (İnfeksiyon, kolestatik hepatit, Makrofaj aktivasyon sendromu {Hemofagositik Sendrom}, Still hastalığı)
- d. Toksinler (Endotoksinler, steroid, klorpromazin gibi ilaçlar, total parenteral nütrisyon)
- e. Konjesyon (Konjestif hepatopati, Budd Chiari sendromu, Venooklüzif hastalık)

2. Mikroskopik Safra Yolu Hastalıkları

- a. Konjenital hastalıklar (Alagille, Kistik fibrozis, Alfa-1 antitripsin)
- b. Neoplastik hastalıklar (Hodgkin lenfoma, Histiyozis X, Makrofaj aktivasyon sendromu)
- c. İdiyopatik Erişkin Duktopenisi
- d. İlaçlar ve toksinler
- e. İskemi
- f. İnfeksiyonlar (Enterik □E. Coli □, viral □CMV, HCV, HBV, EBV□, Kriptosporidia)
- g. Otoimmün (Primer biliyer siroz, Primer sklerozan kolanjit □PSK□, Ig G4 ilişkili kolanjit, Sarkoidoz, Kronik graft versus host hastalığı, akut rejeksiyon)

3. Makroskopik safra yolları hastalıkları

- a. Konjenital (Biliyer atrezi, Duktal plate malformasyonları, Biliyer hamartomlar, Caroli sendromu, Kistik fibrozis)
- b. Neoplastik hastalıklar (Kolanjiosellüler tümörler, periampuller tümörler, pankreas başı tümörleri, metastatik kitleler)
- c. Otoimmün (PSK, overlap sendromları, Ig G4 ilişkili kolanjit, Graft versus host hastalığı, Sarkoidoz)
- d. İnfeksiyonlar (HIV ilişkili, paraziter hastalıklar, bakteriyel asendan kolanjit, rekürren pyojenik kolanjit)
- e. Sekonder sklerozan kolanjit (Travma, iskemi, vaskülit)

KAYNAKLAR

1. Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1481-1496.
2. Hirschfield GM, Heathcote EJ. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25: 175-179.
3. Lester R, Schmid R. Bilirubin metabolism. *N Engl J Med* 1964;270:779.
4. Landow SA, Callahan EW Jr, Schmid R. Catabolism of heme in vivo: comparison of the simultaneous production of bilirubin and carbon monoxide. *J Clin Invest* 1970;49:914.
5. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio: an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24:8335.
6. Righetti ABB, Kaplan MM. Disparate responses of serum and hepatic alkaline phosphatase and 58-nucleotidase to bile duct obstruction in the rat. *Gastroenterology* 1972; 62:1034.
7. Eshchar J, Ruzki C, Zimmerman HJ et al. Serum levels of 58-nucleotidase in disease. *Am J Clin Pathol* 1967;47:598.
8. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology* 1988;8:385.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51:237-267.

BÖLÜM 17

GEBELİK VE KARACİĞER

Özlem KOŞAR CAN¹
Batuhan BAŞPINAR²

GİRİŞ

Gebelik esnasında ortaya çıkan normal olarak kabul edilen fizyolojik ve hormonal değişiklikler ile karaciğer hastalıklarına neden olan fonksiyonel bozuklukların ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu gebelerin yaklaşık %3'ünde görülmektedir (1-3). Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olabileceği gibi, anne ve fetüste morbidite ve mortalite ile sonuçlanan ciddi karaciğer hastalığı da olabilmektedir. Bundan dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedenini hızlı bir şekilde değerlendirmesi gerekmektedir. Gebelikte saptanan karaciğer hastalıklarının sınıflaması üç ana başlıkta toplanabilir; gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, gebelik esnasında ortaya çıkan karaciğer hastalıkları ve gebelik öncesinde de var olan karaciğer hastalıkları (Tablo 1). Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, gebelikte saptanan karaciğer hastalıklarının en sık nedenidir (4,5). Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları genellikle belli gebelik haftalarında saptanmakta iken, gebeliğe özgü olmayan karaciğer hastalıkları herhangi bir gebelik haftasında saptanmaktadır. Gebeliğe özgü karaciğer hasta-

lıklarının tipik klinik semptomları dikkatle ayırt edilmelidir.

Anne ve fetüsün morbidite ve mortalitesi açısından, gebelikte saptanan karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısının dikkatlice yapılıp, uygun tedavinin en doğru zamanda başlanması önem arz etmektedir.

Tablo 1. Gebelik trimesterlerinde karşılaşılan Karaciğer hastalıkları

Gebeliğe özgü

- Hipermezis gravidarum (1. Trimester)
- Gebeliğin intrahepatik kolestazı (2. ve 3. Trimester)
- Preeklampsi (2. ve 3. Trimester)
- HELLP sendromu (2. ve 3. Trimester)

Gebelik sırasında gelişen

- Akut viral hepatit
- Budd-Chiari sendromu
- Kolelithiazis
- İlaç ilişkili hepatotoksisite

Gebelik öncesinde var olan

- Kronik viral hepatit
- Otoimmün hepatit
- Siroz
- Wilson hastalığı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, ozlemcan@pau.edu.tr

² Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, batuhanbaspinar@gmail.com

HEV

Endemik bölgelerde HEV enfeksiyonuna bağlı akut karaciğer yetmezliği gebelikte gebe olmayan kontrollere göre daha sık görülmektedir. Gebelikte akut HEV enfeksiyonu %15-25 hasta da mortal seyretmektedir (86). Gebelikten önce HEV ile karşılaşmış hastalarda gebelik esnasında yaşanan reinfeksiyonda akut karaciğer yetmezliği daha nadir görülmüştür (87). Gebe hastalarda ribavirin kullanımı önerilmemektedir. Hastalara destek tedavisi önerilirken terapötik terminasyon ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır (88).

KARACİĞER NAKLİ

Karaciğer nakli, kronik karaciğer hastalığına bağlı infertiliteyi çoğunlukla ortadan kaldırmaktadır. Karaciğer nakli sonrası 24 ay kontrasepsiyon sağlanması; immunsupresif tedavi rejiminin idame dozuna ulaşması ve organın fonksiyonunun değerlendirilebilmesi açısından önerilmektedir (89). Genel olarak karaciğer nakilli hastalarda gebelik sonuçları iyi seyretmekle beraber bu hastalarda bazı komplikasyonlar görülebilir. Bu hastalarda bazal böbrek fonksiyon bozukluğunun daha sık olması ve immunsupresif tedaviler sebebiyle hipertansiyon ve preeklampsı sıklıkla (89). Preeklampsı ve greft rejeksiyonu sebebiyle erken doğum sıklığı artmıştır. Ek olarak, prednizolon kullanımına bağlı gestasyonel diyabet riski artmış olup bu hastalarda ilk trimestırda ve 24-28 haftalar arasında tarama yapılması önerilmektedir.

Karaciğer nakli ömür boyu immunsupresif tedavi gerektirir. Kortikosteroid, takrolimus ve azatiopurin ile birlikte teratojenite riskinde hafif artış mevcuttur. Bu hastalar maternal-fetal tıp uzmanlarıyla birlikte takip edilmelidir.

Gebelik esnasında fetal ve maternal mortalite olmaksızın karaciğer nakli yapılan hastalar bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliğine sebep olan olay gebelik ilişkili bir karaciğer hastalığı ise gebeliğin sonlandırılarak hastaya destek tedavi verilmesi ilk tercih olmalıdır.

SONUÇ

Karaciğer hastalıklarında tedavi imkanlarının gelişmesi ile gebelik imkanı artmıştır. Kronik karaciğer hastalığında gebelik öncesi dönemde hastalık kontrolü sağlanmalı, gebelik sırası ve sonrasında yakın izlemi yapılmalıdır. Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının tanısı erken konularak uygun tedavi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010;375:594-605.
2. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10:2520-2526.
3. Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, Williams R. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology*. 1997;26:1258-1262.
4. Ellington SR, Flowers L, Legard-Williams JK, et al. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):524.e1.-524.e7.
5. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002;51(6):876-880.
6. Henry F, Quatresooz P, Valverde-Lopez JC, Pierard GE. Blood vessel changes during pregnancy: a review. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:65-69.
7. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology*.1986;10:555-570.
8. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15:897-906.
9. Fairweather DV. Nausea and vomiting during pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1978;7:91-105.
10. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107:277-284.
11. Taskin S, Taskin EA, Seval MM, et al. Serum levels of adenosine deaminase and pregnancy-related hormones in hyperemesis gravidarum. *J Perinat Med*. 2009;37:32-35.
12. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid*. 2009;19:863-868.
13. Gill BK, Jindal P, Kumar R, et al. A study of thyroid status in hyperemesis gravidarum. *Indian J Clin Biochem*. 2007;22:148-151.

14. Kuscı NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J*. 2002;78:76–79.
15. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008;53:2334–2358.
16. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61:255–268.
17. Conchillo JM, Koek GH. Hyperemesis gravidarum and severe liver enzyme elevation. *J Hepatol*. 2002;37:162–163.
18. Conchillo JM, Pijnenborg JM, Peeters P, et al. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med*. 2002;60:374–378.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237–267.
20. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1649–1653.
21. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2049–2066.
22. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1649–1653.
23. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005;42:1399–1405.
24. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40:467–474.
25. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;59:1482–1491.
26. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary disease: a population-based study. *Hepatology*. 2006;43: 723–728.
27. Marschall HU, Wikstrom Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology*. 2013;58:1385–1391.
28. Wikstrom Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *J Hepatol*. 2015;63:456–461.
29. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut*. 2007;56:265–270.
30. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1416–1419.
31. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:389–395.
32. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:389–395.
33. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, et al. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:115–120.
34. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57:951–956.
35. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002;51:876–880.
36. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *J Emerg Med*. 2011;40(4):380–384.
37. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, et al. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1464–1466.
38. Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, et al. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *J Perinatol*. 2016;36(1):25–29.
39. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104.
40. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
41. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
42. Green A, Loughna P, Broughton Pipkin F. OS102. Continuing pathology following a hypertensive pregnancy and the risk of future disease. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2:235.
43. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006764.
44. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational

- tional Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):237-260.
45. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol.* 2014;36(5):416-513.
 46. Roberts JM, Villar J, Arulkumaran S. Preventing and treating eclamptic seizures. *BMJ.* 2002;325(7365):609.
 47. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:532-550.
 48. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):501-509.
 49. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, et al. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA.* 2002;288(17):2163-2166.
 50. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5):981-991.
 51. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(1):190-197.
 52. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):914-934.
 53. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:532-550.
 54. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, et al. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 419-424.
 55. Varma RR. Course and prognosis of pregnancy in women with liver disease. *Semin Liver Dis.* 1987; 7:59.
 56. Schweitzer IL, Peters RL. Pregnancy in hepatitis B antigen positive cirrhosis. *Obstet Gynecol.* 1976; 48:53S.
 57. Palatnik A, Rinella ME. Medical and Obstetric Complications Among Pregnant Women With Liver Cirrhosis. *Obstet Gynecol.* 2017; 129:1118-1123.
 58. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, et al. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:694-699.
 59. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int.* 2010;30:275-283.
 60. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg.* 1982;143:21-25.
 61. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl.* 2008; 14:1081-1091.
 62. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Boosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017;310-335.
 63. Ingraham CR, Padia SA, Johnson GE, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement during pregnancy: a case series of five patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38:1205-1210.
 64. Hamilton MI, Alcock R, Magos L, et al. Liver transplantation during pregnancy. *Transplant Proc.* 1993;25:2967-2968.
 65. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, et al. Model for endstage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:694-699.
 66. Shimono N, Ishibashi H, Ikematsu H, et al. Fulminant hepatic failure during perinatal period in a pregnant woman with Wilson's disease. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26:69-73.
 67. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:531-532.
 68. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722.
 69. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:556-560.
 70. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut.* 2001;48:97-102.
 71. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, et al. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:95-100.
 72. Wilson CH, Manas DM, French JJ. Laparoscopic liver resection for hepatic adenoma in pregnancy. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45:828-833.
 73. Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol.* 2011; 54:553-558.
 74. Lau WY, Leung WT, Ho S, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. *Cancer.* 1995;75:2669-2676.
 75. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology.* 1999; 213:352-361.
 76. Mavros MN, Mayo SC, Hyder O, Pawlik TM. A systematic review: treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2012; 215:820-830.
 77. Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chi-

- ari syndrome: maternal and fetal outcomes. *J Hepatol*. 2009; 51:47-54.
78. Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. *J Viral Hepat*. 2011;18:468-473.
 79. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA*. 1985; 253:1740-1745.
 80. Mahadevan U. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medication in pregnancy. *Gastroenterology*. 2006;131:283-311.
 81. Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;1;7(9):e019022.
 82. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63:261-183.
 83. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199:38.e1.
 84. Wijampreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41:39-45.
 85. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*. 2000;31:751-755.
 86. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, et al. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet*. 2000;356:1328-1329.
 87. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med*. 2007;147:28-33.
 88. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA, et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:95-101.
 89. Kar P, Sengupta A. A guide to the management of hepatitis E infection during pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(3):205-211.
 90. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, et al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003;102:121.

BÖLÜM 18

KARACİĞER VE BESLENMEYE KLİNİK VE MOLEKÜLER AÇIDAN YAKLAŞIM

Hatice HAMARAT¹
Özge ALKAN TALİ²

GİRİŞ

Karaciğer hastalığı olan kişilerde beslenme, hastalığın tedavisine de önemli katkıda bulunması nedeniyle çok önemlidir. Karaciğer hastalıklarının çoğunun tedavisi komplikedir. Buna bir de yetersiz beslenme sorunları eklenmesi ile işin içinde çıkılması zor bir durum haline gelebilir. Karaciğer hastalarında yetersiz beslenmeye bağlı malnütrisyon oldukça sık saptanan bir durumdur. Yetersiz beslenme prevelansı hastanın hastalığı arttıkça daha da artar. Yaşam kalitesini iyileştirmek ve beslenmeyle ilişkili tıbbi komplikasyonları önlemek için ileri düzeyde tanı konmuş hastalar da karaciğer hastalığının beslenme durumu hızlıca değerlendirilmeli ve uygun diyet müdahaleleri ile desteklenmelidir. Ayrıca, belirli gıda takviyeleri ve / veya kısıtlayıcı diyetler, altta yatan bir metabolik veya beslenme veya beslenme ile ilişkili hepatik rahatsızlıkları olanlar için çok önemlidir.

Beslenme ve iltihaplanma

Son yıllarda birçok kronik hastalığın ortak mekanizmasının kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon olduğundan bahseden çalışmalar

yapılmaktadır (1). Kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon diyetle ortaya çıkabilir ve yine diyetle ortadan kaldırılabilir (2,3). Vücuda alınan gıda miktarı ve kalitesi özellikle yüksek kalori alımı düşük besin unsurlarına sahip diyet modelleri ve kişinin genetik alt yapısının kronik enflamatuvar durumu etkileyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (4). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, istilacı patojenlere karşı birinci basamak savunma mekanizmasıdır. Bununla birlikte, aynı sistem, aynı zamanda steril inflamasyon, metabolik inflamasyon veya metainflamasyon olarak da adlandırılan herhangi bir sistemik veya lokal enfeksiyon yokluğunda kronik düşük dereceli inflamasyonun birinci basamak başlatıcısı olarak hizmet eder (5). Literatürde, sağlıklı besleme modellerinin, kronik düşük dereceli sistemik inflamasyonu tetikleyen doğuştan gelen bağışıklık sinyalinin anormal aktivasyonu ile ilişkili olduğu konusunda önemli bir fikir birliği vardır (6). Aşırı kalori alımı (aşırı beslenme) veya yetersiz beslenme (mikro besinlerde zayıf olan diyet) başlı başına enflamatuvar sitokinleri uyarak insülin direncine (IR) ve ilişkili bozukluklara yol açar. Sağlıklı ve sağlıklı beslenme kalıpları ve gıda bileşenlerinin hem doğrudan hem de dolaylı et-

¹ Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, hklncal@hotmail.com

² Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, ozgealkan83@gmail.com

katabolizmasını önler. Sirozlu hastalarda günlük önerilen kalori alımı 35-40 kcal/kg'dır. Alınan bu kalorinin 1-1,5 kg/gün (kuru vücut ağırlığı) / gün protein içermesi önerilmektedir. Önceki yıllarda ensefalopatiyi önleme amaçlı protein kısıtlama diyetleri önerilse de günümüzde sarkopeninin önlenmesi için katı protein kısıtlı diyetler önerilmemektedir. Sirozlu hastalarda tüketilmesi önerilen protein çeşidi bitkisel protein ve süt kaynaklı proteinlerdir. Bu gıdalarda bulunan dallı zincirli amino asitlerin sirozlu hastalardaki olumlu etkisi nedeniyle önerilmektedir. Dallı zincirli aminoasitlerin alımının artması iştahı ve kas sentezini artırabilir. Bununla beraber hastaların hayvansal protein tüketiminden de tamamen vazgeçmemesi gerekir. Çünkü bu gıdaları tüketmeden toplam protein ihtiyacını karşılamak zor olabilir. Sirozlu hastaların beslenmesinde bir diğer önemli konu ideal bileşim ve öğün alım sıklığının belirlenmesidir. Sirozlu hastalarda karaciğerin glikojen depolama yeteneğindeki değişiklikler sebebiyle proteinle birlikte yeterli karbonhidrat alımı önem taşır. Besin gruplarının düzenli ve sık aralıklarla tüketilmesi beslenme ihtiyaçlarının karşılamasını ve hastanın vücudunun açlık durumunda geçirdiği sürenin azaltmasını sağlar. Sirozlu hastalardaki bir diğer sorun vitamin mineral eksiklikleridir. Özellikle A, D, E, K vitaminleri ve pridoksin, tiamin ve B12, çinko ve magnezyum eksikliği sık karşılaşılan durumlardır. Hastalarda beslenme değerlendirilirken mikronutrient eksikliği riski de göz önünde bulundurulmalı ve gerektiğinde takviye edilmelidir (52,53). Sirozlu hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesi için multidisipliner bir ekip oluşturulmalı ve beslenme durumu değerlendirilirken antropometrik ölçümlerin yanı sıra hastanın beslenme öyküsü ve besin tüketimleri kaydedilmeli ve hastaya özel beslenme planı geliştirilip hasta sık aralıklarla takip edilmelidir. Bu yaklaşımla takip edilen hastalarda erken dönemde malnutrisyonun tanınması sağlanarak morbidite ve mortalitenin azaltılması sağlanır (54).

SONUÇ

Sağlam bir diyet-enflamasyon-sağlık ilişkisinin tanınması, sağlıklı beslenme yaklaşımlarının benimsenmesini gelecekte önemli bir önleyici ve tedavi hedefi haline getirerek hastalık riskini ve ciddiyetini etkiler. Çok sayıda kronik hastalığın patogeneğinde kronik düşük dereceli inflamasyonun önemli rolü göz önüne alındığında, beslenme epidemiyolojisinde yenilikçi teknolojilerin uygulanması ve uygun anti-inflamatuvar diyet müdahaleleri, diyetin önlenmesinde uzman beslenme uzmanlarının rolünü göstermektedir. Yaşam kalitesini iyileştirmek ve beslenmeyle ilişkili tıbbi komplikasyonları önlemek için karaciğer hastalığının beslenme durumları derhal değerlendirilmeli ve uygun kişiler tarafından desteklenmelidir. Ayrıca, belirli gıda takviyeleri ve / veya kısıtlayıcı diyetler, altta yatan bir metabolik veya beslenme veya beslenme ile ilişkili hepatik rahatsızlıkları olanlar için sıklıkla gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Wong, B. W., A. Meredith, D. Lin, and B. M. McManus. 2012. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol* 28:631-41. Xue, S., C. H. Wasserfall, M. Parker, T. M. Brusko, S. McGrail, K. McGrail,
2. Minihane, A. M., S. Vinoy, W. R. Russell, A. Baka, H. M. Roche, K. M. Tuohy, J. L. Teeling, E. E. Blaak, M. Fenech, D. Vauzour, H. J. McArdle, B. H. Kremer, L. Sterkman, K. Vafeiadou, M. M. Benedetti, C. M. Williams, and P. C. Calder. 2015. Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. *Br J Nutr* 114:999-1012.
3. Shivappa, N., J. R. Hebert, A. Marcos, L. E. Diaz, S. Gomez, E. Nova, N. Michels, A. Arouca, E. Gonzalez-Gil, G. Frederic, M. Gonzalez-Gross, M. J. Castillo, Y. Manios, M. Kersting, M. J. Gunter, S. De Henauw, K. Antonios, K. Widhalm, D. Molnar, L. Moreno, and I. Huybrechts. 2017. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol Nutr Food Res* 61:1-10.
4. Neustadt, J. 2006. Western diet and inflammation. *Integr. Med* 5:14-18. Niculescu, M. D., and D. S. Lupu. 2011. Nutritional influence on epigenetics and effects on longevity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14:35-40.
5. Hotamisligil, G. S. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860-7.

6. Galland, L. 2010. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract* 25:634–40. Ganz, M., and G. Szabo. 2013. Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatology* 7:771–81.
7. Neale, E. P., M. J. Batterham, and L. C. Tapsell. 2016. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: A meta-analysis. *Nutr Res* 36:391–401.
8. Nasef, N. A., S. Mehta, and L. R. Ferguson. 2017. Susceptibility to chronic inflammation: an update. *Arch Toxicol* 91:1131–41.
9. Jacobs, D. R., and L. C. Tapsell. 2013. Food synergy: The key to a healthy diet. *Proc Nutr Soc* 72:200–6.
10. Cordain, L., S. B. Eaton, A. Sebastian, N. Mann, S. Lindeberg, B. A. Watkins, J. H. O'Keefe, and J. Brand-Miller. 2005. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 81:341–54.
11. Esposito, K., F. Nappo, R. Marfella, G. Giugliano, F. Giugliano, M. Ciotola, L. Quagliaro, A. Ceriello, and D. Giugliano. 2002. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation* 106:2067–72.
12. Steckhan, N., C. D. Hohmann, C. Kessler, G. Dobos, A. Michalsen, and H. Cramer. 2016. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 32:338–48.
13. Jegatheesan, P., and J. P. De Bandt. 2017. Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients* 9:230–42.
14. Esposito, K., and D. Giugliano. 2006. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 27:15–20.
15. Diamanti-Kandarakis, E., O. Papalou, E. A. Kandaraki, and G. Kassi. 2017. Mechanism in endocrinology. Nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women. *Eur J Endocrinol* 176:R79–99.
16. Mohanty, P., W. Hamouda, R. Garg, A. Aljada, H. Ghanim, and P. Danz. 2000. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2970–3.
17. Sun, S. Z., and M. W. Empie. 2012. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metab (Lond)* 989.
18. Buyken, A. E., J. Goletzke, G. Joslowski, A. Felbick, G. Cheng, C. Herder, and J. C. Brand-Miller. 2014. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr* 99:813–33.
19. Pahwa, R., and I. Jialal. 2016. Hyperglycemia induces toll-like receptor activity through increased oxidative stress. *Metab Syndr Relat Disord* 14:239–41.
20. Soeki, T., and M. Sata. 2016. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J* 57:134–9.
21. Levitan, E. B., N. R. Cook, M. J. Stampfer, P. M. Ridker, K. M. Rexrode, J. E. Buring, J. E. Manson, and S. Liu. 2008. Dietary glycemic index, dietary glycaemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism* 57:437–43.
22. North, C. J., C. S. Venter, and J. C. Jerling. 2009. The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 63:921–33.
23. Bo, S., G. Ciccone, S. Guidi, R. Gambino, M. Durazzo, L. Gentile, M. Casadei, P. Cavallo-Perin, and G. Pagano. 2008. Diet or exercise: what is more effective in preventing or reducing metabolic alterations? *Eur J Endocrinol* 159:685–91.
24. Ma, Y., J. R. Hebert, W. Li, E. R. Bertone-Johnson, B. Olendzki, S. L. Pagoto, L. Tinker, M. C. Rosal, I. S. Ockene, J. K. Ockene, J. A. Griffith, and S. Liu. 2008. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition* 24:941–9.
25. Fardet, A. 2010. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: What is beyond fibre? *Nutr Res Rev* 23:65–134. Feliciano Pereira, P., C. das Graças de Almeida, and C. Alfenas Rde. 2014.
26. Baek, C., and F. Tacke. 2014. Balance of inflammatory pathways and interplay of immune cells in the liver during homeostasis and injury. *EXCLI J* 13:67–81.
27. Cobbina, E., and F. Akhlaghi. 2017. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolism - enzymes and transporters. *Drug Metab Rev* 17:1–15.
28. Mandato C, Nuzzi AD, Vajro P. Nutrition and Liver Disease. *Nutrients Journal*. 2018;10,9.
29. Imai, K.; Takai, K.; Watanabe, S.; Hanai, T.; Suetsugu, A.; Shiraki, M.; Shimizu, M. Sarcopenia Impairs Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma: The Role of Liver Functional Reserve and Tumor-Related Factors in Loss of Skeletal Muscle. *Nutrients* 2017, 9, 1054.
30. Leong, D.P.; Teo, K.K.; Rangarajan, S. et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 2015, 386, 266–273.
31. Dasarthy, S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012, 3, 225–237.
32. Perumpail, B.J.; Li, A.A.; Cholankeril, G.; Kumari, R.; Ahmed, A. Optimizing the Nutritional Support of Adult Patients in the Setting of Cirrhosis. *Nutrients* 2017, 9, 1114.
33. Plauth, M.; Cabré, E.; Campillo, B.; Kondrup, J.; Marchesini, G.; Schütz, T.; Shenkin, A.; Wendon, J.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin. Nutr.* 2009, 28, 436–444.
34. Guercio Nuzio, S.; Ann Tizzard, S.; Vajro, P. Tips and hints for the transition: What adult hepatologists should know when accept teens with a pediatric hepatobiliary

- disease. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2014; 38, 277–283.
35. Thompson, R.J.; Azevedo, R.A.; Galoppo, C.; Lewindon, P.; McKiernan, P. Cholestatic and metabolic liver diseases: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004; 39, 611–615.
 36. Poeta, M.; Pierri, L.; Vajro, P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Children 2017; 4, 66.
 37. Troisi, J.; Pierri, L.; Landolfi, A.; Marciano, F.; Bisogno, A.; Belmonte, F.; Palladino, C.; Guercio Nuzio, S.; Campiglia, P.; Vajro, P. Urinary Metabolomics in Pediatric Obesity and NAFLD Identifies Metabolic Pathways/Metabolites Related to Dietary Habits and Gut-Liver Axis Perturbations. Nutrients 2017; 9, 485.
 38. Cankurtaran M, Arslan S., Nonalkolik steatohepatit etyopatogenezinde oksidatif stres, lipidperoksidasyonu, mitokondriyal hasar, sitokinler ve endotoksinlerin rolü, Güncel Gastroenteroloji 6(1): 5-8, 2002.
 39. Day C: Pathogenesis of steatohepatitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2002;16 (5):663-678
 40. Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik karaciğer yağlanması ve steatohepati, İst Tıp Fak Derg 2010; 73(3): 85-89, 2010.
 41. Rosso N, Chavez-Tapia NC, Tiribelli C, et al., Translational approaches: from fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis, World J Gastroenterol. 2014;20:9038–49.
 42. 3. Türkiye –Azerbaycan Ortak Hepatoloji Kursu NAFLD-NASH: Yeni Gelişmeler ve Tedavi Hedefi Paneli 2017 (<https://docplayer.biz.tr/109528138-Tani-prognoz-ve-tedavi.html> adresinden ulaşılmıştır)
 43. Lopez-Velazquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodriguez G, et al., The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. Ann Hepatol, 2014;13:166–78.
 44. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al., The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology 2018;67:328–357.
 45. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO), EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, J Hepatol 2016;64:1388–1402.
 46. Minno M., Russolillo A., Lupoli R. et al., Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, World J Gastroenterol 2012;18(41):5839–47.
 47. Alfin-Slater R.B., Bernick S., Changes in tissue lipid and tissue histology resulting from essential fatty acid deficiency in rats, Am J Clin Nutr 1958;6(6):613–24.
 48. Truswell AS., Dietary fibre and plasma lipids, Eur J Clin Nutr 1995;49 Suppl 3:S105–S109.
 49. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease 2019
 50. Ye Q., Yin W., Zhang L., Xiao H., Qi Y., Liu S., Qian B., Wang F., Han T., The value of grip test, lysophosphatidylcholines, glycerophosphocholine, ornithine, glucuronic acid decrement in assessment of nutritional and metabolic characteristics in hepatitis B cirrhosis, PLoS ONE, 2017;12:e0175165, doi: 10.1371/journal.pone.0175165.
 51. Journal of Hepatology 2019 vol. 70 j 172–193
 52. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al., ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease, Clin Nutr 2006;25:285–294.
 53. Medici V, Mendoza MS, Kappus MR., Liver disease, In: Mueller CM, ed. The ASPEN Adult Nutrition Support Core Curriculum, 3rd edn. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2017.

BÖLÜM 19

KARACİĞER HASTALIKLARINDA GİRİŞİMSEL ENDOSKOPIK YÖNTEMLER

Mehmet ALPUA¹

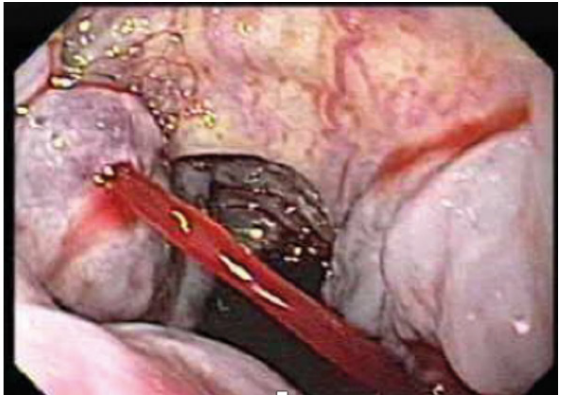
GİRİŞ

Karaciğer hastalıklarında tanı ve daha çok tedavide kullanılan çeşitli girişimsel endoskopik yöntemler mevcuttur, bu bölümde daha sık karşılaştığımız ve daha yaygın uygulamada olan yöntemlerden klinik yaklaşım şeklinde bahsedeceğiz.

Klinik uygulamada sık karşılaştığımız durumlardan biri olan özofagus varis kanaması; karaciğer hastalıklarında girişimsel endoskopik yöntemlerin en sık kullanıldığı durumlardan biridir.

ÖZOFAGUS VARİS KANAMALARINA YAKLAŞIM

Özofagus varis kanamalarında; kanama riskinin en önemli endoskopik belirteçleri varis boyutu, red spot, nipple sign gibi bulgulardır (Şekil 1). Mortalite şiddetli kanama, karaciğer yetersizliği, koagülopati, spontan bakteriyel peritonit varlığı ve kanama kontrolü için geçen zaman gibi faktörlerle ilişkilidir (1). Vazo aktif ilaçlar, endoskopik tedaviler, balon tamponad, cerrahi veya radyolojik (TIPS) şantlar tedavi seçenekleridir. Hastanın kliniğine göre, en uygun tedavi deneyime ve elde bulunan kaynaklara göre tedavi planlanır (2). Si-



Şekil 1. Özofagus varisleri ve kanama

¹ Uzm. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, malpua@pau.edu.tr

ucu arasındaki mesafenin uzun olması, stente iletilen mekanik gücün azalmasına neden olur ve bu da itme ile stentin yerleştirilmesini zorlaştırır. Birden fazla sayıda stent yerleştirilmesinin planlanması da yine dilatasyon ihtiyacı doğurur, ancak kendiliğinden genişleyen (SEMS) metal stentlerin yerleştirilmesi için dilatasyon genellikle gerekli değildir.

Çoğunlukla stent konulmasını kolaylaştırmak ve pankreatik drenajın tıkanmasını ve akut pankreatiti önlemek için sfinkterotomi yapmak tercih edilir. Özellikle metalik stent uygulanacaksa veya birden fazla stent takılması planlanmışsa, sfinkterotomi gereklidir (21).

KAYNAKLAR

1. D' Amico G, De Franchis R, and Cooperative Study Group: Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38 599-612
2. Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al: Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003 ;98: 653-659.
3. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al: Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1101-1104
4. Banares R, Albillos A, Rincon D, et al: Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002 ; 35 :609-615 .
5. Bemard B, Orange JD, Khac EN, et al: Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29: 1655- 1661.
6. De Franchis R : Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43 : 167- 176.
7. Garcia-Tsao G, Sanyal A, Grace ND, et al: Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46:922-938.
8. Villanueva C, Colomo A, Aracil C , et al: Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:261 -278.
9. Helmy A, Hayes PC: Current endoscopic therapeutic options in the management of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 575 5-594.
10. Sarin SK, Kumar A: Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1244-1249.
11. Seewald S, Sriram PV, Naga M, Fennerty MB, Boyer J, Oberti F, Soehendra N : Cyanoacrylate glue in gastric variceal bleeding. *Endoscopy* 2002;34:926-932.
12. Matlock J, Freeman ML: Endoscopic therapy of benign biliary strictures. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5: 206-214.
13. Draganov P, Hoffman B, Marsh W, Cotton P, Cunningham J: Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents *Gastrointest Endosc* 2002;55: 680-686.
14. Dumonceau JM, Deviere J, Delhaye M, Baize M, Cremer M: Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst. *Gastrointest Endosc* 1998 ;47 : 8-17 .
15. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW, Brock A, Shami VM, De La Rue SA, Sundararn V, Tokar J, Adams RB, Yeaton P : Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? *Gastrointest Endosc* 2008;67 :446-454.
16. Freeman ML, Sielaff TD: A modern approach to malignant hilar biliary obstruction . *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:187-201.
17. Weber SM, Jamagin WR, Klimstra D, DeMatteo RP, Fong Y, Biumgart L H : Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern and outcomes. *J Am Coll Surg* 2001; 193:384-391 .
18. Kahaleh M , Behm B, Clarke BW, et al: Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm , *Gastrointest Endosc* 2008;67:446-454.
19. Cipolletta L, Rotondano G, Marmo R, Bianco MA: Endoscopic palliation of malignant obstructive jaundice: an evidence-based review. *Dig Liver Dis* 2007; 39:375-388.
20. Guido Costamagna, Pietro Familiari ,Andrea Tringali ; Classen Gastroenterological Endoscopy 2nd edition ; chapter 36 , p 406-417, 2010 Thieme
21. Dalton Marpues Chaves; Interventional and Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy , Klaus Mönkemüller ,C. Mel Wilcox Miguel Muñoz-Navas , Endoscopic management of malignant biliary obstructions ; 2010 copyright by S. Karger AG.

BÖLÜM 20

KARACİĞER HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME

Mustafa Devran AYBAR¹

GİRİŞ

Karaciğer görüntüleme karaciğer dokusunu etkileyebilecek oldukça fazla sayıda ve farklı patolojilerin göz önünde tutulması gereken, özellikle son yıllarda büyük araştırmaların kaynağı olan olağanüstü bir ilgi alanıdır. Karaciğer görüntülemesinde Ultrasonografi (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ana görüntüleme yöntemleridir. Gelişen teknolojiyle birlikte de karaciğer hastalıkları tanı ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin önemi giderek artmaktadır.

BATIN RADYOGRAMI

Karaciğer direkt karın radyogramında sağ üst kadranda fark edilir bir gölge oluşturur. Bu gölgeyi çoğunlukla sağ lob oluşturur. Karın sağ üst kadranda sınırlandırılmış bu görünüm yine de bireysel ve şekilsel farklılıklara göre değişebilir. Sağ lob ve sağ hemidiyafragma, yukarıda akciğer, lateral kesimde preperitoneal yağ alanı ve inferiorde ekstraperitoneal yağ ve sağ böbrek arasındaki kontrast farklılıkları nedeniyle sınırları oluşturulur. Karaciğer orta klaviküler hatta yaklaşık beşinci interkostal boşluk seviyesinde bulunur. Alt kenarı kosta hizasına veya biraz aşağısına ka-

dar uzayabilir ancak psoas sınırlarını geçmemelidir. Klinik olarak karaciğerin doğrudan palpe edilen alt ön kenarı radyogramda direkt görülmez, ancak sağ kolondaki gaz genellikle konumunu gösterir.

Karaciğerin sol lobu ve safra kesesi radyogramlarda görülmez (Şekil 16.1). Mide gazı aynı şekilde pozisyonu hakkında fikir verebilir. Karaciğerin sağ lobunun lateral kenarından aşağıya düşük bir dil benzeri uzanım sıklıkla astenik kadınlarda bulunan Reidel'in lobunu işaret eder (1).



Şekil 1. Ayakta Direkt Batın Radyogramı

¹ Uzm. Dr., Özel Medigold Sultan Hastanesi, mdaybar@gmail.com

damarlar karaciğer nakli olan hastalarda portal perfüzyonu tehlikeye atabilir; preoperatif tanıma ve intraoperatif ligasyon greft ve hasta sağkalımını iyileştirir (53). Portografi bazen hepatik, pankreas veya varsa diğer karın içi tümörlerin cerrahi olarak çıkarılabilirliğini belirlemede yararlıdır.

Portal venöz sistem kanı ince barsak, mide, dalak, pankreas ve kolondan drene eder. Pankreatik baş düzeyinde süperior mezenterik venin kesişmesi portal veni oluşturur. İnferior mezenterik ven genellikle portal ven kökenine birkaç santimetre kala splenik vene katılır. Normal portal akımı engellenirse, kan akımı sistemik dolaşıma yeniden katılmak için çeşitli kollaterallerle sürdürülebilir. Potansiyel portosistemik iletişim şunları içerir: sol portal venden paraumbilikal damarlar, superior rektal damarlar, spontan splenorenal veya diğer retroperitoneal şantlar, özofagus damarları yoluyla azygos sistemine açılan sol mide veya kısa mide dalları. Ana portal veya splenik venlerin obstrüksiyonu gastroepiploik, pankreas veya safra /safra kesesi venöz kollaterallerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Sonuç olarak tanısız karaciğer görüntülemesinde US, BT ve MRG rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu incelemeler vasküler anatomi farklılıkları, karaciğer yağlanması ve fibrozis, karaciğerde demir birikimi gibi patolojilerde de oldukça faydalıdır. Rutin yöntemler dışında güncel olarak kullanılmaya başlanan hepatobilier kontrast ajanlar, elastografi ve Dual Enerji BT hastalık yönetimi ve tedavi seçenekleri konusunda oldukça fazla bilgi sağlayabilmektedir. Yeni tekniklerle ve gelişmekte olanlarla kombine edilen mevcut görüntüleme yöntemleri karaciğer görüntülemesinde oldukça geniş seçenekler sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. L.Thanos, S. Mylona (2006). Radiology. Karaliotas CC, Broelsch CE, Habib NA (Eds). Liver and Biliary Tract Surgery in (p 317-331). Greece: Springer.
2. Gosink BB, Leymaster CE. Ultrasonic determination of hepatomegaly. J Clin Ultrasound.1981; 9:37-41.
3. Niderau C, Sonnenberg A, Muller JE, et al. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas and portal vein. Radiology. 1983; 149: 537-540.
4. Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T, et al. Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liverspecific micribubbles: prospective multicentre study. Radiology. 2004; 232:420-430.
5. Niderau C, Muller JE, Sonnenberg A, et al. Extrahepatic bile ducts in healthy subjects, in patients with cholelithiasis, and in postcholecystectomy patients: a prospective ultrasonic study. J Clin Ultrasound. 1983; 11:23-27.
6. Behan M, Kazam E. Sonography of the common bile duct size. AJR Am J Roentgenol. 1978; 130:701-709.
7. Wu CC, Ho YH, Chen CY. Effect of aging on common bile duct diameter: a real time ultrasonographic study. J Clin Ultrasound. 1984; 12:473-478.
8. Bucci AM, Brogna A, Ferrara R. Common bile duct calibre following cholecystectomy: a two-year sonographic survey. Abdom Imag. 1994; 19:251-252.
9. Bressler EL, Rubin JM, McCracken S, et al. Sonographic parallel channel sign: a reappraisal. Radiology. 1987; 164:343- 346.
10. Gallen PW, Filly RA. Ultrasonographic localization of the gallbladder. Radiology. 1979;133:678-691.
11. Worthen NJ, Uszler JM, Funamura JL. Cholecystitis: prospective evaluation of sonography and 99mTc-HIDA cholescintigraphy. AJR Am J Roentgenol. 1981; 137:973-978.
12. Dodds WJ, Groh wJ, Darweesh RMA, et al. Sonographic measurement of gallbladder volume. AJR Am J Roentgenol. 1985; 145:1009-1011
13. Meilstrup JW, Hopper KD, Thieme GA. Imaging of gallbladder variants. AJR AmJ Roentgenol. 1991; 157:1205-1208.
14. Safadi RR, Abu-Yousef MM, Farah AS, et al. Preoperative sonographic diagnosis of gallbladder torsion: report of two cases. J Ultrasound Med; 1993; 12:296-298
15. Kubale R. Abdominal veins, portal venous system, and liver. In. Wolf KJ, Fobbe F, eds. Color duplex sonography. 1st ed New York, Thieme; 1995; 155-182.
16. Gherlan SG. Liver ultrasound elastography: More than staging the disease. World J Hepatol. 2015; 7(12): 1595-1600.
17. Prokop M, van der Molen AJ: Liver. In. Prokop M, Galanski M eds. Spiral and multislice computed tomography of the body. 1st ed. Stuttgart, Thieme; 2003; 405-475.

18. Kemmerer SR, Morteale KJ, Ros PR. CT scan of the liver. *Radiol Clin North Am*. 1998; 36:247-261.
19. Singh AK, Cronin CG, Verma HA, et al. Imaging of pre-operative liver transplantation in adults: what radiologists should know. *Radiographics*. 2011;31(4):1017-1030.
20. Liddel RM, Baron RL, Ekstrom JE, et al. CT description of intrahepatic bile ducts. *Radiology*. 1990; 176:633-635.
21. Prokop M. Biliary tree. Prokop M, Galanski Meds. *Spiral and multislice computed tomography of the body*. 1st ed. Stuttgart, Thieme; 2003; 405-475.
22. Kamel IR, Liapi E, Fishman EK. Liver and Biliary System: Evaluation by Multidetector CT. *Radiol Clin North Am*; 2005; 43:977-997.
23. Prando A, Wallace S, Bernandini ME, et al. Computed tomographic arteriography of the liver. *Radiology*; 1979; 130: 679-701.
24. Kanematsu WA, Hoshi H, Imaeda T, et al. Detection and characterization of hepatic tumors: Value of combined helical CT hepatic arteriography and CT during arterial portography. *AJR Am J Roentgenol*; 1997; 168:1193-1198.
25. Lupetin AR, Cammisa BA, Beckman I, et al. Spiral CT during arterial portography. *Radiographics*; 1996; 16:723-743.
26. Shin DS, Ingraham CR, Dighe MK, et al. Surgical resection of a malignant liver lesion: what the surgeon wants the radiologist to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 203(1):21-33.
27. Lang H, Radtke A, Liu C, et al. Extended left hepatectomy: modified operation planning based on three-dimensional visualization of liver anatomy. *Langenbecks Arch Surg*; 2004; 389:306-310.
28. Onodera Y, Omatsu T, Nakayama J, et al. Peripheral anatomic evaluation using three-dimensional CT hepatic venography in donors: significance of peripheral venous visualization in liver-donor liver transplantation. *AJP Am J Roentgenol*; 2004; 227:883-889.
29. Wigmore SJ, Redhead DN, Yan xJ, et al. Virtual hepatic resection using three-dimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms. *Ann Surg*; 2001; 233: 221-226.
30. Hyodo T, Kumano S, Kushihata F, et al. CT and MR cholangiography: advantages and pitfalls in perioperative evaluation of biliary tree. *Br J Radiol*. 2012;85(1015):887-896.
31. Mitchell DG, Burk DL Jr, Vinitski S, et al. The biophysical basis of tissue contrast in extracranial MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*; 1987; 149:831-837.
32. Heller SL, Lee VS. MR imaging of the gallbladder and biliary system. *Magn Reson Imaging Clin N Am*; 2005 May; 13: 295-311.
33. Martin DR, Danrad R, Shahid MH. MR imaging of the liver. *Radiol Clin North Am*; 2005; 43:861-886.
34. Tartaglino LM, Flanders AE, Vinitski S, et al. Metallic artefacts on MR imaging of the postoperative spine: Reduction with fast spin-echo techniques. *Radiology*; 1994; 190:565- 569.
35. McFarland EG, Mayo-Smith WW, Saini S, et al. Hepatic hemangiomas and malignant tumors: Improved differentiation with heavily T2-weighted conventional spin-echo MR imaging. *Radiology*; 1994; 193:43-47.
36. Balci NC, Semelka RC. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiol Clin North Am*; 2005; 43:887-898.
37. Neri E, Bali MA, Ba-Ssalamah A, et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur. Radiol*. 2016; 26: 921-931.
38. Freitas ML, Bell RL, Duffy AJ. Choledocholithiasis: Evolving standards for diagnosis and management. *World J Gastroenterol*; 2006; 28:3162-3167.
39. Drane WE. Scintigraphic techniques for hepatic imaging. Update for 2000. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:309-318.
40. Drane WE. Hepatic imaging in diffuse liver disease. *Clin Nucl Med*; 1988; 13:182-185.
41. Brodsky RI, Friedman AC, Maurer AH, et al. Hepatic hemangioma: Diagnosis with 99mTc-labeled red cells and single photon emission CT. *AJR Am J Roentgenol*; 1987 148 125-129.
42. Brown PH, Juni JE, Lieberman DA, et al. Hepatocyte versus biliary disease: a distinction by deconvolutional analysis of technetium -99m IDA time-activity curves. *J Nucl Med*; 1988; 29:623-630.
43. Weissmann HS, Gliedman ML, Wilk PJ, et al. Evaluation Of the postoperative patient with Tc-99m-IDA cholescintigraphy. *Semin Nucl Med*; 1982“12:27-52
44. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*; 1956; 123: 309-314.
45. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, et al. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol*; 1998; 25:317-322.
46. Ho CL, YuSC, Yeung DW. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med*; 2003; 44:213-221.
47. Delbeke D, Vitola JV, Sandier MP et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J nucl Med*; 1997“ 38:1196-1201.
48. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, et al. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*; 2004; 8: 90-97.
49. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation *Am J Surg*; 1966; 112:337-347.
50. Cardella JF, Amplatz K. Preoperative angiographic evaluation of prospective liver recipients. *Radiol Clin North Am*; 1987; 25:299-308.
51. Martin M, Zajko AB, Orons PD, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of variceal bleeding: Indications and clinical results. *Surgery*; 1993; 114:719-727.

52. Foley WD, Stewart ET, Milbrath JR, et al. Digital subtraction angiography of the portal venous system. *AJR Am J Roentgenol*; 1983; 140:497-499.
53. Cheng YF, Huang TL, Lee TY, et al. Variation of the intrahepatic portal vein; angiographic demonstration and application in living-related hepatic transplantation. *Transplant Proc*; 1996; 28:1667-1668.

BÖLÜM 21

KARACİĞERİN BENİGN VE MALİGN HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME

Mahmut ÇORAPLI¹
Kamil DOĞAN²

GİRİŞ

Karaciğerin benign lezyonları hepatosit hücrelerinden, mezenkimal hücrelerden ve kolanjiyoselüler hücrelerden köken almaktadır. Köken aldıkları hücreler nedeniyle, her bir benign lezyon farklı görüntüleme bulgusuna sahip olmaktadır (1). Özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkiklerindeki son zamanlarda yaşanan gelişmeler ve ekstraselüler ile karaciğere spesifik kontrast maddelerin kullanılmasıyla, karaciğer lezyonlarının tanısının konmasında ve ayırıcı tanı yapılmasında büyük ilerlemeler kaydedildi. Görüntülemelerdeki gelişmeler, lezyon tanısının konması için yapılan biyopsinin yerini görüntüleme teknikleri aldı. Benign karaciğer lezyonların görüntüleme karakterleri, tanının konmasında büyük role sahiptir. Bu bölümde, benign karaciğer lezyonlarında en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden Ultrasonografi (US), BT ve MRG tetkiklerinin lezyon tanısının konmasındaki rollerinden bahsedilecektir.

Karaciğer görüntülenmesinde invazif olmaması, ucuz olması, erişimi kolay olması, radyasyon içermemesi ve yaygın kullanılması nedeniyle

en sık US tercih edilmektedir. Ancak avantajlarının yanında, incelemenin yapan kişiye göre ve hastadan kaynaklı obezite, yoğun gaz ve benzeri nedenlerden dolayı US tetkiki kısıtlılıklar barındırmaktadır. Bu tür kısıtlılıkları ortadan kaldırmak ve lezyonların karakterize edilebilmesi amacıyla, kontrastlı BT veya MRG tetkikleri kullanılmaktadır. BT, MRG'ye göre daha sıklıkla kullanılmakta ancak içerdiği radyasyon nedeniyle ve bazen lezyon karakterize etmedeki kısıtlılığı nedeniyle MRG tetkiki yapılmasına gerek duyulmaktadır.

US ile lezyonların içeriği ve karaciğer parankimine göre parlaklıkları, ekojenite ile değerlendirilir. Ekojenite ile kistik lezyonlar için anekoik, solid lezyonlar için hipoeoik, izoeoik ve hiperekoik terimleri kullanılır. BT'de, karaciğer parankimi ile kıyaslanarak parlaklıklarına göre hipodens, izodens ve hiperdens olarak tarif edilir. MRG'de ise karaciğer parankimine göre hipointens, izointens ve hiperintens olarak tarif edilir.

Görüntüleme yöntemleri kullanılırken, lezyonların ayırımında temel role sahip solid ve kistik özelliklerine göre ayırımı yapılmaktadır. Karaciğerin sıklıkla solid karakterdeki benign

¹ Uzm. Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mahmutcorapli@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, dr.kamil.dogan@gmail.com

nedeniyle, safra kanallarını tutmaya yönelik artan bir yatkınlık göstermektedir (78).

KARACİĞER LENFOMASI

Karaciğerin lenfomatöz tutulumu primer veya sekonder olabilir. Birincil hepatik lenfoma nadirdir. Non-Hodgkin lenfomalı hastaların %50' si ve Hodgkin lenfomalı hastaların %20' sinde sekonder karaciğer tutulumu olabilir (102). Lenfomatöz lezyonlar genellikle T1 ağırlıklı MR görüntülerinde düşük sinyal yoğunluğuna ve T2 ağırlıklı görüntülerde değişken sinyal yoğunluğuna sahiptir. Genellikle (sadece gadolinyum şelat uygulama sonrası minimal kontrast boyanma (103) ile geç serilerde çevresel boyanma örneği gösterebilir (104).

Biliyer sisteminin lenfomatöz tutulumu nadirdir ve genellikle sistemik tutulumun sekonder bir bulgusudur (105). Biliyer lenfomaların çoğu Hodgkin dışı tiptedir. Biliyer duktuslardan kaynaklanan primer malign lenfoma son derece nadirdir ve Nguyen tarafından 1982'de tanımlanmıştır (106). Biliyer duktus lenfomalarının görüntüleme bulguları safra tıkanıklığına neden olan safra striktürleri ve yumuşak doku kitlesi dahil olup kolanjiokarsinoma benzerdir (107).

SAFRA KANALLARININ LÖSEMİK TUTULMASI

Safra kanallarının lösemik tutulumu nadirdir. Akut miyelojen lösemi biliyer striktür oluşumu şeklinde görülebilir ve kolanjiokarsinomun periduktal infiltran tipini taklit edebilir (108). Kloroma, safra kanallarında yumuşak doku kitlesi olarak görünür ve radyolojik olarak kolanjiokarsinomdan ayırt edilemez (109).

SAFRA KANALLARININ KARSİNOİD TÜMÖRLERİ

Safra yollarının karsinoid tümörleri nadirdir ve tüm gastrointestinal karsinoid tümörlerin %0.2-2' sini meydana getirir (110). Kolanjiokar-

sinomun belirti ve semptomlarını taklit ettikleri için ameliyat öncesi tanı zordur. Kolanjiokarsinomdan farklı olarak, biliyer karsinoid tümörler daha genç hastalarda ve kadınlarda daha sık görülür. Primer tümörün agresif lokal invazyonu nadirdir ve hastaların üçte birinden daha azında metastazlar meydana gelir. Kesin tanı genellikle immünohistokimyasal çalışmalarla doğrulanır (111).

Safra yollarının karsinoid tümörlerinin görüntüleme bulguları çeşitlidir ve spesifik değildir. İlişkili duvar kalınlaşması ile birlikte uzun segmentli bir safra darlığı veya büyük bir ekzofitik kitle olarak görünebilirler, böylece kolanjiokarsinomun periduktal infiltrasyon veya kitle oluşturan tiplerini taklit edebilirler (60).

SONUÇ

Karaciğer malign lezyonlarında özellikle erken tanı ve bilhassa ayırıcı tanı hasta tedavi yönetiminde önemli olmasından radyolojik modaliteler bilhassa kesitsel incelemeler belirgin önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Grazioli, L., Ambrosini, R., Frittoli, B., Grazioli, M., & Morone, M. (2017). Primary benign liver lesions. *European Journal of Radiology*, 95, 378-398.
2. Ishak, K. G., & Rabin, L. (1975). Benign tumors of the liver. *Medical Clinics of North America*, 59(4), 995-1013.
3. Wright, T. L., Venook, A. P., & Millward-Sadler, G. H. (1992). Hepatic tumours in Wright's liver and biliary disease. *London: Saunders*, 1079-1121.
4. Heiken, J. P. (2007). Distinguishing benign from malignant liver tumours. *Cancer Imaging*, 7(Special issue A), S1.
5. Whitney, W. S. (1993). HERFKENS RJ, JEFFREY RB et al.: Dynamic breath-hold multiplanar spoiled gradient-recalled MR imaging with gadolinium enhancement for differentiating hepatic hemangiomas from malignancies at 1.5 T. *Radiology*, 189, 863.
6. Berry, C. L. (1985). Solitary "necrotic nodule" of the liver: a probable pathogenesis. *Journal of clinical pathology*, 38(11), 1278-1280.
7. Song, J. S., Kim, Y. N., & Moon, W. S. (2013). A sclerosing hemangioma of the liver. *Clinical and molecular hepatology*, 19(4), 426.
8. Elmas, N., & Harman, M. (2015). Karaciğerin benign tümörleri. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 3, 380-93.

9. Brancatelli, G., Federle, M. P., Blachar, A., & Grazioli, L. (2001). Hemangioma in the cirrhotic liver: diagnosis and natural history. *Radiology*, 219(1), 69-74.
10. Fowler, K. J., Brown, J. J., & Narra, V. R. (2011). Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. *Hepatology*, 54(6), 2227-2237.
11. Taouli, B., & Koh, D. M. (2010). Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology*, 254(1), 47-66.
12. Karhunen, P. J. (1986). Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *Journal of clinical pathology*, 39(2), 183-188.
13. Brancatelli, G., Federle, M. P., Grazioli, L., Blachar, A., Peterson, M. S., & Thaete, L. (2001). Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology*, 219(1), 61-68.
14. Wanless, I. R., Mawdsley, C., & Adams, R. (1985). On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology*, 5(6), 1194-1200.
15. Shamsi, K., De Schepper, A., Degryse, H., & Deckers, F. (1993). Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic findings. *Abdominal imaging*, 18(1), 32-38.
16. Grazioli, L., Federle, M. P., Brancatelli, G., Ichikawa, T., Olivetti, L., & Blachar, A. (2001). Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics*, 21(4), 877-892.
17. Arrive, L., Fléjou, J. F., Vilgrain, V., Belghiti, J., Najmark, D., Zins, M., ... & Nahum, H. (1994). Hepatic adenoma: MR findings in 51 pathologically proved lesions. *Radiology*, 193(2), 507-512.
18. Chung, K. Y., Mayo-Smith, W. W., Saini, S. A. N. J. A. Y., Rahmouni, A., Golli, M. O. N. D. H. E. R., & Mathieu, D. (1995). Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation. *AJR. American journal of roentgenology*, 165(2), 303-308.
19. Thomeer, M. G., Bröker, M. E., de Lussanet, Q., Biermann, K., Dwarkasing, R. S., de Man, R., ... & de Vries, M. (2014). Genotype-phenotype correlations in hepatocellular adenoma: an update of MRI findings. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 20(3), 193.
20. Low, S. C. S., Peh, W. C. G., Muttarak, M., Cheung, H. S., & Ng, I. O. L. (2008). Imaging features of hepatic angiolipomas. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 52(2), 118-123.
21. Iannaccone, R., Federle, M. P., Brancatelli, G., Matsui, O., Fishman, E. K., Narra, V. R., ... & Passariello, R. (2006). Peliosis hepatis: spectrum of imaging findings. *American Journal of Roentgenology*, 187(1), W43-W52.
22. Reid-Lombardo, K. M., Khan, S., & Sclabas, G. (2010). Hepatic cysts and liver abscess. *Surgical Clinics*, 90(4), 679-697.
23. Chandok, N. (2012). Polycystic liver disease: a clinical review. *Annals of hepatology*, 11(6), 819-826.
24. Del Poggio, P., & Buonocore, M. (2008). Cystic tumors of the liver: a practical approach. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14(23), 3616.
25. Vachha, B., Sun, M. R., Siewert, B., & Eisenberg, R. L. (2011). Cystic lesions of the liver. *American Journal of Roentgenology*, 196(4), W355-W366.
26. Elsayes, K. M., Narra, V. R., Yin, Y., Mukundan, G., Lammle, M., & Brown, J. J. (2005). Focal hepatic lesions: diagnostic value of enhancement pattern approach with contrast-enhanced 3D gradient-echo MR imaging. *Radiographics*, 25(5), 1299-1320.
27. Duvnjak, M., Supanc, V., Virović, L., Tomasić, V., & Dojcinović, B. (2003). Caroli's disease. *Acta medica Croatica: casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti*, 57(3), 249-252.
28. Palacios, E., Shannon, M., Solomon, C., & Guzman, M. (1990). Biliary cystadenoma: ultrasound, CT, and MRI. *Gastrointestinal radiology*, 15(1), 313-316.
29. Thomas, K. T., Welch, D., Trueblood, A., Sulur, P., Wise, P., Gorden, D. L., ... & Pinson, C. W. (2005). Effective treatment of biliary cystadenoma. *Annals of surgery*, 241(5), 769.
30. Mortelé, K. J., & Ros, P. R. (2001). Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *Radiographics*, 21(4), 895-910.
31. Akhan, O., Ozmen, M. N., Dincer, A., Sayek, I., & Göçmen, A. (1996). Liver hydatid disease: long-term results of percutaneous treatment. *Radiology*, 198(1), 259-264.
32. Akhan, O., & Özmen, M. N. (1999). Percutaneous treatment of liver hydatid cysts. *European journal of radiology*, 32(1), 76-85.
33. Stojkovic, M., Rosenberger, K., Kauczor, H. U., Junghanss, T., & Hosch, W. (2012). Diagnosing and staging of cystic echinococcosis: how do CT and MRI perform in comparison to ultrasound?. *PLoS Negl Trop Dis*, 6(10), e1880.
34. Huang, C. J., Pitt, H. A., Lipsett, P. A., Osterman Jr, F. A., Lillemo, K. D., Cameron, J. L., & Zuidema, G. D. (1996). Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Annals of surgery*, 223(5), 600.
35. Land, M. A., Moinuddin, M. O. H. A. M. M. E. D., & Bisno, A. L. (1985). Pyogenic liver abscess: changing epidemiology and prognosis. *Southern medical journal*, 78(12), 1426-1430.
36. McDonald, A. P., & Howard, R. J. (1980). Pyogenic liver abscess. *World Journal of Surgery*, 4(4), 369-376.
37. Barreda, R., & Ros, P. R. (1992). Diagnostic imaging of liver abscess. *Critical reviews in diagnostic imaging*, 33(1-2), 29-58.
38. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer*. 2018;124:2785-2800.
39. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality-All COD, Total US (1969-2016) <Early release with Vintage 2016 Katrina/Rita Population Adjustment>-Linked To County Attributes-Total US, 1969-2016 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2018; underlying mortality data provided by National Center for Health Statistics 2018.
40. Leong JW, Ho JM, Ng HS, Raj JP. Early hepatocellular carcinoma presenting with biliary ductal invasion: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29:101-104.

41. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
42. Qin LX, Tang ZY. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:385-391.
43. Powers C, Ros PR, Stoupis C, et al. Primary liver neoplasms: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14:459-482.
44. Hussain SM, Semelka RC, Mitchell DG. MR imaging of hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10:31-52.
45. Behroze Vachha, Maryellen R. M. Sun, Bettina Siewert, and Ronald L. Eisenberg. Cystic Lesions of the Liver. *American Journal of Roentgenology* 2011 196:4, W355-W366.
46. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005;11: 281-289.
47. Yu SC, Yeung DT, So NM. Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2004;59: 145-156.
48. Khan AS, Hussain HK, Johnson TD, Weadock WJ, Pelletier SJ, Marrero JA. Value of delayed hypointensity and delayed enhancing rim in magnetic resonance imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *J Magn Reson Imaging* 2010;32: 360-366.
49. Kathryn J. Fowler Jeffrey J. Brown Vamsi R. Narra. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: Approach to imaging diagnosis. *Hepatology*; 2011: 12: 2227-2237.
50. Hussain SM, Zondervan PE, Ijzermans JN, Schalm SW, de Man RA, Krestin GP. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2002;22:1023-1039.
51. Torbenson M. Review of the clinicopathologic features of fibrolamellar carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(3):217-23.
52. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004;39(3):798-803.
53. Stipa F, Yoon SS, Liau KH, et al: Outcome of Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 106:1331, 2006
54. Ros PR. Malignant liver tumors. In: Gore RM, Levine MS, Laufer I, eds. *Textbook of gastrointestinal radiology*. Philadelphia, Pa: Saunders, 1994; 1897-1946.
55. Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M, Gabata T, Arai K, Takashime T. Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16:206-211.
56. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999;213:352-361.
57. Khaled M. Elsayes,2, Vamsidhar R. Narra, Yuming Yin, Govind Mukundan, Markus Lammle, Jeffrey J. Brown. Focal Hepatic Lesions: Diagnostic Value of Enhancement Pattern Approach with Contrast-enhanced 3D Gradient-Echo MR Imaging. *RadioGraphics*; 2005: 25, 5.
58. Nakajima T, Kondo Y, Miyazaki M, Okui K. A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma: histologic classification and mode of spreading. *Hum Pathol* 1988;19:1228-1234.
59. Clemett AR. Carcinoma of the major bile ducts. *Radiology* 1985;84:894-903.
60. Christine O. Menias, Venkateswar R. Surabhi,2, Srinivasa R. Prasad, Hanlin L. Wang, Vamsi R. Narra, Kedar N. Chintapalli. Mimics of Cholangiocarcinoma: Spectrum of Disease. *RadioGraphics* 2008; Vol. 28, No. 4.
61. Welzel T, Graubard B, El-Serag H, Shaib Y, Hsing A, Davila J, et al. Risk factors for intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1221-1228.
62. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:33-42.
63. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:288-291.
64. Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment. *Br J Surg* 1998;85:1206-1209.
65. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 4th ed. Tokyo: Kanehara, 2000
66. Lee WJ, Lim HK, Jang KM, et al. Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnosis. *RadioGraphics* 2001;21:97-116.
67. Ros PR, Buck JL, Goodman ZD, Ros AMV, Olmsted WW. Intrahepatic cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1988;167:689-693.
68. Soyer P, Bluemke DA, Silbert A, Laissy JP. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 1995;20:126-130.
69. Yoon KH, Han HK, Kim CG, et al. Malignant papillary neoplasms of intrahepatic bile ducts: CT and histopathologic features. *AJR* 2000;175:1135-1139
70. Kim TK, Choi BI, Han JK, Jang HJ, Cho SG, Han MC. Peripheral cholangiocarcinoma of the liver: two-phase helical CT findings. *Radiology* 1997;204:539-543.
71. Lacomis JM, Baron RL, Oliver JH 3rd, Nalesnik MA, Federle MP. Cholangiocarcinoma: delayed CT contrast enhancement patterns. *Radiology* 1997;203:98-104.
72. Soyer P, Bluemke DA, Reichle R, et al. Imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. 2. Hilar cholangiocarcinoma. *AJR* 1995;165:1433-1436.
73. Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *AJR* 1997;168:985-989.
74. 38- Lee JW, Han JK, Kim TK, et al. CT features of intraductal intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR* 2000;175:721-725
75. Lim JH, Yi C, Lim HK, et al. Radiological spectrum of intraductal papillary tumors of the bile ducts. *Korean J Radiol* 2002;3:57-63
76. Senda, Y., Nishio, H., Oda, K. et al. Value of Multidetector Row CT in the Assessment of Longitudinal Ex-

- tension of Cholangiocarcinoma—Correlation Between MDCT and Microscopic Findings. *World J Surg* 33, 1459–1467 (2009).
77. Yeh TS, Jan YY, Tseng JH et al (2000) Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. *Am J Gastroenterol* 95:432–440
 78. Riopel MA, Klimstra DS, Godellas CV, Blumgart LH, Westra WH. Intrabiliary growth of metastatic colonic adenocarcinoma: a pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *Am J Surg Pathol* 1997;21: 1030–1036.
 79. Buetow PC, Maj MC, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Malignant vascular tumors of the liver: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1994;14:153–166
 80. Azodo MV, Gutierrez OH, Greer T. Thorotrast-induced ruptured hepatic angiosarcoma. *Abdom Imaging* 1993;18:78–81
 81. Koyama T, Fletcher JG, Johnson CD, et al. Primary hepatic angiosarcoma: findings at CT and MR imaging. *Radiology*. 2002; 222:667–673.
 82. Rademaker J, Widjaja A, Galanski M. Hepatic hemangiosarcoma: imaging findings and differential diagnosis. *Eur Radiol*. 2000;10: 129–133.
 83. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases. *Radiology* 1997; 203:779–783.
 84. Buetow PC, Rao P, Marshall WH. Imaging of pediatric liver tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5:397–413.
 85. Wagner MS, Shoup M, Pickleman J, Yong S. Primary malignant melanoma of the common bile duct: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:419–422.
 86. Medina V, Darnell A, Bejarano N, Falco J, Musulen E, Martin J. Primary biliary tract malignant melanoma: US, CT, and MR findings. *Abdom Imaging* 2003;28:842–846.
 87. Mortelet KJ, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *RadioGraphics* 2001;21:895–910.
 88. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8: 74156.
 89. Pedro MS, Semelka RC, Braga L. MR imaging of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10:15–29.
 90. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5–27.
 91. Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer Imaging* 2006; 6: 3342.
 92. Lewis KH, Chezmar JL. Hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5:319–330.
 93. Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Shimada K, Kosuge T, Sakamoto M. Cystic liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74:148–152.
 94. Lundstedt C, Holmin T, Thorvinger B. Peritoneal ovarian metastases simulating liver parenchymal masses. *Gastrointest Radiol* 1992; 17:250–252.
 95. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging*. 2007;7(1):2–9.
 96. Schima W, Kulinna C, Langenberger H, Ba-Ssalamah A. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging* 2005; 5A: S14956.
 97. Soyer P, Levesque M, Caudron C, Elias D, Zeitoun G, Roche A. MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial portography. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 6774.
 98. Sica GT, Ji H, Ros PR. Computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatic metastases. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 16579, vii.
 99. Yu JS, Rofsky NM. Hepatic metastases: perilesional enhancement on dynamic MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 10518.
 100. Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT. Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology* 2000; 215: 8994.
 101. Kelekis NL, Semelka RC, Woosley JT. Malignant lesions of the liver with high signal intensity on T1-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 2914.
 102. Levy AD. Malignant liver tumors. *Clin Liver Dis* 2002;6:147–164.
 103. MRI of primary and secondary liver lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:412–415.
 104. Kelekis NL, Semelka RC, Siegelman ES, et al. Focal hepatic lymphoma: magnetic resonance demonstration using current techniques including gadolinium enhancement. *Magn Reson Imaging* 1997;15:625–636.
 105. Eliason SC, Grosso LE. Primary biliary malignant lymphoma clinically mimicking cholangiocarcinoma: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:25–33.
 106. Nguyen GK. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the extrahepatic bile ducts: report of a case. *Cancer* 1982;50:2218–2222.
 107. Das K, Fisher A, Wilson DJ, dela Torre AN, Seguel J, Koneru B. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bile ducts mimicking cholangiocarcinoma. *Surgery* 2003;134:496–500.
 108. Rajesh G, Sadasivan S, Hiran KR, Nandakumar R, Balakrishnan V. Acute myeloid leukemia presenting as obstructive jaundice. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:93–94.
 109. Kim HW, Choi SJ, Lee JH, et al. Nonleukemic granulocytic sarcoma in the bile duct: a case report. *J Korean Med Sci* 2006;21:745–748.
 110. John BM, Song MH, Park YS, et al. A case of carcinoid tumor of the common bile duct [in Korean]. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:320–323.
 111. Maitra A, Krueger JE, Tascilar M, et al. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile ducts: a study of seven cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1501–1510.

BÖLÜM 22

KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE GİRİŞİMSEL YÖNTEMLERE CERRAHİ BAKIŞ

Sait TAYFUN¹

GİRİŞ

Karaciğer arteriel ve portal sistemle bağlantılı vasküler açıdan oldukça zengin bir organdır. Bu doğası nedeni ile hem benign hem de malign olmak üzere çoğu kitle lezyonlarına ev sahipliği yapmaktadır. Benign karaciğer lezyonları genel popülasyonun %20' sinde olup malign tümörlerden daha yaygın görülmektedir. Hemanjiomlar, fokal nodüler hiperplazi (FNH) ve hepatoselüler adenomlar en yaygın görülen benign solid tümörler. Bu lezyonların birçoğu, görüntülemelerde tipik özelliklere sahiptir (1).

KARACİĞER BENİGN KİTLELERİ

Hemanjiom

Hemanjiomlar karaciğerin en sık görülen benign solid tümörüdür (1). Hastaların %50'sinde ciltte de hemanjiom vardır (2). Çoğalan endotelial hücrelerden oluşan gerçek damarsal tümörlerdir (3). Genellikle stabil kalan boyutları son derece değişkendir. 1-2 cm olabildikleri gibi 20-25 cm'ye kadar ulaşabilirler. Boyutları arttıkça santralde tromboze, fibrotik ve dejenere alanlara bağlı olarak farklı atenuasyon alanları seçilmektedir. Nadiren, büyük hemanjiomlar, Kasabach

Merritt Sendromu (KMS) olarak bilinen, trombositopeni ve tüketim koagülopatisi, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) ve sistemik kanamaya yol açabilen bir durum olarak da ortaya çıkabilir (4-6).

Hemanjiomların tedavisinde cerrahi nadiren gereklidir. Radyofrekans ablasyon (RFA) ve kriyoablasyon da bazı başarılar sergilemiştir (6-a).

FOKAL NODÜLER HİPERPLAZİ:

İkinci sıklıkla görülen benign vasküler karaciğer kitlesidir. Gelişim sırasında ortaya çıkan, önceden var olan bir vasküler malformasyona karaciğer parankiminin hiperplastik ve neoplastik olmayan bir cevabı olarak görülmüştür. Çoğu vakada, FNH'ye arteriyel-venöz şantların oluşumu ve genişlemesi ile sonuçlanan portal travma hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir (7). Genellikle 20-30 yaşları arasında genç bayanlarda görülürler (8,9). FNH sıklıkla diğer vasküler anomalilerle ilişkilidir. Vakaların %20'sinde hepatik hemanjiom bulunur; hepatik adenom (HA) ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi diğer tümörler de FNH ile birlikte görülebilmektedir (10-12).

Yakın zamanda embolizasyon ve RFA kullanılmaktadır. Bu tip girişimsel işlemler cerrahiye

¹ Uzm. Dr., Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.tayfun04@hotmail.com

RADYOEMBOLİZASYON (TARE)

Klasik radyoterapi; karaciğer dokusunun radyoterapiye karşı hasas olması, yakınında bulunan kalp, omurilik gibi organların hasar görme olasılığı nedeniyle karaciğer tümörlerinde efektif olarak kullanılamamaktadır. Normal karaciğer parankiminin kanlanması büyük oranda portal venden sağlanırken, karaciğer tümörleri neovaskülarizasyonlarını esas olarak hepatik arter üzerinden gerçekleştirir. Bu nedenle hepatik arterden uygulanacak TARE hepatik tümöre yüksek dozda radyasyon ulaşması sağlanırken normal karaciğer parankiminin maruz kaldığı radyasyon dozu minimal düzeylerde tutulmuş olur. Dolayısıyla primer ve metastatik anrezektabl karaciğer malignitelerinde TARE, seçilmiş hastalarda kullanılabilecek, planlama, uygulama ve takipte multidisipliner yaklaşımı gerektiren önemli bir tedavi seçeneğidir.

Kemoembolizasyondan farklı olarak portal ven trombozu varlığında da kullanılabiliyor olması önemli bir avantajıdır. Postembolizasyon sendromu görülme olasılığı daha düşüktür. TARE'ye göre daha uzun progresyonsuz süre sağlar. Hem mikroembolik hem de radyoaktif özelliği ile etkin, selektif uygulanması ile güvenli bir tedavi olup son yıllarda kullanımı çok çeşitli endikasyonlarda giderek yaygınlaşmıştır.

TARE 'de Yttrium-90 yüklenmiş mikroküreler kullanılır.

TARE'nin birinci basamakta standart kemoterapi protokollerine eklenmesinin tek başına kemoterapi uygulaması ile karşılaştırıldığında tedavi yanıt oranının belirgin arttığı, karaciğer için progresyonsuz sağkalımın 7,9 ay uzadığı ve karaciğerde progresyon riskini %31 azalttığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Y Cheng E, Zarrinpar A, Geller D, A Goss J and W. Busuttil R. Chapter 31 Liver. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2015. p.1289
2. Stehr W, Guzzetta PC Jr. Nonmalignant tumors of the liver, in Coran AG, Adzick NS, Caldamone AA, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger LC (eds): Pediatric Surgery, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, pp:459- 462.
3. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. World J Hepatol 2014;27:486-495.
4. Chamberlain RS, Blumgart LH. Benign Tumors of the Liver. Hepatobiliary Surgery. 1st ed. Texas: Landes Bioscience; 2003. p.85
5. Heiken JP. Distinguishing benign from malignant liver tumours. Cancer Imaging 2007; 7: 1-14.
6. Kasabach H, Merritt K. Capillary hemangioma with extensive purpura. Report of a case. Am J Dis Child 1940;59:1063-70.
7. 6-a Hering J, Garrean S, Saied A, Helton WS, Espat NJ. Use of radiofrequency hepatic parenchymal transection device in hepatic hemangioma resection: early experience and lessons learned. HPB (Oxford) 2007;9: 319-23.
8. Wanless IR, Sapp H, Guindy M. Pathogenesis of focal nodular hyperplasia: an hypothesis based on histologic review of 20 lesions including 3 occurring in early biliary cirrhosis. Hepatology 2006;44:491a
9. Karhunen PJ. Benign hepatic tumor and tumor-like conditions in man. J Clin Pathol 1986; 39: 183-8.
10. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmaoui A, Chergui D, Zafrani ES, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology 2000; 118: 560-4.
11. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouwe, de Rave S, Ijzermans JN, et al. Focal Nodular Hyperplasia: Findings at State-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis. Radiographics 2004; 24: 3-19.
12. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. Am J Surg Pathol 1999; 23: 1441-54.
13. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. Mod Pathol 1989; 2:456-62.
14. 12-a Hedayati P, VanSonnenberg E, Shamos R, Gillespie T, McMullen W. Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia with percutaneous radiofrequency ablation. J Vasc Interv Radiol 2010;21:582-5

15. Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, Schwartz M, Thung SN. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature. *Int J Hepatol* 2013;2013:604,860
16. . Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(6):664-74.
17. Chamberlain RS, Blumgart LH. Benign Tumors of the Liver. *Hepatobiliary Surgery*. 1st ed. Texas: Landes Bioscience; 2003. p.95
18. 15-a Erdogan D, van Delden OM, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Selective transcatheter arterial embolization for treatment of bleeding complications or reduction of tumor mass of hepatocellular adenomas. *Cardiovasc Interv Radiol* 2007;30:1252-8
19. Nakanuma Y. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: retrospective survey in autopsy series. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:460-5.
20. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990;11:787-97
21. Biecker E, Trebicka J, Fischer HP, Sauerbruch T, Lammer F. Portal hypertension and nodular regenerative hyperplasia in a patient with celiac disease. *Z Gastroenterol* 2006;44: 395-8.
22. 18-a Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of complications of portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:30-5.
23. Wohlgemuth WA, Bottger J, Bohndorf K. MRI, CT,US and ERCP in the evaluation of bile duct hamartomas(von Meyenburg complex): a case report. *Eur Radiol* 1998; 8: 1623-6.
24. Palacios E, Shannon M, Solomon C, GuzmanM. Biliary cystadenoma: ultrasound, CT, and MRI. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 313-6.
25. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): 5-16.
26. Swaid F, Downs D, Rosemurgy AS. A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer: What surgeons need to know. *Cancer Genet* 2016; 209(12): 559-566.
27. Murakami J, Shimizu Y. Hepatic manifestations in hematological disorders. *Int J Hepatol* 2013; 2013: 484903.
28. Ansari D, Andersson R. Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *World J Gastroenterol* 2012;18(10):1003-8
29. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7(8):1054-63.
30. . Yu H, Burke CT. Comparison of percutaneous ablation technologies in the treatment of malignant liver tumors. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(2):129-37
31. Niu LZ, Li JL, Xu KC. Percutaneous cryoablation for liver cancer. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2(3):182-8.
32. Ei S, Hibi T, Tanabe M, Itano O, Shinoda M, Kitago M, et al. Cryoablation provides superior local control of primary hepatocellular carcinomas of >2 cm compared with radiofrequency ablation and microwave coagulation therapy: an underestimated tool in the toolbox. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1294- 300.
33. Yu H, Burke CT. Comparison of percutaneous ablation technologies in the treatment of malignant liver tumors. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(2):129-37.
34. Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009;19(2):437-45
35. Zhang B, Moser M, Zhang E, Zhang WJ. Radiofrequency ablation technique in the treatment of liver tumours: review and future issues. *J Med Eng Technol* 2013;37(2):150- 9
36. Tatli S, Tapan U, Morrison PR, Silverman SG. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications. *Diagn Interv Radiol* 2012;18(5):508-16.
37. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Interv Radiol* 2010;33(1):11-7.
38. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969-977
39. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H et al: Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989;170:783-786

BÖLÜM 23

KARACİĞER HASTALIKLARI VE GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ

Seda Nida KARAKÜÇÜK¹

GİRİŞ

Karaciğer hastalıklarının tanısında laboratuvar, görüntüleme ve girişimsel yöntemler kullanılırken, tedavisinde de çeşitli medikal, girişimsel ve cerrahi yöntemler kullanılabilmektedir. Girişimsel radyoloji hızlı tanı imkanı, düşük komplikasyon oranları ve yüksek hasta konforu sağladığından bu yöntemler arasında ön plana çıkmaktadır (1).

KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanısında altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır.

Tarihçe

İlk karaciğer biyopsisi Paul Ehrlich tarafından 1883 yılında yapılmıştır (2). 1895 yılında L. Luatello tarafından yapılan ince iğne yayma preparatları ile karaciğerin sitolojik incelenmesine olanak tanınmış ve karaciğer biyopsisinin tanı yöntemi olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır. 1907 yılında F. Schupfer tarafından geliştirilen kalın iğne ile karaciğerin histolojik incelenmesi yapılabilmektedir (3). 1938'de İ. Silverman tara-

findan biyopsi iğnesinin modifiye edilmesi ile geliştirilen "Vim Silverman iğnesi" ile karaciğer biyopsisinin daha rahat yapılmasına olanak tanımıştır (4).

Perkütan biyopsi tekniğini Sheila Sherlock 1945 yılında tanımlamıştır (5). İlk aspirasyon tekniğini ise Menghini tarafından 1958 yılında tanımlanmıştır. "One-second needle biopsy" diye adlandırılan bu teknikte karaciğerden iğne yardımıyla aspirasyon yapılmıştır. İlerleyen yıllarda Menghini, bu iğneleri geliştirerek karaciğer biyopsi tekniğinin gelişimine katkı sağlamıştır (6).

Ultrasonografi (USG) kılavuzluğunda perkütan karaciğer biyopsisi ise ilk olarak 1972 yılında gerçekleştirilmiştir (7). Günümüzde USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Magnetik Rezonans (MR) kılavuzluğunda karaciğer biyopsisi yapılabilmektedir.

Yöntemler

Karaciğer dokusunu elde etmek için en sık perkütan karaciğer biyopsi yöntemi kullanılmaktadır. Bununla birlikte transjuguler, laparoskopik ve açık cerrahi yöntemleri de kullanılarak karaciğere ulaşmak mümkündür.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, drsedanida@gmail.com

portal hipertansiyon ve karaciğer sirozunun neden olduğu komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Bu hastalarda tekrarlayan PTA'lar yapılabilenekte olup, ilerde yapılacak stentleme ve cerrahi gibi tedavi seçeneklerine engel oluşturmamaktadır (66, 67).

Transplantasyon yapılmış hastalarda hepatik ven ve vena kavadaki anastomoz hattındaki darlıklara da önce PTA, daha sonra stentleme yapılması gerekebilmektedir (66).

Komplikasyonlar

Endovasküler tedavinin komplikasyonları nadir görülmekle birlikte çoğunlukla konservatif tedaviye cevap vermektedir. Güncel bir çalışmada komplikasyon görülme oranı %4,7 olarak bildirilmiştir. Komplikasyonlar arasında hepatik ensefelopati, kasık hematoma, karaciğerde subkapsüler hematoma ve hepatik arterde psödoanevrizma görülebilmektedir (68).

SONUÇ

Tarihsel süreçte girişimsel radyolojik işlemler çeşitlenerek gelişmiş, komplikasyon oranları azalmış ve işlem başarısı daha da artmıştır. Bu radyolojik işlemler günümüzde hastaların yaşam kalitesini artıran ve tüm dünyada kabul gören yöntemler haline gelmiştir.

Karaciğer hastalıklarında tanı ve tedavide birçok girişimsel yöntem kullanılmaktadır. Girişimsel radyolojik yöntemlerden karaciğer biyopsisi ile karaciğer hastalıklarının natürü ve ciddiyeti hakkında bilgi sahibi olunurken, aynı zamanda tedaviye cevabı histopatolojik düzeyde değerlendirilerek hastalığın prognozu hakkında da bilgi sahibi olunabilmektedir. Drenaj gerektiren birçok hastalıkta perkütan drenaj yöntemi ile eksizyon gerektiren hastalarda ise ablasyon yöntemi ile cerrahi girişimlere alternatif tedavi sağlanabilmektedir. Vasküler hastalıklarda balon anjiyoplasti ve stentleme işlemleri ile hastaya daha konforlu bir tedavi seçeneği sunulabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Andreoli TE. Liver. In: Fallon MB, McGuire BM, Abrams GA, Arguedas MR (Eds). Cecil Essentials of Medicine 5th Edition. WB Saunders Company 2001; pp 365-398
2. Von Frerichs F. Über den diabetes. Berlin: Hirschwald; 1884.
3. Huard P, May JM, Joyeux B. La ponction biopsie du foie et son utilité dans le diagnostic des affections hépatiques. *Annales d'Anatomie Pathologique*. 1935;12:1118-24
4. Rustagi T, Newton E, Kar P. Percutaneous liver biopsy. *Trop Gastroenterol* 2010; 31 (3): 199-212.
5. Sherlock S. Aspiration liver biopsy. *Lancet*. 1945;246:397-401.
6. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958;35:190-199.
7. Rasmussen SN, Holm HH, Kristensen JK, Barlebo H. Ultrasonically guided liver biopsy. *Br Med J*. 1972;2:500-502
8. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344: 495-500.
9. A Grant, J Neuberger. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999;45(Suppl IV):IV1-IV11
10. General principles. In: Lee RG. Diagnostic liver pathology. St.Louis: Mosby-Year Book, 1994:1-21.
11. Techniques. In: Klatzkin G, Conn HO. Histopathology of the liver. Vol.1. New York: Oxford University Press, 1993:3-8.
12. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2006;125:710-721.
13. Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990: Questions and answers. *Seminars Liver Dis* 1995; 15: 340-359
14. KOSE, Sukran, et al. Evaluation of percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic viral hepatitis. *The Eurasian journal of medicine*, 2015;47(3):161.
15. Tian G, Kong D, Jiang T, et al. Complications After Percutaneous Ultrasound-Guided Liver Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis of a Population of More Than 12,000 Patients From 51 Cohort Studies. *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1355-1365.
16. Rossi P, Sileri P, Gentileschi P, et al. Percutaneous liver biopsy using an ultrasound-guided subcostal route. *Dig Dis Sci* 2001;46(1):128-32.
17. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1396-400.
18. SEZGIN, Orhan, et al. Percutaneous liver biopsies: safety and efficacy. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2010, 30.4: 1287-1291
19. Dotter CT. Catheter biopsy experimental technique for trans- venous liver biopsy. *Radiology* 1964;82:312-314

20. Hanafee W, Weiner M. Transjugular percutaneous cholangiography. *Radiology*. 1967;88(1):35-39.
21. Weiner M, Hanafee WN. A review of transjugular cholangiography. *Radiol Clin North Am*. 1970;8(1):53-68.
22. Rösch J, Lakin PC, Antonovic R, Dotter CT. Transjugular approach to liver biopsy and transhepatic cholangiography. *N Engl J Med*. 1973;289(5):227-231.
23. Lebrech D. Various approaches to obtaining liver tissue-choosing the biopsy technique. *Journal of hepatology*, 1996, 25: 20-24.
24. Dawson, M. A., et al. Transjugular liver biopsy is a safe and effective intervention to guide management for patients with a congenital bleeding disorder infected with hepatitis C. *Internal medicine journal*, 2005, 35.9: 556-559.
25. Guido M, Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:89-97.
26. McAfee JH, Keeffe EB, Lee RG, Rösch J. Transjugular liver biopsy. *Hepatology* 1992 Apr;15(4):726-32.
27. Carreras E, Grañena A, Navasa M, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol* 1993 Feb; 66(2): 77-80.
28. Beckmann MG, Bahr MJ, Hadem J, et al. Clinical relevance of transjugular liver biopsy in comparison with percutaneous and laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterol Res Pract*. 2009;2009:947014.
29. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, et al. Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications--a systematic review. *J Hepatol*. 2007;47(2):284-94.
30. Rad MP, Sima H, Khazaeian R, et al. Evaluation of the Success Rate of Ultrasound-guided Transjugular Liver Biopsy (TJLB) and the Associated Complications. *Electron Physician*. 2016;8(12):3456-61.
31. Rothuizen J, Twedt DC. Liver biopsy techniques. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009;39(3):469-80.
32. Lidbury JA. Getting the Most Out of Liver Biopsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017;47(3):569-583.
33. Lardiere-Deguelte S, et al. Hepatic abscess: diagnosis and management. *Journal of visceral surgery*, 2015, 152.4: 231-243.
34. Kulhari M, Mandia R. Prospective randomized comparative study of pigtail catheter drainage versus percutaneous needle aspiration in treatment of liver abscess. *ANZ J Surg*. 2019;89(3):E81-E86.
35. Satani B, Davidson ED. Hepatic abscesses: improvement in mortality with early diagnosis and treatment. *Am J Surg* 1978; 135: 647-50.
36. Gerzof SG, Johnson WC, Robbins AH, et al. Intrahepatic pyogenic abscesses: treatment by percutaneous drainage. *Am. J. Surg*. 1985; 149: 487-94.
37. Attar B, Levendoglu H, Cuasay NS. CT-guided percutaneous aspiration and catheter drainage of pyogenic liver abscesses. *Am. J. Gastroenterol*. 1986; 81: 550-5.
38. Seeto RK, Rockey DC. Pyogenic liver abscess: changes in etiology, management, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 99-113.
39. Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, et al. Pyogenic liver abscesses: 13 years of experience in percutaneous needle aspiration with US guidance. *Radiology* 1995; 195:122-4.
40. Rajak CL, Gupta S, Jain S, et al. Percutaneous treatment of liver abscesses: needle aspiration versus catheter drainage. *Am. J. Roentgenol*. 1998; 170: 1035-9.
41. Satoh H, Matsuyama S, Mashima H, et al. A case of hepatocolic fistula after percutaneous drainage for a gas-containing pyogenic liver abscess. *J Gastroenterol* 1994;29:782-5.
42. Nayak HK, Saraswat VA, Mohindra S, et al. Upper gastrointestinal bleed following percutaneous liver abscess drainage. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:349-51.
43. Zhang L, Wan D, Zhang L, et al. Hepatic rupture: A case report of a severe complication of percutaneous catheter drainage. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9499.
44. Lang EK, Springer RM, Gloriosio LW, et al. Abdominal abscess drainage under radiologic guidance: causes of failure. *Radiology* 1986; 159: 329-36.
45. AKINCI, Devrim, et al. Karaciğer apselerinde perkütan drenaj: 105 apsenin uzun dönem takip sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*, 2005, 19.1: 61-66.
46. Bayraktar Y, Arslan S, Sivri B, et al. Percutaneous drainage of hepatic abscesses: therapy does not differ for those with identifiable biliary fistula. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 620-6.
47. Sugiyama M, Atomi Y. Pyogenic hepatic abscess with biliary communication. *Am J Surg* 2002; 183: 205-8.
48. Koperna T, Vogl S, Satzinger U, et al. Nonparasitic cysts of the liver: results and options of surgical treatment. *World J Surg* 1997;21(8):850-4
49. Grosso G, Gruttadauria S, Biondi A, et al. Worldwide epidemiology of liver hydatidosis including the Mediterranean area. *World J Gastroenterol* 2012;18:1425-37.
50. Gharbi HA, Hassine W, Brauner M, et al. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 1981; 139: 459-63.
51. World Health Organization (WHO). Puncture aspiration injection reaspiration—an option for the treatment of cystic echinococcosis. WHO-Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE), WHO/CDS/CSR/APH/ 2001.6
52. Brunetti E, Garcia HH, Junghanss T; International CE Workshop in Lima, Peru, 2009. Cystic echinococcosis: chronic, complex, and still neglected. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(7):e1146.
53. EREN, Suat; KANTARCI, Mecit. Perkütan Karaciğer Kist Hidatik Tedavisi. *Trd Sem*, 2015, 3: 227-236.
53. Akhan O, Ozmen MN. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts. *Eur J Radiol*. 1999;32(1):76-85.

54. Akhan O, Gumus B, Akıncı D et al. Diagnosis and percutaneous treatment of soft-tissue hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(3):419-25
55. Smego RA Jr, Bhatti S, Khaliq AA, Beg MA Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 37(8): 1073-1083. 25.
56. Giorgio A, Tarantino L, Francica G, et al. Unilocular hydatid liver cysts: treatment with US-guided, double percutaneous aspiration and alcohol injection. *Radiology* 1992; 184:
57. Bachar GN, Belenky A, Lubovsky L et al. Sonographic diagnosis of a giant aneurysm of the common hepatic artery. *J Clin Ultrasound* 2002; 30:300-2.
58. Parmar H, Shah J, Shah B et al. Imaging findings in a giant hepatic artery aneurysm. *J Postgrad Med* 2000; 46:104-5.
59. O'Driscoll D, Olliff SP, Olliff JF. Hepatic artery aneurysm. *Br J Radiol* 1999; 72: 1018-25
60. Dambrin C, Marcheix B, Birsan T, et al. Posttraumatic pseudoaneurysm of the hepatic artery: treatment with ultrasound-guided percutaneous transhepatic thrombin injection. *J Trauma* 2005;59:239-42.
61. Paci E, Antico E, Candelari R, et al. Pseudoaneurysm of the common hepatic artery: treatment with a stent-graft. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:472-4
62. Abbas MA, Fowl RJ, Stone WM, et al. Hepatic artery aneurysm: factors that predict complications. *J Vasc Surg.* 2003;38(1):41-45.
63. Klein AS, Sitzmann JV, Coleman J, et al. Current management of the Budd-chiari syndrome. *Ann Surg* 1990; 212:144-149.
64. Rector WG, Yuhui X, Goldstein L, et al. Membranous obstruction of the inferior vena cava in the United States. *Medicine* 1985; 64:134-143.
65. Savader SJ. The Budd-Chiari syndrome. In: Savader SJ, Trerotola SO, eds. *Venous interventional radiology with clinical perspectives*. 1st ed. New York: Thieme, 1996:62-88.
66. TERCAN, Fahri; PARILDAR, Mustafa; ORAN, İsmail. Budd-Chiari sendromunda endovasküler tedavi. *Tamısal ve Girişimsel Radyoloji*, 2002, 8: 424-429.
67. Rathod K, Deshmukh H, Shukla A, et al. Endovascular treatment of Budd-Chiari syndrome: Single center experience. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):237-243

BÖLÜM 24

KARACİĞER TÜMÖRLERİ VE GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ

Muhammet ARSLAN¹

Halil Serdar ASLAN²

GİRİŞ

Karaciğer, primer ve metastatik tümörler açısından yaygın tutulan bir organdır. Hepatoselüler karsinom (HSK) dünyadaki en yaygın beşinci malignite olmaya devam etmekte ve giderek insidansı artmaktadır (1,2). Geleneksel olarak, karaciğer tümörleri için ilk basamak tedavi cerrahi rezeksiyon veya transplantasyondur. Bununla birlikte, birçok hasta tanı anında cerrahi adayı değildir (2). Karaciğerin primer ve metastatik tümörlerinde hasta kayıplarının önemli bir kısmı da tümörün lokal olarak büyümesine bağlıdır. Bu nedenle sistemik tedavilerin yanı sıra lokal tedaviler de önemli bir yer tutmakta ve giderek artan oranda kullanılmaktadır. Girişimsel radyolojide karaciğere yönelik kullanılan lokal tedavi yöntemleri arasında transarteriyel yoldan yapılan tedaviler ve perkütan termal ablasyon yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Bu bölümde primer ve sekonder karaciğer malignitelerinde uygulanan transarteriyel yöntemler ile en sık kullanılan termal ve nontermal ablasyon tekniklerinin çalışma prensipleri, endikasyonları, kontrendikasyonları, işlem teknikleri, işlem sonrası hasta takipleri ve komplikasyonları açısından ele alınmıştır.

KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE ABLASYON TEKNİKLERİ

Radyofrekans Ablasyon

Radyofrekans ablasyon (RFA) HSK ve rezeksiyon yapılamayan metastatik karaciğer tümörlerinde veya transplantasyonun zamanında yapılamayacağı HSK hastalarında alternatif bir tedavi yöntemidir. RFA fokal karaciğer tümörleri tedavisi için rölatif düşük riskli minimal invaziv bir işlem olma avantajına sahiptir (4). RFA'da temel amaç, yüksek frekanslı değişken akım kullanılarak dokuda geri dönüşümsüz hasara yol açmaktır. Dokuya uygulanan ısı, monitörden takip edilebilmekte ve işlem sırasında gerekliliğe göre artırılıp azaltılabilmektedir. Uygun ısıya ulaşılmasını takiben ablate edilmek istenen dokunun büyüklüğü ile doğru orantılı olarak ablasyon işlemi devam ettirilir. İşlem görüntüleme kılavuzluğunda yapılmakta olup ultrason, bilgisayarlı tomografi veya her iki modalite birlikte kullanılabilir (3).

Teknik

RFA'nın hedefi çevre karaciğer dokusuna zarar vermeden elektromanyetik enerji yoluyla ter-

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi, dr.marslan@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, draslan@outlook.com

Hasta Takibi

Tedavi sonrası karaciğerin durumu için 7. günde hastalar laboratuvar tahlilleri için hastaneye çağrılır. Tedaviye yanıt ise trifazik BT veya dinamik MR ile değerlendirilir. İşlemden 2 veya 3 ay sonra alınan bu görüntüler modifiye RECIST kriterlerine göre yorumlanır. Hipervasküler lezyonlarda lezyon içerisinde arteriyel fazda herhangi bir kontrastlanma olmaması tedaviye yanıt olarak değerlendirilir. Tümör nekrozuna bağlı olarak lezyon alanının boyutunda hafif bir artış görülür. Lezyonda erken dönemde yalancı boyut artışı ve hemoraji dikkatle incelenmeli nüksten ayrımı yapılmalıdır.

Difüzyon ağırlıklı sekanslarda tedavi sonrası lezyon alanında artmış difüzyona bağlı sinyal kaybı ve ADC değerlerinde artış beklenir. Tedavi edilen alanın veya tümörün etrafında kontrast tutan milimetrik kalınlıkta bir rim görünümü bulunabilir. Bu görünüm tedaviye sekonderdir ve ağırlıklı olarak fibröz içeriğe sahiptir (60). Bu bulgu 6 aya kadar devam edebilir ve bazen yanlışlıkla yetersiz tedavi olarak yorumlanabilir.

SONUÇ

Karaciğerin primer ve metastatik lezyonlarında termal ve nontermal ablasyon yöntemleri güvenli ve etkili bir şekilde tedavi süreçlerine katkı sağlamaktadır. Yeni gelişen teknikler ile birlikte termal ve nontermal ablasyon yöntemleri karaciğerin primer ve metastatik tümörlerinin tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahiptir. TARE ve TAKE gibi transarteriyel yöntemler de cerrahi adayı olmayan primer ya da metastatik karaciğer tümörlerinde uygulanan bir lokal-bölgesel girişimsel tedavi yöntemleridir. Bu yöntemlerde amaç normal parankimde hasar oluşturmadan tümör dokusuna lokal olarak yüksek doz radyasyon ya da kemoembolizan ajan vermektir. Multidisipliner bir yaklaşımla seçilmiş uygun hastalarda bu tedaviler hastaları küratif olarak tedavi edilebileceği gibi küratif tedavilere uygun hale de getirilebilir ve sağ kalımlarına önemli katkılar sağlayabilirler.

KAYNAKLAR

1. Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology*. 2014;270:900-909.
2. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S20-S37.
3. Ünal, E., Akhan, O. (2020). Radyofrekans ablasyon. Firuzan Numan (Ed). Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Löko-Rejyonel Tedavi Seçenekleri; Endikasyon, Tedavi ve Takip içinde (s. 29-35). Ankara: Türkiye Klinikleri
4. McDermott S, Gervais DA. Radiofrequency. Ablation of Liver Tumors. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(1):49-55.
5. Lencioni R, Crocetti L. Radiofrequency ablation of liver cancer. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007;10(1):38-46.
6. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD III, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics* 2001;21(Spec No):S17-S35; discussion S36-S39.
7. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(2):323-331.
8. Venkatesan AM, Gervais DA, Mueller PR. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and metastatic hepatic tumors: current concepts and review of the literature. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23: 73-84.
9. Dodd GD III, Frank MS, Aribandi M, et al. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(4):777-782.
10. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016; 150:835-53.
11. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-166 [PMID: 11568334 DOI: 10.1148/radiol.2211001624].
12. Ryan MJ, Willatt J, Majdalany BS, et al. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J Hepatol* 2016; 8: 191-199.
13. Lau WY, Leung TW, Yu SC, et al. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003; 237: 171-179.) (14 de Baere T, Bessoud B, Dromain C et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 53-59.
14. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):11-17.

15. Kele PG, de Jong KP, van der Jagt EJ. Increase in volume of ablation zones during follow-up is highly suggestive of ablation site recurrence in colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(4):537-544.
16. Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF, et al. Microwave ablation in primary and secondary liver tumors: Technical and clinical approaches. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017;33:15-24.
17. Liang HH, Chen MS, Peng ZW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3484-3493.
18. Brace CL. Microwave tissue ablation: biophysics, technology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng*. 2010;38(1):65-78.
19. Dodd GD, Dodd NA, Lanctot AC, et al. Effect of variation of portal venous blood flow on radiofrequency and microwave ablations in a blood-perfused bovine liver model. *Radiology*. 2013;267(1): 129-136. 10.1148/radiol.12120486.
20. Andreano A, Huang Y, Meloni MF, et al. Microwaves create larger ablations than radiofrequency when controlled for power in ex vivo tissue. *Med Phys*. 2010 Jun;37(6):2967-73.
21. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, et al. Microwave tumor ablation: Mechanism of action, clinical results, and devices. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2010;21:192-203.
22. Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2003;14:1267-74.
23. Numan, F, Topcuoğlu, OM. (2020). Mikrodalga ablasyon. *Radyofrekans ablasyon*. Firuzan Numan (Ed). *Karaciğerin Pimer ve Sekonder Tümörlerinde Loko-Rejyonel Tedavi Seçenekleri; Endikasyon, Tedavi ve Takip içinde* (s. 36-40). Ankara: Türkiye Klinikleri
24. Forner A, Reig ME, de Lope CR, et al. Current strategy for staging and treatment: The bclc update and future prospects. *Seminars in liver disease*. 2010;30:61-74.
25. Liang P, Yu J, Lu MD, et al. Practice guidelines for ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic malignancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19:5430-8.
26. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015 Dec;25(12):3438-54.
27. Galimberti S, Dietrich C, Lazzaroni S, et al. Microwave ablation of hepatic tumors with a third generation system: locoregional efficacy in a prospective cohort study with intermediate term follow-up. *Z Gastroenterol*. 2016;54(1):1-7.
28. Liu Y, Li S, Wan X, et al. Efficacy and safety of thermal ablation in patients with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;25(4):442-6.
29. Lorentzen T, Skjoldbye BO, Nolsoe CP. Microwave ablation of liver metastases guided by contrast-enhanced ultrasound: experience with 125 metastases in 39 patients. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 2011 Oct;32(5):492-6.
30. Gallotti A, D'Onofrio M, Ruzzenente A, et al. Contrast-enhanced ultrasonography (ceus) immediately after percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma. *La Radiologia Medica*. 2009; 114:1094-105.
31. Mason T, Berber E, Graybill JC, et al. Histological, ct, and intraoperative ultrasound appearance of hepatic tumors previously treated by laparoscopic radiofrequency ablation. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007; 11:1333-38.
32. Andreano A, Galimberti S, Franza E, et al. Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: prospective evaluation of postablation syndrome and postprocedural pain. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2014 Jan;25(1):97-105.e1-2.
33. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, et al. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 2, abnormal findings. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 2013; 200:194-204.
34. Yılmaz, S. (2020). Karaciğer tümörlerinde kriyoablasyon. Firuzan Numan (Ed). *Karaciğerin Pimer ve Sekonder Tümörlerinde Loko-Rejyonel Tedavi Seçenekleri; Endikasyon, Tedavi ve Takip içinde* (s. 41-44). Ankara: Türkiye Klinikleri
35. Callstrom MR, Kurup AN. Percutaneous ablation for bone and soft tissue metastases--why cryoablation? *Skeletal Radiol*. 2009; 38:835-9.
36. Yılmaz S, Özdoğan M, Cevener M, et al. Use of cryoablation beyond the prostate. *Insights Imaging*. 2016;7(2):223-32.
37. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002; 137: 1332-1339; discussion 1340.
38. Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 997-1011; quiz 1011.
39. Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: common modalities and general practices. *Tech Vasc Interv Radiol* 2013; 16: 192-200.
40. Lee EW, Thai S, Kee ST. Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver* 2010; 4 Suppl 1: S99-S104.
41. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC et al. Drop out rates of patients with hepatocellular cancer listed for li-

- ver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl.* 2004;10:449-55.
42. Zhong JH, Xiang BD, Gong WF, et al. Comparison of longterm survival of patients with BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma after Liver Resection or Transarterial Chemoembolization. *PLoS One.* 2013;8(7):e68193.
 43. Kallini JR, Gabr A, Abouchaleh N, et al. New developments in interventional oncology. Liver metastasis from colorectal cancer. *Cancer J.* 2016; 22(6):373-80.
 44. Ilgıt, ET., Şendur, HN. (2020). Karaciğerin metastatik tümörlerinde transarteriyel kemoembolizasyon. Firuzan Numan (Ed). Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Löko-Rejyonel Tedavi Seçenekleri; Endikasyon, Tedavi ve Takip içinde (s. 61-69).Ankara: Türkiye Klinikleri
 45. Gupta S, Johnson M, Murthy R. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumours: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005;104:1590- 10602.
 46. Giroux M, Baum R, Soulen M. Chemoembolization of liver metastasis from breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:289-91.
 47. Tellez C, Benson AB III, Lyster M. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998;82:1250- 9.
 48. Geschwind J, Hong K, Georgiades C. Utility of transcatheter arterial chemoembolization for liver dominant colorectal metastatic adenocarcinoma in the salvage setting. Paper presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; 26-28 Jan 2006, San Francisco, CA.
 49. Bilgic, S. (2016). Karaciğerin Primer ve Metastatik Tümörlerinde İntraarteriyel Tedavi. Mehmet Emin İnal (Ed) Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics içinde (s. 9-13). Ankara: Türkiye Klinikleri.
 50. Kalayci C, Johnson Pj, Raby N, et al. Intraarterial adriamycin and lipiodol for inoperable hepatocellular carcinoma: a comparison with intravenous adriamycin. *j Hepatol* 1990;11:349-53.
 51. Varela M, Real MI, Burrell M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *j Hepatol* 2007;46:474-81.
 52. Poyanlı, A. (2020). Hepatosellüler karsinomda doksorbisin yüklü partikülle transarteriyel kemoembolizasyon. Firuzan Numan (Ed). Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Löko-Rejyonel Tedavi Seçenekleri; Endikasyon, Tedavi ve Takip içinde (s. 56-60) Ankara: Türkiye Klinikleri
 53. Arslan M, Degirmencioğlu S. Risk factors for postembolization syndrome after transcatheter arterial chemoembolization. *Current Medical Imaging Reviews*, 2019;15(4):380-385.
 54. Arslan M, Degirmencioğlu S. Liver abscesses after transcatheter arterial embolization. *Journal of International Medical Research*, 2019;47(3):1124-1130.
 55. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. In *Seminars in liver disease*. Thieme Medical Publishers. 2010;30(1):52-60.
 56. Çınar, C., Bozkaya, H. (2020). Karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinde löko-rejyonel tedavi seçenekleri. Firuzan Numan (Ed). Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Löko-Rejyonel Tedavi Seçenekleri; Endikasyon, Tedavi ve Takip içinde (s. 45-50) Ankara: Türkiye Klinikleri
 57. Nezami N, Kokabi N, Camacho JC, et al. Y90 radioembolization dosimetry using a simple semi-quantitative method in intrahepatic cholangiocarcinoma: Glass versus resin microspheres. *Nucl Med Biol.* 2018;59:22-8.
 58. Murthy R, Nunez R, Szklaruk F, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics* 2005; 25:41-55.
 59. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(7): 1393-406.
 60. Böge, M., Baş, A., Gürses, B. (2020). Karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinde löko-rejyonel tedavi sonrası radyolojik takip. Firuzan Numan (Ed). Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Löko-Rejyonel Tedavi Seçenekleri; Endikasyon, Tedavi ve Takip içinde (s. 112-118) Ankara: Türkiye Klinikleri

BÖLÜM 25

KARACİĞER KİTLELERİNDE TANI VE SEMPTOMATOLOJİ

Yonca YILMAZ ÜRÜN¹
Ferhat BACAŞIZ²

GİRİŞ

Karaciğerde kitle lezyonlarına yaklaşım yaşa, cinsiyete, altta yatan siroz olup olmamasına ve hastanın semptomatik olup olmamasına göre değişir. Sadece klinik bulgulara göre kesin bir tanı koymak genelde mümkün olmamaktadır. Buna rağmen, iyi alınan bir anamnez lezyonun benign ya da malign olduğuyla ilgili önemli ipuçları verir. Sirotik olmayan bir karaciğerde görülen kitle tesadüfen veya semptomatik olduğu için saptanabilir ve bu durumda en önemli endişe metastatik bir lezyon olup olmamasıdır. Eğer lezyon kistikse, ilk yapılacak olan görüntüleme tetkiki ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntülemidir (MRG).

Kistik lezyonlar; semptomatikse, kist duvarı kompleks olan (kalsifiye, septalı ve kız kistleri olması) ekinokok kistinden ya da biliyer kistadenomdan şüpheleniliyorsa tedavi edilmelidir. Sirotik olmayan karaciğerde solid lezyonların ayırıcı tanısı MRG veya BT ile yapılır, gerekirse biyopsi devreye girer. Bu tip hastalarda, mutlaka metastaz olasılığı da akla gelmelidir. Altta yatan sirozu olan hastalarda ise karaciğerde solid bir

kitle lezyon saptandığında ilk akla gelecek olan hepatosellüler karsinomdur ve MRG ile tetkik edilmesi gerekmektedir (1). Karaciğerin primer kitle lezyonları hepatositlerden, safra kanalı epitelinden veya mezenkimal dokudan kaynaklanır. Bunun yanında diğer organ malignitelerinden kaynaklanan metastatik kitleler şeklinde de görülebilir. Dünyanın birçok yerinde, erişkinlerde karaciğerin metastatik tümörleri, primer malignitesinden daha sık görülürken, çocuklarda karaciğerin primer malign tümörlerinin görülme sıklığı hem metastatik tümörlerini hem de benign tümörlerini geçmiştir. Kavernöz hemanjiyomlar dışında benign hepatik tümörler tüm yaşlarda ve tüm coğrafyalarda nadir görülür (2).

Karaciğer kitle lezyonları, lezyonla ilişkili semptomlardan dolayı yapılan görüntüleme yöntemleriyle tesadüfen saptanabilmektedir. BT ve MRG' deki son zamanlarda olan gelişmeler ve yaygın kullanım fırsatının olması, insidental karaciğer lezyonlarının saptanmasına olanak vermektedir (3). Örneğin, farklı endikasyonlarla toraks BT çekilen 17000 kişiyle yapılan bir çalışmada insidental saptanan hepatobiliyer bulguların oranının %6 olduğu gösterilmiştir (4).

¹ Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, dryoncayilmazurun@gmail.com

² Uzm. Dr., Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ferhatbcksz@gmail.com

yapılacak şey anamnezde herhangi bir risk faktörünün olup olmadığını sorgulamak olacaktır. Daha sonra kitlenin natürünün ve davranışının radyolojik veya histolojik olarak saptanması ve takip aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; karaciğer kitle lezyonları hem malign potansiyelleri olduğundan hem de semptomatik olup hayat kalitesini etkileyebileceğinden tanısal açıdan açıklığa kavuşturulması gereken lezyonlardır.

KAYNAKLAR

- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (2020). Hepatic tumors and cysts. Di Bisceglie A.M., Befeler A.S. (Ed.), Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease (11th ed., pp. 1625-1627). Elsevier
- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (2020). Hepatic tumors and cysts. Di Bisceglie A.M., Befeler A.S. (Ed.), Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease. (11th ed., pp.1603).
- Kelly ME, Heeney A, Redmond CE, et al. Incidental findings detected on emergency abdominal CT scans: a 1-year review. *Abdom Imaging* 2015; 40:1853. Doi:10.1007/s00261-015-0349-4
- Nguyen XV, Davies L, Eastwood JD, et al. Extrapulmonary Findings and Malignancies in Participants Screened With Chest CT in the National Lung Screening Trial. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:324. Doi:10.1016/j.jacr.2016.09.044
- Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012; 16:271. Doi:10.1016/j.cld.2012.03.001
- Burch JC, Jones HE. Large nonparasitic cyst of the liver simulating an ovarian cyst. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63:441. Doi:10.1016/s0002-9378(15)32843-x
- Benhamou J.P., Menu Y. (1994) Non-parasitic cystic diseases of the liver and intrahepatic biliary tree. Blumgart LH (Ed), In: Surgery of the liver and biliary tract, (2nd ed., p.1197). New York, Churchill Livingstone Inc.
- Taylor BR, Langer B. Current surgical management of hepatic cyst disease. *Adv Surg* 1997; 31:127.
- Dockerty M.B., Gray H.K., Henson S.W. Jr. Benign tumors of the liver. III. Solitary cysts. *Surg Gynecol Obstet* 1956; 103:607.
- Gadzijev E, Dragan S, Verica F.M, et al. Hepatobiliary cystadenoma protruding into the common bile duct, mimicking complicated hydatid cyst of the liver. Report of a case. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:1008.
- Hanazaki K, Wakabayashi M, Mori H, et al. Hemorrhage into a simple liver cyst: diagnostic implications of a recent case. *J Gastroenterol* 1997; 32:848. Doi:10.1007/BF02936967
- Akriviadis EA, Steindel H, Ralls P, et al. Spontaneous rupture of nonparasitic cyst of the liver. *Gastroenterology* 1989; 97:213. Doi:10.1016/0016-5085(89)91438-8
- Bourgeois N, Kinnaert P, Vereerstraeten P, et al. Infection of hepatic cysts following kidney transplantation in polycystic disease. *World J Surg* 1983; 7:629. Doi:10.1007/BF01655343
- Nicolau PB, Lázaro JL, Viladomiu L, et al. Inferior Cava Vein Syndrome and Heart Compression Due to a Giant Liver Cyst. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:984. Doi:10.1038/ajg.2017.132
- Liver Tumors. Alex Chang MD The Mont Reid Surgical Handbook, 45, 576-582.e1
- Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 1991; 32:677. Doi:10.1136/gut.32.6.67
- Farges O, Daradkeh S, Bismuth H. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? *World J Surg* 1995; 19:19. Doi:10.1007/BF00316974
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016; 65:386.
- Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41:25. Doi:10.1007/s00261-015-0605-7
- Horta G, López M, Dotte A, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: Review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil* 2015; 143:197. Doi:10.4067/S0034-98872015000200007
- UpToDate (2020). *Hepatocellular adenoma*. (22/08/2020 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/hepatocellular-adenoma?search=aproach%20to%20hepatic%20mass&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 adresinden ulaşılmıştır.)
- International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22:983.
- Furuya K., Nakamura M., Yamamoto Y., et al. Macrorregenerative nodule of the liver. A clinicopathologic study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. *Cancer* 1988; 61:99. doi:10.1002/1097-0142(19880101)61:1<99::aid-cncr2820610117>3.0.co;2-u
- Tsung A., Geller D.A. Workup of the incidental liver lesion. *Adv Surg* 2005; 39:331. Doi:10.1016/j.yasu.2005.03.002
- Ishak K.G., Sesterhenn I.A., Goodman Z.D., et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol*. 1984;15:839-852. Doi:10.1016/s0046-8177(84)80145-8
- Dean P.J., Haggitt R.C., O'Hara C.J. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver in young

- women: relationship to oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol* 1985;10:695–704. Doi:10.1097/00000478-198510000-00001
27. Banerjee B., Rennison A. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a vascular tumor easily mistaken for metastatic carcinoma on ultrasound imaging. *Br J Radiol*. 1992;65:611–613. Doi:10.1259/0007-1285-65-775-611
 28. Van Beers B., Roche A., Mathieu D., et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: MR and CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1992;16:420–424. doi:10.1097/00004728-199205000-00014
 29. Falk H., Herbert J., Crowley S., et al. Epidemiology of hepatic angiosarcoma in the United States:1964–1974. *Environ Health Perspect*. 1981;41:107–113. Doi:10.1289/ehp.814110
 30. Locker G.Y., Doroshow J.H., Zwelling L.A., et al. The clinical features of hepatic angiosarcoma: a report of four cases and a review of the English literature. *Medicine (Baltimore)*. 1979;58:48–64. Doi:10.1097/00005792-197901000-00003
 31. Van Steenberg W., Joosten E., Mrashal G., et al. Hepatic lymphangiomatosis. Report of a case and review of the literature. *Gastroenterology*. 1985;88:1968–1972.
 32. Goodman Z.D., Ishak K.G. Angiomyolipomas of the liver. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:745–750. Doi:10.1097/00000478-198410000-00003
 33. Makhlof H.R., Ishak K.G. Sclerosed hemangioma and sclerosing cavernous hemangioma of the liver: a comparative clinicopathologic and immunohistochemical study with emphasis on the role of mast cells in their histogenesis. *Liver*. 2002;22:70–78. Doi:10.1046/j.0106-9543.2001.01604.x
 34. Paulson E.K., Baker M.E., Spritzer C.E., et al. Focal fatty infiltration: a cause of nontumorous defects in the left hepatic lobe during CT arterial portography. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17:590–595.
 35. Jaffe E.S. Malignant lymphomas: pathology of hepatic involvement. *Semin Liver Dis*. 1987;7:257–268. Doi:10.1055/s-2008-1040581
 36. Ghosh P., Fox I.J., Rader A.M., et al. Fulminant hepatic failure as the initial manifestation of non-Hodgkins lymphoma. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:2207–2209.
 37. Roquet M.L., Zafrani E.S., Farcet J.P., et al. Histopathological lesions of the liver in hairy cell leukemia: a report of 14 cases. *Hepatology*. 1985;5:496–500. Doi:10.1002/hep.1840050326
 38. Al-Za'abi A.M., Boerner S.L., Geddie W. Hairy cell leukemia presenting as a discrete liver mass: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:128–132. Doi:10.1002/dc.20760
 39. Yam L.T., Chan C.H., Li C.Y. Hepatic involvement in systemic mast cell disease. *Am J Med*. 1986;80:819–826. Doi:10.1016/0002-9343(86)90622-4
 40. Mican J.M., Di Bisceglie A.M., Fong T.L., et al. Hepatic involvement in mastocytosis: clinicopathologic correlations in 41 cases. *Hepatology*. 1995;22:1163–1170. Doi:10.1016/0270-9139(95)90625-8
 41. Finn L.S., Jaffe R. Langerhans' cell granuloma confined to the bile duct. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997;17:461–468.
 42. Zamir D., Jarchowsky J., Singer C., et al. Inflammatory pseudotumor of the liver—a rare entity and a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1538–1540. Doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00476.x
 43. Marrero J.A., Ahn J., Rajender Reddy K. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1328.
 44. Lamba R., Fananapazir G., Corwin M.T., et al. Diagnostic imaging of hepatic lesions in adults. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23:789. Doi:10.1016/j.soc.2014.07.003
 45. Yamashita Y., Ogata I., Urata J., et al. Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with dynamic CT findings. *Radiology* 1997; 203:121. Doi:10.1148/radiology.203.1.9122378
 46. Grazioli L., Federle M.P., Brancatelli G., et al. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001; 21:877. Doi:10.1148/radiographics.21.4.g01jl04877
 47. Mortelé K.J., Praet M., Van Vlierberghe H., et al. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:687. Doi:10.2214/ajr.175.3.1750687
 48. Kehagias D., Mouloupoulos L., Antoniou A., et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol* 2001; 11:202. Doi:10.1007/s003300000575
 49. Ros P.R., Davis G.L. The incidental focal liver lesion: photon, proton, or needle? *Hepatology* 1998; 27:1183.
 50. Borzio M., Borzio F., Macchi R., et al. The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20:117. Doi:10.1016/s0168-8278(05)80477-5
 51. Yu S.C., Lau W.Y., Leung W.T., et al. Percutaneous biopsy of small hepatic lesions using an 18 gauge automated needle. *Br J Radiol* 1998; 71:621. Doi:10.1259/bjr.71.846.9849384
 52. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69:182.
 53. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68:723. Doi:10.1002/hep.29913
 54. Tablo 1 kaynak Uptodate (2020). *Approach to patients with incidental solid liver lesions* (31/08/2020 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-pa>

tient-with-an-incidental-solid-liver-lesion?search=liver%20lesions&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 adresinden ulaşılmıştır).

55. **Tablo-2 kaynak** ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions 2014

56. **Algoritma 1:** Uptodate (2020). *Approach to patients with incidental solid liver lesions* (31/08/2020 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-an-incidental-solid-liver-lesion?search=liver%20lesions&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 adresinden ulaşılmıştır)

BÖLÜM 26

KARACİĞERİN BENİGN KİTLELERİ

Murat PEKGÖZ¹
Sevil ÖZER SARI²

GİRİŞ

Karaciğer sahip olduğu arteryel, venöz ve portal venöz sistem ile vasküler açıdan oldukça zengin bir organdır. Bu nedenle hem karaciğerde malign hem de benign birçok kitlesel lezyonlar görülebilmektedir. Benign lezyonların görülme sıklığı malign olanlardan fazladır. Benign karaciğer lezyonları aşırı hücre veya doku büyümesi sonucu gelişen ve malign transformasyon göstermeyen lezyonlardır. Çoğunlukla karaciğerde sınırlı kalmaktadırlar genellikle asemptomatiklerdir. Bu sebeple rutin veya başka bir nedenle yapılan incelemelerde tesadüfen saptanırlar. Tedavi seçenekleri hastanın tanısına, lezyonun büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlı olarak takipten cerrahi girişime kadar uzanan değişiklik göstermektedir. Karaciğerin benign kitlelerini solid benign kitleler ve kistik benign kitleler olmak üzere iki ana gruba ayırmak mümkündür.

SOLID BENİGN KARACİĞER KİTLELERİ

En sık görülen benign solid lezyonlar; kavernöz hemanjiom, fokal nodüler hiperplazi ve hepatik adenomdur.

Kavernöz Hemanjiom

Karaciğerin en sık görülen benign lezyonu olup prevalansı %0,4-20 arasında değişmektedir (1). Görüntüleme yöntemlerinin artması ile beraber görülme sıklığı artmaktadır (2). En sık 30-50 yaşlar arasında olmak üzere tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazla görülür (2-4). Çoğunlukla karaciğerin sağ lobunda yerleşirler. Genellikle soliter olup vakaların 1/3'ünde multiple sayıdadır (5). Hemanjiomların etyolojisi net olarak bilinmemektedir. İntrahepatik vasküler yapıların anormal şekilde bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Konjenital olması muhtemel olup uzun süreli takiplerde malignleşme bildirilmemiştir (6). Gebeliklerde görülme sıklığının artması büyümelerinin östrojene bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Seks hormonu veya gonadal steroidlerin vasküler endotelial yapıların anjiyogenik davranışlarını etkileyerek büyümelerini sağladığı öne sürülmüştür. Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan hastaların karaciğer hemanjiomlarında belirgin büyüme ve spontan rüptür görülmesi bu hipotezi desteklemektedir. Prospektif bir kohort çalışmasında; östrojen tedavisi alanların

¹ Uzm. Dr., Bursa Medikal Park Hastanesi, mesculape@hotmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, drsevilozer@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65:386.
2. Horta G, López M, Dotte A, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: Review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil*. 2015;143:197.
3. Y Cheng E, Zarrinpar A, Geller D, A Goss J and W. Busuttil R. (2015). Chapter 31 Liver. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE (Eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. p.1289. United States: McGraw-Hill Education
4. Farges O, Daradkeh S, Bismuth H. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? *World J Surg*. 1995;19:19.
5. Tait N, Richardson AJ, Muguti G, et al. Hepatic cavernous haemangioma: a 10 year review. *Aust N Z J Surg*. 1992;62:521.
6. Chamberlain RS, Blumgart LH. (2003) Benign Tumors of the Liver. *Hepatobiliary Surgery*. 1st ed. p.85. Texas: Landes Bioscience
7. Glinkova V, Shevah O, Boaz M, et al. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53:1352.
8. Perkins AB, Imam K, Smith WJ, et al. Color and power Doppler sonography of liver hemangiomas: a dream unfulfilled? *J Clin Ultrasound*. 2000;28:159.
9. Blonski W, Reddy KR. Evaluation of nonmalignant liver masses. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8:38.
10. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, et al. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin Liver Dis*. 2008;28:302.
11. Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, et al. Hepatic hemangioma: correlation of enhancement types with diffusion-weighted MR findings and apparent diffusion coefficients. *Eur J Radiol*. 2009;70:325.
12. Mastropasqua M, Kanematsu M, Leonardou P, et al. Cavernous hemangiomas in patients with chronic liver disease: MR imaging findings. *Magn Reson Imaging*. 2004;22:15.
13. Baer HU, Dennison AR, Mouton W, et al. Enucleation of giant hemangiomas of the liver. Technical and pathologic aspects of a neglected procedure. *Ann Surg* 1992;216:673.
14. Kim GE, Thung SN, Tsui WM, et al. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features. *Liver Int*. 2006;26:334.
15. Miura JT, Amini A, Schmock R, et al. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB (Oxford)*. 2014;16:924.
16. Lerner SM, Hiatt JR, Salamandra J, et al. Giant cavernous liver hemangiomas: effect of operative approach on outcome. *Arch Surg*. 2004;139:818.
17. Fu XH, Lai EC, Yao XP, et al. Enucleation of liver hemangiomas: is there a difference in surgical outcomes for centrally or peripherally located lesions? *Am J Surg*. 2009;198:184.
18. Liu Y, Wei X, Wang K, et al. Enucleation versus Anatomic Resection for Giant Hepatic Hemangioma: A Meta-Analysis. *Gastrointest Tumors*. 2017;3:153.
19. Giulianti F, Ardito F, Vellone M, et al. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients. *Am J Surg*. 2011;201:741.
20. Zhou JX, Huang JW, Wu H, et al. Successful liver resection in a giant hemangioma with intestinal obstruction after embolization. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2974.
21. Seo HI, Jo HJ, Sim MS, et al. Right trisegmentectomy with thoracoabdominal approach after transarterial embolization for giant hepatic hemangioma. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3437.
22. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:228.
23. Aseni P, Sansalone CV, Sammartino C, et al. Rapid disappearance of hepatic adenoma after contraceptive withdrawal. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33:234.
24. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol*. 2004;77:257.
25. Socas L, Zumbado M, Pérez-Luzardo O, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med*. 2005;39:e27.
26. Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol*. 2000;35:557.
27. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, et al. Management of Hepatocellular Adenoma: Recent Advances. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1221.
28. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*. 2006;43:515.
29. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010;27:39.
30. Van Aalten SM, Verheij J, Terkivatan T, et al. Validation of a liver adenoma classification system in a tertiary referral centre: implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2011;55:120.
31. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*. 2009;50:481.

32. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34:112.
33. Van Aalten SM, de Man RA, IJzermans JN, et al. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg.* 2012;99:911.
34. Maillette de Buy Wenniger L, Terpstra V, Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg.* 2010;27:24.
35. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, et al. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics.* 2001;21:877.
36. McInnes MD, Hibbert RM, Inácio JR, et al. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging-A Systematic Review. *Radiology.* 2015;277:927.
37. Van Rosmalen BV, Coelen RJS, Bieze M, et al. Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas. *Br J Surg.* 2017;104:823.
38. Van Vledder MG, Van Aalten SM, Terkivatan T, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation for hepatocellular adenoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:787.
39. Van der Sluis FJ, Bosch JL, Terkivatan T, et al. Hepatocellular adenoma: cost-effectiveness of different treatment strategies. *Radiology.* 2009;252:737.
40. Klompenhouwer AJ, Bröker MEE, Thomeer MGJ, et al. Retrospective study on timing of resection of hepatocellular adenoma. *Br J Surg.* 2017;104:1695.
41. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, et al. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut.* 2011;60:85.
42. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1328.
43. Rifai K, Mix H, Krusche S, et al. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:88.
44. Scalori A, Tavani A, Gallus S, et al. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:195.
45. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1441.
46. Amesur N, Hammond JS, Zajko AB, et al. Management of unresectable symptomatic focal nodular hyperplasia with arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20:543.
47. Hedayati P, VanSonnenberg E, Shamos R, et al. Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia with percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:582.
48. Perrakis A, Vassos N, Grützmann R, et al. What is Changing in Indications and Treatment of Focal Nodular Hyperplasia of the Liver. Is There Any Place for Surgery? *Ann Hepatol.* 2017;16:333.
49. Nakanuma Y. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: retrospective survey in autopsy series. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:460-465.
50. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology.* 1990;11:787-797.
51. Biecker E, Trebicka J, Fischer HP, et al. Portal hypertension and nodular regenerative hyperplasia in a patient with celiac disease. *Z Gastroenterol.* 2006;44:395-398.
52. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:444-448.
53. Kapan M. Karaciğer kistleri ve hidatik Hastalık. Göksoy E (Ed) Genel Cerrahi Ders Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul; 2010: s. 559.
54. Jose´ M.R, Roberto D, Joan F, et al. Review Article Benign Non-Parasitic Hepatic Cystic Tumours CIR ESP 2011; 89 (9): 565-573.
55. Lantiga MA, Gevers TJG, Drenth JPH. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3543-3554.
56. Macedo FI. Current management of noninfectious hepatic cystic lesions: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2013; 27: 462-469.
57. Amendolara M, Bucca D, Barbarino C et al. Surgical management of symptomatic simple hepatic cysts. *G Chir* 2012; 33: 17-20.
58. Ardito F, Bianco G, Vellone M et al. Long-term outcome after laparoscopic fenestration of simple liver cysts. *Surg Endosc.* 2013 Dec;27(12):4670 .
59. Bistriz L, Tamboli C, Bigam D et al. Polycystic liver disease: experience at a teaching hospital. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2212-2227.
60. Cnossen WR, Drenth JP. Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:69.
61. Garcea G, Rajesh A, Dennison AR. Surgical management of cystic lesions in the liver. *ANZ J Surg* 2013; 83: E3-E20.
62. Macutkiewicz C, Plastow R, Chrispijn M et al. Complications arising in simple and polycystic liver cysts. *World J Gastroenterol* 2012; 4:406-411.
63. Andreas B, Spiros D, Charina T, et al. Rare cystic liver lesions: A diagnostic and managing challenge, *World J Gastroenterol* 2013 November 21; 19(43): 7603-7619.
64. Sayek I, Tirnaksiz MB, Dogan R. Cystic hydatid disease: current trends in diagnosis and management. *Surg Today* 2004; 34: 987-996.

65. Biava MF, Dao A, Fortier B. Laboratory diagnosis of cystic hydatid disease. *World J Surg* 2001; 25: 10-14.
66. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, et al. Ultrasound examination of hydatid liver. *Radiology* 1981; 139: 459-63.
67. Voros D, Katsarelis D, Polymeneas G, et al. Treatment of hydatid liver disease. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 621-627.
68. Mergo PJ, Ros PR. MR imaging of inflammatory disease of the liver. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5:367-376.
69. Sergio C, Carlos M, Morphological Characteristics of Liver Abscesses According its Etiology, *Int. J. Morphol.*, 38(2):406-414, 2020.
70. Miteshkumar T, Vipul L, Mohammed A, et al. Liver abscess: An observational study of clinical presentation and its management *International Journal of Surgery Science* 2019; 3(1): 145-148.
71. Teoh AYB, Ng SSM, Lee KF, et al. Biliary cystadenoma and other complicated cystic lesions of the liver: diagnostic and therapeutic challenges. *World J Surg.* 2006;30:1560-1566.
72. Yu FC, Chen JH, Yang KC, et al. Hepatobiliary cystadenoma: a report of two cases. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17:203-206.
73. Li X, Zhang JL, Wang YH, et al. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: a single center experience. *Tumori* 2013; 99: 261-265.
74. Vogt DP, Henderson JM, Chmielewski E. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: a single center experience. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 727-733.
75. Zhang DY, Fei ZJI, Shen XZ, et al. Caroli's disease: A report of 14 patients and review of the literature. *J Dig Dis* 2012; 13: 491-495.
76. Bahirwani R., Reddy K.R, Review article: The Evaluation of Solitary Liver Masses *Aliment Pharmacol Ther* 28, 953-965.
77. Lendoire J, Barros Schelotto P, Alvarez Rodríguez J, et al. Bile duct cyst type V (Caroli's disease): surgical strategy and results. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 281-284.
78. Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, et al. Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery* 2005; 138: 888.
79. Wohlgemuth WA, Bottger J, Bohndorf K. MRI, CT, US and ERCP in the evaluation of bile duct hamartomas (von Meyenburg complex): a case report. *Eur Radiol* 1998; 8: 1623-1626.
80. Yang G, Dhanpat J, Jeffrey W, Von Meyenburg Complex: Current Concepts and Imaging Misconceptions, *J Comput Assist Tomogr*, Nov/Dec 2019;43(6):846-851
81. Fang SH, Dong DJ, Zhang SZ. Imaging features of ciliated hepatic foregut cyst. *World J Gastroenterol.* 2005;11:4287-4289.
82. Sharma S, Dean AG, Corn A, et al. Ciliated hepatic foregut cyst: an increasingly diagnosed condition. *Hepatobiliary Pancreat Dis.* 2008;7:581-589.
83. Casillas VJ, Amendola MA, Gascue A, et al. Imaging of nontraumatic hemorrhagic hepatic lesions. *RadioGraphics* 2000; 20:367-378
84. Torabi M, Hosseinzadeh K, Federle MP. CT of Nonneoplastic Hepatic Vascular and Perfusion Disorders. *Radiographics* 2008; 28: 1967-1982.
85. Les I, Co'rdoba J, Vargas V, et al. Pseudoquistes pancreaticos de localizacio'n hepática. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:616-620.

BÖLÜM 27

KARACİĞERİN MALİGN KİTLELERİ

Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU¹

HEPATOSELÜLER KARSİNOM

Giriş

Hepatoselüler karsinom (HCC), özellikle siroz veya kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastalarda ortaya çıkan primer karaciğer malign tümörüdür. Primer karaciğer tümörlerinin çoğu HCC'dir.

EPİDEMİYOLOJİ

Karaciğer ve intrahepatik safra kanallarının kanseri dünya çapında en sık altıncı kanserdir. 2018' de yaklaşık 841.000 yeni vaka bildirilmiştir (1). Ayrıca, primer karaciğer kanseri, 2018' de 780.000'den fazla ölümle dünya çapında kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Beş yıllık hayatta kalma oranı %18 olan karaciğer kanseri, pankreas kanserinden sonra en ölümcül tümördür (2). Primer karaciğer kanseri insidansı ve ölüm oranları, Kuzey Amerika, Latin Amerika ve orta Avrupa dahil dünyanın birçok yerinde artmaktadır. 2013 ve 2017 yılları arasında karaciğer kanserinden ölüm oranı %0,6 oranında artmıştır (3,4). Dünya genelinde HCC insidansı coğrafi bölgeye göre değişir. HCC vakalarının %72'sinin Asya'da, %10'unun Avrupa'da, %8'inin

Afrika'da, %5'inin Kuzey Amerika'da ve %5'inin Latin Amerika'da meydana geldiği tahmin edilmektedir (5). HCC prevalansındaki farklılıklar muhtemelen hepatit virüslerine ve çevresel patojenlere maruz kalmada bölgesel değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Örnek olarak, hepatit B virüsü taşıyıcılarının sıklığı, HCC insidansı daha yüksek olan bölgelerde, insidansı düşük bölgelere göre nispeten yüksektir. HCC erkeklerde kadınlara göre daha sık bildirilmiştir, erkek/kadın oranı yaklaşık 3:1' dir (1). Yapılan nüfusa dayalı çalışmalarda, HCC insidansında ırksal ve etnik farklılıklar tespit edilmiş ve Asyalılar / Pasifik Adalılarının diğer gruplara kıyasla daha yüksek HCC oranlarına sahip oldukları sonucu izlenmiştir (6).

RİSK FAKTÖRLERİ

HCC gelişimi için birden fazla risk faktörü tanımlanmıştır. Bunların çoğu için ortak bir özellik sirozla sonuçlanan karaciğer parankim hasarıdır. Hepatit B virüsü (HBV) veya HCV ile kronik enfeksiyon bu vakaların çoğundan sorumludur. Dünya çapında meydana gelen 770.000 HCC vakasının analizinde, vakaların %50'sinden fazlası kronik HBV'ye ve vakaların %20'si kronik HCV enfeksiyonuna bağlanmıştır (7).

¹ Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, drmg85@hotmail.com

Etiyolojisi

Hepatotropik ve hepatotropik olmayan virüsler gibi bazı virüsler PHL'nin nedenselliğiyle bağlantılarını paylaşır. Dikkat çekici bir nokta, PHL'nin nedenselliği ile bağlantılı yaygın hepatotropik virüslerin HCV ve HBV enfeksiyonudur (148). HIV, HEV ve CMV gibi nadir görülen hepatotropik olmayan virüslerin de literatürde raporları vardır. Bazı otoimmün hastalıklar, yani sistemik lupus eritematozus PHL ile de bağlantılara sahip olabilir.

Tanı

Primer hepatik lenfoma (PHL), baskın bir lenf noduna veya NHL'nin diğer alt tiplerinde dalak tutulumuna karşı öncelikle karaciğeri içeren nadir bir Hodgkin dışı lenfoma formudur. Karaciğer ana retiküloendotelyal organdır ve sistemik NHL'ye sekonder karaciğer tutulumu yaygındır, öyle ki NHL hastalarının %40' ı karaciğer tutulumuna sahiptir (149). PHL'li hastaların çoğunluğu bulantı, kusma, üst karın ağrısı veya rahatsızlığı gibi belirsiz semptomlar bildirirken yaklaşık üçte biri ateş, kas ağrısı ve kilo kaybı gibi ana semptomları vardır. PHL tanısı, lenfoma ve ekstrahepatik lenfoproliferatif tutulumun olmaması ile uyumlu olması gereken bir karaciğer biyopsisi ile konur.

Tedavi

Kombine kemoterapinin hastaların %83.3'ünde tam remisyon sağlanmasına yardımcı olduğu ve 5 yıl nedene özgü ve hastalıksız sağkalım oranlarının sırasıyla % 87.1 ve % 70.1 olduğu belirlenmiştir (150). Yukarıdaki çalışmaya ek olarak, Peng Y ve ark. Hastaların %70' inin kombinasyon kemoterapisine yanıt verdiğini bulmuşlardır (151). Yüksek risk faktörü olmayan hastalar arasında, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon içeren kombinasyon kemoterapisi ile tedavi genellikle remisyon elde etmede etkilidir.

KARACİĞER METASTAZLARI

Karaciğer, tüm metastazların yaklaşık %25' ini oluşturan kanser metastazı için en yaygın bölgelerden biridir (152). Metastatik hepatik tümörler primer hepatoselüler veya biliyer tümörlerden daha belirgindir, ancak metastatik tümörlerin çoğu adenokarsinomdur. Skuamöz hücreli karsinom, nöroendokrin karsinom, lenfoma, sarkom ve melanom gibi çok daha az yaygın olan alt tipler de mevcuttur. Metastatik hastalığı olan vakaların yaklaşık %70-80' i karaciğer ile sınırlı kalmaktadır (153). Araştırmacılar hepatik metastazların kökenini ve insidansını araştıran on yıl boyunca 23.000'den fazla hastayı kapsayan ülke çapında geniş bir çalışma yürüttü. En yaygın metastazların kolorektal primerlerden, ardından pankreatik ve memeden kaynaklandığını göstermiştir. 50 yaşın altındaki kadınlarda, metastatik hepatik hastalık memeden daha sık kaynaklanmıştır, çünkü 70 yaşından büyük olanlar gastrointestinal bir kaynaktan gelmekteydi; Metastatik hepatik lezyonların %92' si karsinomdu. Bu karsinom lezyonlarının %75' i adenokarsinomdu (154). Genel olarak, histolojik olarak doğrulanmış hepatik metastazlar erkeklerde kadınlardan daha yaygındı ve hastaların çoğu 50 yaşın üzerindeydi.

KAYNAKLAR

1. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
2. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. J Natl Cancer Inst. 2017;109(9)
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 CA. Cancer J Clin. 2020;70(1):7.
4. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2019;156(2):477.
5. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. J Hepatol. 2020;72(2):250.
6. Wong R, Corley DA. Racial and ethnic variations in hepatocellular carcinoma incidence within the United States. Am J Med. 2008;121(6):525.
7. Maucourt-Boulch D, de Martel C, Franceschi S. Fraction and incidence of liver cancer attributable to

- hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer*. 2018;142(12):2471.
8. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(8):938.
 9. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1747.
 10. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61(10):1942.
 11. Thiele M, Gluud LL, Fiaglia AD. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One*. 2014;9(9):e107177.
 12. Chen CJ, Yang HI, Su J. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65.
 13. Yang HI, Lu SN, Liaw YF. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347(3):168.
 14. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):441-50. Epub 2012 Dec 6.
 15. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(4):265.
 16. Huang YT, Jen CL, Yang HI. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3643.
 17. Fattovich G, Giustina G, Christensen E. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000;46(3):420.
 18. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology*. 2010;51(5):1531.
 19. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138.
 20. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264.
 21. Chu YJ, Yang HI, Wu HC. Aflatoxin B1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *Int J Cancer*. 2017;141(4):711.
 22. J Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(6):674.
 23. Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis*. 1996;17(6):1317.
 24. Ganne-Carri  n, Chaffaut C, Bourcier V. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(6):1274.
 25. Lee YC, Cohet C, Yang YC. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1497.
 26. Ioannou GN, Green P, Kerr KF. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol*. 2019;71(3):523.
 27. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110.
 28. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut*. 2013 Apr;62(4):606-15.
 29. Wang P, Kang D, Cao W. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(2):109.
 30. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1005.
 31. ElMBERG M, Hultcrantz R, Ekbom A. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1733.
 32. Linet MS, Gridley G, Nyr  n O. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol*. 1999;149(11):1010.
 33. Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK. Porphyria cutanea tarda increases risk of hepatocellular carcinoma and premature death: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):77.
 34. Singal AK, Salameh H, Kuo YF. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):98.
 35. George SL, Bacon BR, Brunt EM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009;49(3):729.
 36. Aleman S, Rahbin N, Weiland O. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):230.
 37. Singh S, Singh PP, Singh AG. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323.
 38. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1683.

39. Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int.* 2018;38(11):2018.
40. Singh S, Singh PP, Singh AG. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):881.
41. Bravi F, Tavani A, Bosetti C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(5):368.
42. Yang Y, Zhang D, Feng N. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;147(5):1031.
43. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: A multinational cohort study. *J Hepatol.* 2019;70(5):885.
44. Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence. *Hepatology.* 1993;18(6):1357.
45. Yen TC, Hwang SJ, Wang CC. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma. *Liver.* 1993;13(6):311.
46. Jin YJ, Lee HC, Lee D. Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1324-9.
47. Farinati F, Marino D, De Giorgio M. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):524.
48. Zhou J, Yu L, Gao X. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(36):4781.
49. Marrero JA, Su GL, Wei W. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology.* 2003;37(5):1114.
50. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatol.* 2009;49(2):658.
51. Sterling RK, Jeffers L, Gordon F. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;7(1):104-13.
52. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182.
53. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Williston Park).* 2000;14(6 Suppl 3):15.
54. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):161.
55. D'Onofrio M, Faccioli N, Zamboni G. Focal liver lesions in cirrhosis: value of contrast-enhanced ultrasonography compared with Doppler ultrasound and alpha-feto-protein levels. *Radiol Med.* 2008;113(7):978.
56. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019;156(4):976.
57. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1527.
58. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg.* 2007;204(5):1016.
59. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985;56(4):918.
60. Ueno S, Tanabe G, Sako K. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology.* 2001;34(3):529.
61. Llovet JM, BrúC, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329.
62. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):550.
63. Okuda K, Musha H, Nakajima Y. Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma: a study of 26 cases. *Cancer.* 1977;40(3):1240.
64. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology.* 1986;90(2):289.
65. Kim BK, Park JY, Kim DY. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int.* 2008;28(3):393.
66. Wang YG, Wang P, Wang B. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(5):e95485.
67. Kaseb AO, Morris JS, Hassan MM. Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(29):3892.

68. Kaseb AO, Abbruzzese JL, Vauthey JN. I-CLIP: improved stratification of advanced hepatocellular carcinoma patients by integrating plasma IGF-1 into CLIP score. *Oncology*. 2011;80(5-6):373.
69. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg*. 2013 May;257(5):929-37.
70. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1527.
71. Vitale A, Huo TL, Cucchetti A. Survival Benefit of Liver Transplantation Versus Resection for Hepatocellular Carcinoma: Impact of MELD Score. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1901.
72. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429.
73. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(1):3.
74. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184597.
75. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*. 2017;67(5):999.
76. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis*. 1994;14(2):109.
77. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;24(9):1051-8.
78. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg*. 1991;213(1):21.
79. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg*. 1994;220(5):644.
80. Lee PC, Hu YW, Hu LY. Risk of cancer in patients with cholecystitis: a nationwide population-based study. *Am J Med*. 2015;128(2):185.
81. Donato F, Gelatti U, Tagger A. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control*. 2001;12(10):959.
82. Su CH, Shyr YM, Lui WY. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 1997;84(7):969.
83. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer*. 1977;39(1):232.
84. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer*. 2000;88(11):2471.
85. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology*. 2009;49(1):116.
86. Mahale P, Torres HA, Kramer JR. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer*. 2017;123(7):1202.
87. Peng NF, Li LQ, Qin X. Evaluation of risk factors and clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1258.
88. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology*. 1998;28(4):921.
89. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology*. 2008;135(2):419.
90. Deng M, Brägelmann J, Schultze JL. Web-TCGA: an online platform for integrated analysis of molecular cancer data sets. *BMC Bioinformatics*. 2016;17:72.
91. Yamada A, Komaki Y, Komaki F. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):758.
92. Sahani D, Prasad SR, Tannabe KK. Thorotrast-induced cholangiocarcinoma: case report. *Abdom Imaging*. 2003;28(1):72.
93. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2002;89(8):962.
94. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005;128(3):620.
95. Boonyanugomol W, Chomvarin C, Sripan B. *Helicobacter pylori* in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation. *HPB (Oxford)*. 2012 Mar;14(3):177-84.
96. Jing W, Jin G, Zhou X. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(1):24.
97. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2009;100(1):178.
98. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011;54(2):463.

99. Abrahami D, Douros A, Yin H. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4880.
100. Hayashi A, Misumi K, Shibahara J. Distinct Clinicopathologic and Genetic Features of 2 Histologic Subtypes of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(8):1021
101. Chan ES, Yeh MM. The use of immunohistochemistry in liver tumors. *Clin Liver Dis*. 2010 Nov;14(4):687-703.
102. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1889.
103. Kuroiwa M, Tsukamoto Y, Naitoh Y. New technique using intraductal ultrasonography for the diagnosis of bile duct cancer. *J Ultrasound Med*. 1994;13(3):189.
104. Callery MP, Strasberg SM, Doherty GM. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg*. 1997;185(1):33.
105. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224(4):463.
106. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*. 1998;228(3):385.
107. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg*. 1998;227(3):405.
108. Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML. Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 1. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(7):889.
109. Su CH, Tsay SH, Wu CC. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1996;223(4):384.
110. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;237(5):686.
111. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution *Ann Surg*. 2007;245(5):755.
112. Endo I, Gonen M, Yopp AC. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248(1):84.
113. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K. Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Surgery*. 1998;123(2):131.
114. Iida S, Tsuzuki T, Ogata Y. The long-term survival of patients with carcinoma of the main hepatic duct junction. *Cancer*. 1987;60(7):1612.
115. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):129-40
116. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg*. 2007;31(6):1256
117. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98(8):1689
118. Takada T, Amano H, Yasuda H. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002;95(8):1685
119. Horgan AM, Amir E, Walter T. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1934.
120. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int*. 2010 Jul;23(7):692-7.
121. Dowsett JF, Vaira D, Hatfield AR. Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology*. 1989;96(4):1180
122. Lee J, Yoon WS, Koom WS. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for unresectable or recurrent cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Strahlenther Onkol*. 2019;195(2):93.
123. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol*. 2011 May;99(2):120-3.
124. Hyder O, Marsh JW, Salem R. Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3779.
125. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996;7(6):593.
126. Paradis V. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2013;190:21
127. Eggert T, McGlynn KA, Duffy A. Epidemiology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-10. *Gut*. 2013;62(11):1667.
128. Eggert T, McGlynn KA, Duffy A. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-2010: A detailed report on frequency, treatment and outcome based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(5):351
129. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):798-803
130. Kaseb AO, Shama M, Sahin IH. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013;85(4):197.

131. Ang CS, Kelley RK, Choti MA. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013 Jan;6(1):3-9.
132. Liu S, Chan KW, Wang B. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2617.
133. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology.* 1999;213(2):352.
134. Kaseb AO, Shama M, Sahin IH. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2013;85(4):197.
135. McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ. Hepatocellular carcinoma in children: epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes. *J Pediatr Surg.* 2013;48(11):2194.
136. Saxena R, Quaglia A. Hepatoblastoma. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, Arends MJ, Fukuyama M, Klimstra DS, et al (Eds), IARC, Lyon 2019. p.240.
137. Basturk O, Nakanuma Y, Aishima S. Mucinous cystic neoplasm of the liver and biliary system. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th, Arends MJ, Fukuyama M, Klimstra DS, et al (Eds), IARC, Lyon 2019. p.250.
138. Buetark PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: clinical-imaging-pathologic correlations with emphasis on the importance of ovarian stroma. *Radiology.* 1995;196(3):805.
139. Makhoulf HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer.* 1999;85(3):562.
140. Walsh MM, Hytiroglou P, Thung SN. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver mimicking Budd-Chiari syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122(9):846.
141. den Bakker MA, den Bakker AJ, Beenen R. Subtotal liver calcification due to epithelioid hemangioendothelioma. *Pathol Res Pract.* 1998;194(3):189.
142. Groeschl RT, Miura JT, Oshima K. Does histology predict outcome for malignant vascular tumors of the liver? *J Surg Oncol.* 2014 Apr;109(5):483-6.
143. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol.* 1984;15(9):839.
144. Suriawinata AA, Thung SN. Malignant liver tumors. *Clin Liver Dis.* 2002;6(2):527.
145. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin Liver Dis.* 2008;28(3):302.
146. Sherman M. Vinyl chloride and the liver. *J Hepatol.* 2009;51(6):1074.
147. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer.* 1972 Jan;29(1):252-60.
148. Kikuma K, Watanabe J, Oshiro Y. Etiological factors in primary hepatic B-cell lymphoma. *Virchows Arch.* 2012 Apr;460(4):379-87.
149. Chabner BA, Johnson RE, Young RC. Sequential non-surgical and surgical staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 1976 Aug;85(2):149-54.
150. Page RD, Romaguera JE, Osborne B. Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer.* 2001 Oct 15;92(8):2023-9.
151. Peng Y, Qing AC, Cai J. Lymphoma of the liver: Clinicopathological features of 19 patients. *Exp. Mol. Pathol.* 2016 Apr;100(2):276-80.
152. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J. Clin. Oncol.* 1995 Aug;13(8):2094-103.
153. Weiss L. Comments on hematogenous metastatic patterns in humans as revealed by autopsy. *Clin. Exp. Metastasis.* 1992 May;10(3):191-9.
154. de Ridder J, de Wilt JH, Simmer F, Overbeek L. Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget.* 2016 Aug 23;7(34):55368-55376.

KARACİĞERİN MALİGN KİTLELERİNDE MEDİKAL ONKOLOJİ VE TEDAVİ REJİMLERİ

Sabri GÜNCAN¹

GİRİŞ

Karaciğerde saptanan malign tümörler, karaciğer dokusundan köken alan (primer) ve diğer organ ve dokulardan kaynaklanıp karaciğere metastaz yapanlar (sekonder) olmak üzere iki alt grupta incelenir. Primer malign tümörleri karaciğerin kendi hepatosit ve intrahepatik safra yolları epiteli ile mezenkimal hücrelerinden köken alabilir. Karaciğerin en sık gözlenen primer tümörleri hepatosellüler karsinom (HCC), kolanjiyokarsinom ve çok nadir olarakta primer anjiyosarkom, lenfoma ve nöroendokrin tümördür (1). Karaciğerin sekonder metastatik tümörleri, primer karaciğer kanserlerinden yaklaşık 20 kat kadar daha fazla görülmektedir (2). Otopsi serilerinden elde edilen sonuçlara göre, tümürlü hastaların yaklaşık %50' sinde karaciğer tutulumu saptanmaktadır. Vücutta akciğerlerden sonra en sık metastatik tümörü alan organ karaciğerdir. Karaciğerdeki malign kitlelerin en sık görülen sebebi olan metastazlar başta gastrointestinal sistem (kolon) ve pankreatobiliyer sistem olmak üzere, akciğer, meme ve jinekolojik sistemden köken almaktadırlar. Vücudun herhangi bir bölgesindeki doku veya organdan kaynaklanan kanserlerin yanı sıra lösemi ve lenfomalar gibi hema-

tolojik maligniteler de karaciğere yayılabilir (3).

Metastatik tümörler için en yaygın sunum, malignite öyküsü olduğu bilinen hastalarda çok sayıda küçük karaciğer nodülünün varlığıdır. Soliter metastazlar karaciğere tüm metastazların sadece %6' sında görülür. 5 cm'den büyük soliter metastazlar daha nadirdir ve klinik olarak primer neoplazmlardan ayrılması zor olabilir (4). Metastatik olarak saptanmış karaciğer kitleleri primer odak ile birlikte eş zamanlı olabileceği gibi, tanıdan çok uzun zaman sonrada ortaya çıkabilirler. Sindirim sistemi kanserlerinin yaklaşık %20' sinde primer kanser ile birlikte karaciğer metastazı da vardır (senkronize veya simultan metastaz); yine bu kanserlerin diğer %20' sinde nüks olarak, karaciğer metastazı çok uzun zaman sonra gelişir (metakron metastaz). Sirotik karaciğer primer karaciğer kanseri için uygun bir ortam oluştursa da, metastaz gelişimi ile direk bir ilişkisi yoktur.

Karaciğerin en sık rastlanan primer tümörü HCC olup genellikle sirozun arka planında ortaya çıkar ve dünyada en sık görülen solid tümörler arasında beşinci, kansere bağlı ölümlerde ise üçüncü sırada yer almaktadır (5). HCC'nin insidansı ve etyolojisi coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir (6). Batı Avrupada ve kuzey Amerika'da HCC insidansı 100.000'de 1-4

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, drsabriguncan@gmail.com

İleri kolanjiyokarsinomda, DNA uyumsuz onarım eksikliği/ mikrosatellit instabilite (dMMR/ MSI-H) yüksekliği, aşırı PD-L1 ekspresyonu veya yüksek seviyelerde tümör mutasyon yükü (TMB) saptanan hastalarda immün kontrol noktası inhibitörü immünoterapiler kullanılabilir. Mayıs 2017'de FDA MSI-H veya dMMR'ye sahip olan önceki tedavi ile progresyon gösteren ve alternatif tedavi seçeneği bulunmayan kolanjiyokarsinomlarda dahil olmak üzere çeşitli ileri evre solid tümörlerin tedavisinde pembrolizumab'ı onayladı (59).

Tropomiyosin reseptör kinaz (TRK) gen füzyonu pozitif kanserlerde TRK inhibitörleri larotrectinib ve entrectinib kullanılmaktadır, larotrectinibin ileri evre kolanjiyokarsinomda etkinliği bir çalışmada gösterilmiştir ve Kasım 2018'de FDA tarafından onaylanmıştır (60). Entrectinib'te Ağustos 2019'da FDA onayı almıştır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) kolanjiyokarsinomda aşırı eksprese edilir ve terapötik bir hedef olarak önerilmiştir. Anti-VEGF monoklonal antikor olan bevacizumab ile epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) blokajından sorumlu oral tirozin kinaz inhibitörü erlotinib kombinasyonu ileri metastatik kolajiyokarsinomda iyi yanıtlar elde etmiştir. Önemli bir maliyete mal olmasına rağmen bevacizumab+erlotinib kombinasyonu iyi performans statüsünü koruyan ve başka hiçbir uygulanabilir tedavi seçeneği olmayan, standart sitotoksik kemoterapi sonrası progrese olan hastalarda bir kurtarma rejimi olarak düşünülebilir (61).

SONUÇ

Bu bölümde karaciğerin primer malign tümörlerinin güncel medikal onkolojik tedavisinden bahsedildi. Tedavide gelişmeler karaciğerin malign tümörlerinde de hızla devam etmektedir. Özellikle yeni tedavi hedeflerinin saptanması ve hedefe yönelik ajanların geliştirilmesi tedavinin etkinliğine büyük oranda katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): 5-16.
2. Swaid F, Downs D, Rosemurgy AS. A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer: What surgeons need to know. *Cancer Genet* 2016; 209(12):559-566.
3. Murakami J, Shimizu Y. Hepatic manifestations in hematological disorders. *Int J Hepatol* 2013; 2013:484903.
4. Nimer A, Gattas N, Agness D, et al. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic workup. *World J Gastroenterol* 2009; 15(26):3217-27.
5. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol* 2005; 23(13):2892-2899.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1):7-30.
7. Borzio M, Colloredo G, Pioltelli P, et al: Gruppo Epato-logico Lombardo (GEL). Epidemiology and outcome of hepatocellular carcinoma in Lombardy. *Dig Liver Dis* 2007; 39(11):1011-1017.
8. Emekdaş G, Çavuşlu S, Oncul O. Trends in Hepatitis B and Hepatitis C Virus among Blood Donors over 16 Years in Turkey *European Journal of Epidemiology* April 2006;21(4): 299-305.
9. Nih.gov (HTML)(HTML)M Gatto, D Alvaro. New insights on cholangiocarcinoma *World journal of gastrointestinal oncology*, 2010.
10. Onofre ASC, Pomjanski N, Buckstegge B, et al. Immunocytochemical diagnosis of hepatocellular carcinoma and identification of carcinomas of unknown primary metastatic to the liver on fine-needle aspiration cytologies *Cancer* . 2007; 111:259-68.
11. Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M, et al. Hepatic metastases from unknown primary neoplasm (UPN): survival, prognostic indicators and value of extensive investigations. *Clin Radiol* 2002; 57(12): 1073-1077.
12. Birrer MJ, Young RC. Differential diagnosis of jaundice in lymphoma patients. *Semin Liver Dis* 1987; 7(3): 269-277.
13. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28:751.
14. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2010; 12:289.
15. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single-center experience , *J Clin Oncol* 2001; 19:3725.
16. Samuel M, Chow P.K, Chan Shih-Yen E, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; Cd001199.

17. <http://optn.transplant.hrsa.gov/policiesAndBylaws/policies.asp> (Accessed on June 14, 2018).
18. Lobo L, Yakoub D, Picado O, et al. Unresectable Hepatocellular Carcinoma:
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on January 17, 2020).
20. Liu L, Chen H, Wang M, et al. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e91124.
21. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and safety of Transarterial Chemoembolization Plus external Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4:661.
22. Llovet J.M, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: pp. 378-390.
23. Cheng A.L, Kang Y.K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10:pp.25-34.
24. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase ½ dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017.
25. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52:512.
26. Nagahama H, Okada S, Okusaka T, et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27:321.
27. Spira D, Fenchel M, Lauer UM, et al. Comparison of different tumor response criteria in patients with hepatocellular carcinoma after systemic therapy with the multikinase inhibitor sorafenib. *Acad Radiol* 2011; 18:89.
28. Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19:1312.
29. Mamdani H, Wu H, O'Neil BH, et al. Excellent response to Anti-PD-1 therapy in a patient with hepatocellular carcinoma: case report and review of literature. *Discov Med* 2017; 23:331.
30. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 61:184.
31. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006; 66:11851.
32. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*; 359:378.
33. Vincenzi B, Santini D, Russo A, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010; 15:85.
34. Reiss KA, Yu S, Mamtani R, et al. Starting Dose of Sorafenib for the treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol* 2017; 35:3575.
35. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391:1163.
36. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1894.
37. Yau T, et al. LBA38_PR-CheckMate 459: A randomised, multi-center phase III study of nivolumab vs sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *ESMO* 2019.
38. Crocenzi TS, El-khoueiry AB, Cheung T, et al. Nivolumab in sorafenib naive and experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma: CheckMate 040 study. *J Clin Oncol* 35, 2017.
39. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125377s1081b1.pdf (Accessed on March 12, 2020).
40. Brown ZJ, Heinrich B, Steinberg SM, et al. Safety in treatment of hepatocellular carcinoma with immune checkpoint inhibitors as compared to melanoma and non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2017; 5:93.
41. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol* 36, 2018.
42. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:54.
43. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:282.
44. Li Q, Qin S, Gu S, et al. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *J Clin Oncol* 38:2020.
45. Zaanen A, Williet N, Hebban M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEOS study. *J Hepatol* 2013; 58:81.
46. Lee JO, Lee KW, Oh DY, et al. Combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin for patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20:1402.

47. Tetef M, Doroshow J, Akman S, et al. 5-Fluorouracil and high-dose calcium leucovorin for hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer Invest* 1995; 13:460.
48. Brandi G, de Rosa F, Agostini V, et al. Metronomic capecitabine in advanced hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Oncologist* 2013; 18:1256.
49. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1532.
50. Lind PA, Naucler G, Holm A, et al. Efficacy of pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Acta Oncol* 2007; 46:230.
51. Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, et al. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997; 15:947.
52. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, et al. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and post-operative complications. *World J Surg* 2007; 31:1256.
53. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30:1934.
54. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 69:1633.
55. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:593.
56. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Elhalawani H. Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4:1746.
57. Kim RD, Sanoff HK, Poklepovic AS, et al. A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2020; 126:3464.
58. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7:943.
59. Marabella A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38:1.
60. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378:731.
61. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of bi-weekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3491.

BÖLÜM 29

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARININ ETİYOLOJİSİ VE KLİNİK YAKLAŞIM

Barış SOYDAŞ¹

GİRİŞ

Siroz; histolojik olarak kronik karaciğer hasarının sonucunda progressif fibrozis ile birlikte rejeneratif nodüllerin gelişmesi ve arşitektürünün bozulması ile karakterizedir. İlerlemiş evrelerinde hastalık irreversibl olup tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Erken evre sirozda ise altta yatan hastalığın tedavisi ile geriye dönüşüm mümkün olabilmektedir. Hastalığın hem kendisi hem de neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle yaşam süresini önemli ölçüde kısaltabilmektedir.

Bu bölümde sirozun etiyolojileri, klinik bulguları, labaratuvar parametreleri ve hastalığın prognozundan bahsedilecektir.

ETİYOLOJİLER VE SINIFLANDIRMA

Çok sayıda hastalık ve bazı ilaçlar karaciğerde kronik inflamasyon veya kolestazise neden olup progressif fibrozis neticesinde siroza neden olabilmektedir. Etiyolojik nedenler ülkelerin gelişmişlik durumları ile değişiklik göstermekle birlikte, gelişmekte olan ülkelerde en sık sebep kronik viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalıkları ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalıklarıdır. Bu sayılan hastalıklar karaciğer transplantasyon

listesindeki hastalıkların %80'ini oluşturmaktadır (1).

Sık görülen etiyolojik nedenler (2):

- Kronik viral hepatitler (hepatit B, C, Delta hepatiti)

- Alkolik karaciğer hastalıkları

- Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Daha az sıklıkla görülen etiyolojik nedenler:

- Otoimmünhepatitler

- Primer ve sekonder biliyer siroz

- Hemokromatozis

- Primer sklerozan kolanjit

- İlaçlar (methotreksat, izoniazid vs)

- Wilson hastalığı

- Alfa-1 antitripsin eksikliği

- Çölyak hastalığı

- Granülomatoz karaciğer hastalıkları

- İdyopatik portal fibrozis

- Polikistik karaciğer hastalıkları

- Enfeksiyonlar (brusella, sifiliz, ekinokok enf.)

- Sağ kalp yetmezliği

- Herediter hemorajik telenjektazi

- Veno-oklüziv hastalık

¹ Öğr. Gör., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, bsoydas@gmail.com

Ortalama arteriyel kan basıncının düşmesi ve relativ adrenal yetersizlik ise kötü prognostik belirteçlerdir.

KAYNAKLAR

- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148:547.
- Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74:756.
- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31:395.
- Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3:928.
- Van de Water J, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320:1377.
- Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1385.
- Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:14686.
- Burra P, Germani G, Masier A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010; 89:1425.
- Cundy TF, Butler J, Pope RM, et al. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut* 1991; 32:202.
- van Thiel DH, Gavalier JS, Spero JA, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology* 1981; 1:39.
- Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60:643.
- Pirovino M, Linder R, Boss C, et al. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988; 66:298.
- Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:723.
- Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1989; 96:510.
- Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. *Lancet* 1994; 343:483.
- Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985; 5:35.
- Soper NJ, Rikkers LF. Effect of operations for variceal hemorrhage on hypersplenism. *Am J Surg* 1982; 144:700.
- Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, et al (Eds), University Press, Oxford 1991. p.380.
- Fitzpatrick T, Johnson R, Polano M, et al. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, Second edition, McGraw Hill, Inc, New York 1994.
- Mills PR, Vallance R, Birnie G, et al. A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis. *Clin Radiol* 1981; 32:297.
- Epstein O, Dick R, Sherlock S. Prospective study of periostitis and finger clubbing in primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. *Gut* 1981; 22:203.
- Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Free radicals and Dupuytren's contracture. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:1373.
- Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980; 12:1.
- Barouki R, Chobert MN, Finidori J, et al. Ethanol effects in a rat hepatoma cell line: induction of gamma-glutamyltransferase. *Hepatology* 1983; 3:323.
- Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, et al. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1999; 30:865.
- Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:1485.
- Papadakis MA, Fraser CL, Arief AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med* 1990; 76:675.
- Pratt D, Kaplan M. Evaluation of the Liver A: Laboratory Tests. In: *Schiff's Diseases of the Liver*, Eighth Edition, Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. p.205.
- Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1973; 1:1494.
- Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:119.
- Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19:616.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217.

33. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med* 2012; 125:512.e1.
34. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94:482.
35. Acevedo J, Fernández J, Prado V, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013; 58:1757.
36. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006; 43:673.

BÖLÜM 30

VİRAL HEPATİTLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Sercan KİREMİTÇİ¹

GİRİŞ

Viral hepatitler toplumsal olarak ve dünya genelinde değerlendirildiğinde önemli bir sağlık sorunu olarak yerini almaktadır. Viral hepatit tanımlama olarak en sık hepatotropik virüsler aracılı olmakla birlikte, onlar dışındaki bir çok zarflı ve zarfsız virus aracılı karaciğer iltihabıdır. Viral hepatitler akut ve kronik viral hepatit olarak iki şekilde ortaya çıkabilmektedir. Dünyada akut viral hepatitin en sık nedeni hepatit A (HAV) virüsüdür. Dünyada kronik viral hepatit ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin en sık nedenleri ise hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) virusları olmakla birlikte; tahminlere göre dünya genelinde 248 milyon insan kronik enfekte hepatit B (6 aydan uzun süreli hepatit B yüzey antijen pozitifliği) (1) , 110 milyon insan ise HCV antikor pozitifliği ve bunların 80 milyonu viremik HCV enfeksiyonu maruziyeti ile yaşamaktadır (2). 2017 yılında yayımlanan ilk global hepatit raporuna göre; 2015 yılında 1,37 milyon insan viral hepatit enfeksiyonlarından hayatlarını kaybetmiştir (3). Viral hepatit etkenleri göz önüne alındığında virüsler birçok genotipe sahip olup, bu genotiplerin dünya üzerindeki coğrafi dağılım ve sıklığı farklılık göstermektedir. Farklı genotiplere bağlı

akut viral hepatitler değişen oranlarda kronik viral hepatit serokonversiyon potansiyeline sahiptir ve bu genotiplere bağlı viral hepatitler belirli tedavilere diğerlerine göre daha iyi yanıt verir (4). Akut viral hepatitler çoğunlukla kendini sınırlayan hastalık ile seyrederken; kronik viral hepatitler zaman içerisinde birçok komplikasyona sebebiyet verebilir ve bunların en önemlileri siroz, siroza bağlı komplikasyonlar ve hepatoselüler karsinomdur. Ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan bu komplikasyonlar da büyük oranda kronik HBV ve kronik HCV'ye bağlı olarak meydana gelmektedir.

ETİYOLOJİ

Hepatotropik virüsler dünya genelinde viral hepatitlerin en sık nedenidir. Hepatotropik virüslerden; hepatit A (HAV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV) ve hepatit E (HEV) RNA virüsü, hepatit B (HBV) ise DNA virüsü olarak enfeksiyon ve karaciğer iltihabına sebep olmaktadır.

Hepatit A virüsü (HAV), picornaviridae ailesinden hepatovirüs cinsine ait tek suşlu pozitif anlamlı RNA virüsüdür ve 6 genotipe sahiptir (5). Bulaş yolu tipik olarak insandan insana direkt kontakt veya enfekte kişinin feçesinin gıda-

¹ Uzm. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, kiremitciseran@gmail.com

bilir ancak rutinde gerekli değildir çünkü rekombinant HBV aşılıları %90' ın üzerinde bir oranda etkili koruyuculuğa sahiptir. Kronik HCV enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı komplikasyonlardan ölümün önde gelen nedenlerinden biridir ve birçok ülkede karaciğer naklinin birincil nedenidir. Antiviral tedavinin temel amacı virüsü ortadan kaldırmaktır (38). Bu kalıcı virolojik yanıtın kasıt antiviral tedavi sonrasında 12 haftadan sonra HCV-RNA'nın serumda saptanamaz düzeyde olmasıdır. Kısa bir zaman öncesine kadar kronik HCV'de tedavi interferon ve ribavirin içeren kombinasyon tedavilerine dayanmakta idi. Kronik HCV'de direkt etkili antiviral tedavinin devreye girmesi ile birlikte virüsün eradikasyon oranı anlamlı ölçüde yükselmiştir. İlk olarak 2011 yılında genotip 1 hastalarda kullanılmak üzere klasik interferon ve ribavirin ikili tedavisi ile kombine direkt etkili antiviral ajanlar olan boseprevir ve telaprevir onay almıştır (38). Sonraki yıllarda birçok direkt etkili antiviral tedavi ajanı özellikle pangenomik ajanların tedavide kullanılmaya başlanması ile virüsün eradikasyonu açısından önemli mesafe kaydedilmiştir. HCV için spesifik bir aşı bulunmayıp hastalığa karşı aktif veya pasif bağışıklanma gibi bir durum söz konusu değildir. HDV tedavisinde özellikle akut HDV enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur. Genel yaklaşımda kronik HDV enfeksiyonu tedavisinde özellikle HDV-RNA serumda saptanabilir seviyede veya aktif karaciğer hastalığı bulguları varsa tedavi önerilmektedir. Tedaviye ihtiyaç duyanlar için pegil interferon alfa (IFN- α) tercih edilen tedavidir ve bir yıl süreyle uygulanmalıdır (39). HDV; özellikle süper enfeksiyon tablosunda kronik HBV zemininde geliştiği için gerekli endikasyonlarda altta yatan kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi önem arz etmektedir. HCV'de olduğu gibi HDV için de özel bir aşı yoktur. Ancak HDV replikasyon ve enfektivite açısından HBV'ye bağımlı olduğu için bireylerin HBV açısından bağışıklanması, HDV'den korunma açısından önem arz etmektedir. HEV tedavisinde özellikle akut enfeksiyon tablosunda tedavi genellikle destek tedavisinden

ibarettir. Bununla birlikte fulminan karaciğer yetmezliği gelişen akut HEV enfeksiyonu olan hastalar karaciğer nakli gerektirebilir (40). HEV genellikle immün yetmezlikli kişilerde kronikleşme riski taşır. Kronik HEV enfeksiyonunda temel yaklaşım bağışıklık baskılayıcı tedavi alan hastalarda tedavinin doz azaltımı, kesilmesi veya antiviral tedavidir. Antiviral tedavi, bu genotipe sahip hastalarda tipik olarak kronik enfeksiyon gözlemlendiğinden genotip 3' e yöneliktir (41). Gebe olmayan kronik HEV hastalarında 12 haftalık ribavirin tedavisi önerilmektedir (42). HEV'den korunma yolları arasında ilk sırayı özellikle endemik bölgelere seyahat esnasında fekal oral yolla bulaşı önlemek adına hijyen kurallarına uymak ve kontaminasyon riski taşıyan su ve gıdalardan kaçınmak yer almaktadır. Bazı klinik çalışmalar HEV'e karşı rekombinant aşının etkinliğini göstermiştir (43). Rekombinant aşının HEV'e karşı koruyucu etkinliği aşılamadan sonraki 12 aylık süre içinde %96' dır (43, 44). HEV'e karşı geliştirilen bu rekombinant aşı şu an sadece virüsün endemik görüldüğü ülkelerden olan Çin'de ruhsatlandırılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-55.
2. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:S45-57.
3. Smith S, Harmanci H, Hutin Y, et al. Global progress on the elimination of viral hepatitis as a major public health threat: An analysis of WHO Member State responses 2017. *JHEP Rep* 2019;1:81-89.
4. Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol* 2015;7:289-303.
5. Najarian R, Caput D, Gee W, et al. Primary structure and gene organization of human hepatitis A virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:2627-31.
6. Robertson B, Myers G, Howard C, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standard-

- ization. International Committee on Virus Taxonomy. Arch Virol 1998;143:2493-503.
7. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, et al. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. Clin Microbiol Infect 2016;22:833-838.
 8. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management: Elsevier Health Sciences, 2015.
 9. Iorio N, John S. Hepatitis A. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC., 2020.
 10. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30:2212-9.
 11. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975;292:771-4.
 12. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology 1987;92:1844-50.
 13. Ahmed MM, Huang TH, Xie QD. A sensitive and rapid assay for investigating vertical transmission of hepatitis B virus via male germ line using EGFP Vector as reporter. J Biomed Biotechnol 2008;2008:495436.
 14. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 2015;61:77-87.
 15. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, et al. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. J Clin Microbiol 2015;53:967-72.
 16. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. Curr Opin Hematol 2003;10:412-8.
 17. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. Hepatology 2002;36:S99-105.
 18. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. N Engl J Med 1994;330:744-50.
 19. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. Bmj 1998;317:437-41.
 20. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:31-40.
 21. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. Hepatology 2012;55:988-97.
 22. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. J Clin Microbiol 2002;40:117-22.
 23. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. Epidemiol Rev 2006;28:101-11.
 24. Kao HW, Ashcavai M, Redeker AG. The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. Hepatology 1984;4:933-6.
 25. Wright TL, Mamish D, Combs C, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. Lancet 1992;339:952-5.
 26. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008;49:652-7.
 27. Evon DM, Stewart PW, Amador J, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. PLoS One 2018;13:e0196908.
 28. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. N Engl J Med 1996;334:1691-6.
 29. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. Hepatology 2005;42:86-92.
 30. Barreiro P, Labarga P, Fernández-Montero JV, et al. Longitudinal changes in viral RNA concentration in patients with chronic hepatitis C and/or HIV infection in the absence of antiviral therapy. J Clin Virol 2013;58:391-5.
 31. Tang JR, Cova L, Lamelin JP, et al. Clinical relevance of the detection of hepatitis delta virus RNA in serum by RNA hybridization and polymerase chain reaction. J Hepatol 1994;21:953-60.
 32. Borghesio E, Rosina F, Smedile A, et al. Serum immunoglobulin M antibody to hepatitis D as a surrogate marker of hepatitis D in interferon-treated patients and in patients who underwent liver transplantation. Hepatology 1998;27:873-6.
 33. Bryan JP, Tsarev SA, Iqbal M, et al. Epidemic hepatitis E in Pakistan: patterns of serologic response and evidence that antibody to hepatitis E virus protects against disease. J Infect Dis 1994;170:517-21.
 34. Harun-Or-Rashid M, Akbar SM, Takahashi K, et al. Epidemiological and molecular analyses of a non-seasonal outbreak of acute icteric hepatitis E in Bangladesh. J Med Virol 2013;85:1369-76.
 35. Aggarwal R. Hepatitis E: clinical presentation in disease-endemic areas and diagnosis. Semin Liver Dis 2013;33:30-40.
 36. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. Ann Intern Med 2007;147:28-33.

37. Chau TN, Lai ST, Tse C, et al. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2006;101:292-6.
38. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, et al. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2016;22:1421-32.
39. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
40. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-1397.e1.
41. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, et al. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:116-38.
42. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: an emerging global disease - from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat* 2016;23:68-79.
43. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895-902.
44. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007;356:895-903.

BÖLÜM 31

HEPATİT B VE D ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Berk BAŞ¹

Ramazan GÖZÜKÜÇÜK²

HEPATİT B

Giriş

Hepatit B, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen önemli bir halk sağlığı problemi- dir. Dünyanın yaklaşık yarısına yakınında, ge- çirilmiş veya halen devam eden Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu olduğu sanılmaktadır. Kro- nik HBV taşıyıcılığının ise 350 milyondan fazla olduğu düşünülmektedir. HBV ile enfekte olan hastaların 1/4'ünde siroz veya hepatoselüler kan- ser (HCC) geliştiği ve %15- 25'inin HBV ilişkili karaciğer problemlerinden öldüğü bildirilmekte- dir. Özetle, yılda 600.000'den fazla kişi HBV ili- şkili akut ve kronik hastalıklar sonucunda hayatı- nı kaybetmektedir (1,2)

HBV'nin dünyadaki dağılımı ve bulaş yolları coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (3). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği- ne göre HBV prevelansı %2' den az olan ülkeler düşük, %2 ile 8 arası olan ülkeler orta ve %8' den fazla olan ülkeler yüksek endemik bölge olarak kabul edilmekte olup, ülkemiz orta endemik böl- gede yer almaktadır (4). HBV seroprevalansı ülke içinde de farklılıklar gösterebilmekle olup batı

bölgelerimizde %5-6 iken, Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde %12- 15 arasındadır (5).

HBV'nin bulaşma yolları:

- Parenteral bulaş; enfekte kan ve vücut sıvıları ile bulaş olmaktadır. HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından birisi olup, özellikle sağlık çalışanlarında kontamine iğne yaralan- maları, dövme- intravenöz ilaç kullanımı gibi durumlar bu tip bulaşmanın örnekleridir.
- Cinsel yolla bulaşma
- HBsAg pozitif anneden bebeğe bulaşma (ver- tikal)
- Horizontal yol: HBsAg pozitif kişilerle cinsel- lik haricindeki yakın temas (6).

Hepatit B, yüksek endemik bölgelerde doğum sırasında veya çocukluk döneminde horizan- tal yolla bulaşırken; düşük endemik bölgelerde, genç-erişkin dönemde cinsel yol ve intravenöz ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımı ile bu- laşmaktadır. Ülkemizin de yer aldığı orta ende- mik bölgeler ise her iki grubun bulaşma özellik- lerini göstermektedir (3). HBV enfeksiyonu için yüksek risk taşıyanlar; HBsAg pozitif kişilerin ai- leleri, hiperendemik bölgede doğanlar, bakımev-

¹ Uzm. Dr., 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, berkcorn@gmail.com

² Uzm. Dr., Hisar Intercontinental Hospital - İstanbul Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, rgokucuk@hisarhospital.com

HEPATİT D ENFEKSİYONUNDA KORUNMA

Hepatit D enfeksiyonundan korunmada günümüz tedavi şartları düşünüldüğünde en akılcı yöntem Hepatit B için aşılama. Hepatit B için yaygınlaşan toplum taramaları ve aşılama stratejileri Hepatit D enfeksiyonun engellenmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63:261–283.
2. World Health Organization. Global Policy Report on the Prevention and Control of Hepatitis in WHO Member States. July 2013. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/global_report/en/. Accessed February 24, 2014.
3. Jules L. Dienstag. Viral Hepatitis, In: Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2020: 1548-1582.
4. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. Güçlü E ve ark. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012;4(2):54-58
5. World Health Organization , Global Hepatitis Report, 2017, Erişim tarihi: 10.07.2019, <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
6. KRONİK VİRAL HEPATİT B TANI VE TEDAVİ REHBERİ. Sf 5-25. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015.
7. Viral Hepatit Savaşım Derneği, Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Erişim tarihi: 10.07.2019, <http://www.vhsd.org/tr/page/turkiye-viral-hepatitliler-tani-vetedavi-kilavuzu-2-7.html>.
8. Akhan S et al. Kronik Hepatit B Virüsü Enfeksiyonunun Yönetimi. *Klinik Dergisi* 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.
9. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016;64:S102–16.
10. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997–1003
11. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. Delta agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77(10): 6124-8.
12. Flores R, Owens RA, Taylor J. Pathogenesis by subviral agents: viroids and hepatitis delta virus. *Curr Opin Virol* 2016;17:87–94
13. Dény P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 307:151.
14. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int*. 2011; 31(1): 7-21.
15. Gomes-Gouvêa MS, Soares MCP, Bensabath G, de Carvalho-Mello IMVG, BritoEMF, Souza OSC, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol* 2009;90:2638–43
16. Polson AG, Bass BL, Casey JL. RNA editing of hepatitis delta virus antigenome by dsRNA-adenosine deaminase. *Nature* 1996; 380:454.
17. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:31.
18. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int*. 2011; 31(1): 7-21.
19. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020; 73:523.
20. Yalçın K. Delta hepatiti epidemiyolojisi ve doğal seyri. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi* 2010; 3(1): 114-20
21. Palom, A.; Riveiro-Barciela, M.; Buti, M. Editorial: Rapid disease progression in hepatitis delta-can we turn the tide? Authors' reply. *Aliment. Pharm.* 2020, 51, 174–175.
22. Yalçın K. Delta hepatiti epidemiyolojisi ve doğal seyri. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi* 2010; 3(1): 114-20
23. Turon-Lagot, V.; Saviano, A.; Schuster, C.; Baumert, T.F.; Verrier, E.R. Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 222.
24. Caredda F, d'Arminio Monforte A, Rossi E, et al. Prospective study of epidemic delta infection in drug addicts. *Progr Clin Biol Res*. 1983; 143: 245-50
25. Smedile A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2:945.
26. Sebastiani G, Tempesta D, Alberti A. 2012. Hepatic iron overload is common in chronic hepatitis B and is more severe in patients co-infected with hepatitisD virus. *J Viral Hepat* 19: e170–e176
27. G Fattovich I, G Giustina, E Christensen, M Pantalena, I Zagni, G Realdi, S W Schalm *Gut* 2000 Mar;46(3):420-6.
28. Mehwish Riaz I, Muhamad Idrees, Hifza Kanwal, Firoz Kabir *Virol J* 2011 Jul 27;8:368.
29. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006; 344(1): 71-6.
30. Aragona M, Macagno S, Caredda F, et al. Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet* 1987; 1:478.
31. Bonino F, Heermann KH, Rizzetto M, Gerlich WH. Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope. *J Virol* 1986; 58:945.

32. Zignego AL, Deny P, Feray C, et al. Amplification of hepatitis delta virus RNA sequences by polymerase chain reaction: a tool for viral detection and cloning. *Mol Cell Probes* 1990; 4:43.
33. Heiner Wedemeyer I, Michael P Manns *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 Jan;7(1):31-40.
34. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005;12:2-9
35. Hedin G, Weiland O, Ljunggren K, et al. Treatment of fulminant hepatitis B and fulminant hepatitis B and D coinfection with foscarnet. *Prog Clin Biol Res* 1987; 234:309.
36. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012; 57(1): 167-85.
37. Rosina F, Conoscitore P, Cuppone R, et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe. *Gastroenterology* 1999; 117:161.
38. Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Longterm benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-9.
39. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364:322.
40. Abbas Z, Khan MA, Salih M. Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006002.
41. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakalog˘lu Y, Deg˘ertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitisdelta. *N Engl J Med* 2011;364:322-31.
42. Abbas Z, Memon MS, Mithani H, et al. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther* 2014; 19:463.
43. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, et al. Efficacy of interferon alpha2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(4): 657-63.
44. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, et al. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS* 2014; 28:2389.
45. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490-8.
46. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1167.
47. Vaillant A. REP 2139: antiviral mechanisms and applications in achieving functional control of HBV and HDV infection. *ACS Infect Dis* 2018.
48. Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2012; 32(3): 237-44.
49. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatol Baltim Md* 2014;60:87-97.
50. Karaca C, Soyer OM, Baran B, et al. Efficacy of pegylated interferon-alpha treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. *Antivir Ther.* 2013; 18(4): 561-6.
51. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, Akdogan M, Tahan V, Mert A et al. Efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:657-663.

BÖLÜM 32

HEPATİT C'YE YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Zuhal YEŞİLBAĞ¹
Murat PEKGÖZ²

GİRİŞ

Hepatit C infeksiyonu kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC)'ya neden olabilen bir hastalıktır. Etkeni olan Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan zarflı tek sarmallı bir RNA virüsüdür (1). Bütün karaciğer hastalıklarının %25-40 kadarından sorumlu olan HCV 1989 yılında tanımlanmıştır (2). Viral replikasyon hızı çok yüksektir. Her ne kadar virüsün replikasyonu primer olarak karaciğerde olsa da diğer hücre ve dokularda da çoğalma ve infekte etme özelliğine sahiptir. Bu durum lokal ve sistemik inflamasyona neden olarak bir dizi ekstrahepatik bulguya neden olmaktadır. Bu nedenle HCV infeksiyonu aslında sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya çapında 71 milyon kişide kronik HCV infeksiyonu olduğu, 399 bin kişinin HCV nedeniyle öldüğü ve her yıl 1 milyon 750 bin kişinin HCV'ye maruz kaldığı bilinmektedir (3). HCV prevalan-

sının en yüksek olduğu (>%2) bölge Doğu Akdeniz bölgesi olup orta prevalans bölgeleri (%1-2) Afrika ve Doğu Avrupa, düşük prevalans bölgeleri (<%1) ise Amerika, Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik bölgeleridir. 2015 yılı verilerine göre dünya çapında HCV prevalansı %1, Doğu Akdeniz bölgesinde %2.3, Avrupada %1.5, Afrika'da %1, Amerika ve Batı Pasifik bölgelerinde %0.7, Güneydoğu Asya'da ise %0.5 olarak bildirilmiştir (3).

HCV'nin birçok subtipi olan 6 genotipi vardır ve standart isimlendirme bu genotip ve subtiplere göre yapılır (4). 2012 yılında Kanadada yaşayan bir göçmende yeni bir genotip belirlenmiş ve 7a olarak adlandırılmıştır (5). HCV genotipleri coğrafik dağılım ve epidemiyolojik olarak farklılıklar gösterir. Genotip 1b Doğu Asya'da, genotip 3 Güney ve Güneydoğu Asya'da, genotip 1, 2, 3 Avrupada, genotip 4 Ortadoğu'da, genotip 6 Vietnam, Kamboçya ve Laos'ta daha sık görülmektedir (6). Ülkemizde en sık rastlanan HCV genotipi 1b olmakla birlikte diğer genotiplerde de artış görülmektedir.

Ülkemizde HCV prevalansı kan donörleri, toplum taramaları, ameliyat öncesi taramalar gibi çalışmalara dayanarak %1' in altındadır (7).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Doktor Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, zuhalyes@gmail.com

² Uzm. Dr., VM Medikal Park Bursa Hastanesi, mesculape@hotmail.com

non-sirotik veya kompanse sirotik hastalarda tavsiye edilenler

Ledipasvir/sofosbuvir 12 hafta

Glecaprevir/ pibrentasvir 12 hafta

Böbrek nakli alıcısı olan, genotip 2, 3, 5 veya 6, tedavi naïve veya deneyimli, non-sirotik veya kompanse sirotik hastalarda tavsiye edilenler

Glecaprevir/ pibrentasvir 12 hafta

SONUÇ

Hepatit C tedavisinde, yeni direkt etkili anti-viral ilaçlar; yüksek etkinlik, kısa tedavi süresi, minimum yan etki ve aynı zamanda kullanım kolaylığı sağlayarak enfeksiyonun sonlanacağı bir dönem başlatmışlardır.

KAYNAKLAR

1. Scott JD, Gretch DR. (2009). Hepatit c ve G virüsleri. Ahmet Başustaoğlu (Çev. Ed.) *Klinik Mikrobiyoloji* içinde (s. 1437-1452). Ankara: Atlas kitapçılık
2. Akhan S. (2008). Hepatit C virusu. Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay (Ed.) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* içinde (s. 1911-1929). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
3. World Health Organization. Web Annex B. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015. In: Global hepatitis report 2017. 30 Ağustos 2020 tarihinde <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=21F177624CD8B2718A69F022D665523E?sequence=1> adresinden ulaşılmıştır
4. Güneş F, Umut S, Şay C, Barut Ş (2017). Kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve Sifiliz seroprevalansının yıllara göre karşılaştırılması. *X Ulusal Kan Merkezleri Ve Transfüzyon Tıbbi Kongresi*, 12-16 Mart 2017, Antalya, s. 265.
5. Nakano T, Lau GM, Sugiyama M, et al. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int* 2002; 32: 339-345.
6. Lim SG, Agheo A, Chen PJ, et al. Management of HCV infection in the Asia-Pacific region: an update. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 52-62.

7. Mıstık R. (2018). Türkiye'de Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Rahmet Güner, Fehmi Tabak (Ed.) *Viral Hepatit 2018* içinde (s.33-47). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri
8. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology*. 2000;31(3):756.
9. Painsil E, He H, Peters C, et al. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis*. 2010;202(7):984.
10. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571.
11. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325(7):454.
12. Gutelius B, Perz JF, Parker MM, et al. Multiple clusters of hepatitis virus infections associated with anesthesia for outpatient endoscopy procedures. *Gastroenterology*. 2010;139(1):163.
13. Stark K, Hänel M, Berg T, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus from an anesthesiologist to three patients-epidemiologic and molecular evidence. *Arch Virol*. 2006;151(5):1025.
14. Gürbüz Y. (2018). Hepatit C virüs enfeksiyonlarında doğal seyir ve klinik. Rahmet Güner, Fehmi Tabak (Ed.) *Viral Hepatit 2018* içinde (s.33-47/279-291). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri
15. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497.
16. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765.
17. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis* 2007; 196:1474-1482.
18. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut*. 1999;45(4):613.
19. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1691.
20. Sagnelli E, Coppola N, Messina V, et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology*. 2002;36(5):1285.
21. Nevola R, Rinaldi L, Giordano M, et al. Mechanisms and clinical behavior of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infection and alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatoma Res*. 2018;4:55.

22. Adinolfi LE, Mangoni ED, Marrone A, Zampino R, Rinaldi L. Viral hepatitis C. (2020). In Radu-Ionita F, Pysopoulos NT, Jinga M, Tintoiu IC, Sun Z, Bontas E (Eds.) *Liver Diseases* (pp. 181-195). Switzerland: Springer.
23. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, et al. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J*. 2016 Sep;61(3):282-7.
24. Rockstroh JK, Feld JJ, Chevaliez S, et al. HCV core antigen as an alternate test to HCV RNA for assessment of virologic responses to all-oral, interferon-free treatment in HCV genotype 1 infected patients. *J Virol Methods*. 2017;245:14-8.
25. Petta S, Craxi A. Current and future HCV therapy: do we still need other anti-HCV drugs? *Liver Int*. 2015;35 Suppl 1:4-10.
26. Manns MP, Cornberg M. Sofosbuvir: the final nail in the coffin for hepatitis C? *Lancet Infect Dis*. 2013;13:378-379.
27. Bertino G, Ardiri A, Proiti M, et al. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World J hepatol*. 2016;8:92-106.
28. Muir AJ, Naggie S. Hepatitis C virus treatment: Is it possible to cure all hepatitis C virus patients? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2166-2172.
29. Meylan E, Curran J, Hofmann K, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature*. 2005;437:1167-1172.
30. UpToDate (2017). Pockros PJ. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. Di Bisceglie AM, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (last updated: Aug 24, 2017)
31. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM et al. Direct-acting anti-hepatitis C virus drugs: Clinical pharmacology and future direction. *J Transl Int Med*. 2017;5:8-17.
32. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:1-13.
33. Kallioikoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharm*. 2009;158:693-705.
34. Soriano V, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, et al. Treatment of hepatitis C with new fixed dose combinations. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18:1235-1242.
35. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61:1127-1135.
36. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology*. 2015;149:1378-1380.
37. Köklü S, Köksal I, Akarca US, et al. Daclatasvir plus asunaprevir dual therapy for chronic HCV genotype 1b infection: results of Turkish early access program. *Ann Hepatol*. 2017;16:71-76.
38. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211-221.
39. Pockros PJ. New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010;3:191-202.
40. Gentile I, Buonomo Ar, Borgia F. Ledipasvir: a novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23:561-571.
41. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;385:1075-1086.
42. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67:263-271.
43. Poordad F, Pol S, Asatryan A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology*. 2017;Nov 20. doi: 10.1002/hep.29671.
44. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015; 373:2599-2607.
45. Tong L, Yu W, Chen L, et al. Discovery of Ruzasvir (MK-8408): A Potent, Pan-Genotype HCV NS5A Inhibitor with Optimized Activity against Common Resistance-Associated Polymorphisms. *J Med Chem*. 2017;60:290-306.
46. Wyles D, Wedemeyer H, Ben-Ari Z, et al. C-CREST Part C and C-SURGE Investigators. Grazoprevir, ruzasvir, and uprifosbuvir for hepatitis C virus after NS5A treatment failure. *Hepatology*. 2017;66:1794-1804.
47. Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N, et al. Infrequent development of resistance in genotype 1-6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1666-1674.
48. Keating GM, Vaidya A. Sofosbuvir: first global approval. *Drugs*. 2014;74:273-282.
49. Weisberg IS, Jacobson IM. A pangenotypic, single tablet regimen of sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:535-543.
50. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-1888.

51. Soriano V, Benitez-Gutierrez L, Arias A, et al. Evaluation of sofosbuvir, velpatasvir plus voxilaprevir as fixed-dose co-formulation for treating hepatitis C. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13:1015-1022.
52. Gane EJ, Pianko S, Roberts SK, et al. Safety and efficacy of an 8-week regimen of grazoprevir plus ruzasvir plus uprifosbuvir compared with grazoprevir plus elbasvir plus uprifosbuvir in participants without cirrhosis infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2, or 3 (C-CREST-1 and C-CREST-2, part A): two randomised, phase 2, open-label trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:805-813.
53. Kao JH, Yu ML, Peng CY, et al. Daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir, all-oral, fixed-dose combination for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:1998-2005.
54. Toyota J, Karino Y, Suzuki F, et al. Daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir fixed dose combination in Japanese patients with HCV genotype 1 infection. *J Gastroenterol.* 2017;52:385-395.
55. HCVGuidance (2017). AASLD-IDSA. Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Unique patient populations: patient with renal impairment. www.HCVGuidance.org July 05, 2017.
56. Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017;24:936-943.
57. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-1982.
58. HCVGuidance (2019). AASLD-IDSA. Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Nov 06, 2019.

BÖLÜM 33

HEPATİT A VİRÜS ENFEKSİYONU

Esmâ KEPENEK KURT¹

Mevlüt KIYAK²

GİRİŞ

Bilinen tek rezervuarı insan olan hepatit A virüsü (HAV), hepatit A enfeksiyonunun sebebidir. Çoğunlukla kendini sınırlayan akut enfeksiyon tablosuna yol açan bu viral enfeksiyonda fulminan hepatik yetmezlik tablosu vakaların %1'inden azında görülür (1). Aşılamaya ile önlenemeyen ve geçirildiğinde ömür boyu bağışıklık kazanılan bir enfeksiyon hastalığıdır (2).

Hepatit A, Picornavirüs ailesinin Hepato virüs cinsinin bir üyesi olup zarfsız bir RNA virüsüdür (3). Dört genotip tanımlanmıştır ancak sadece bir serotip vardır. Bu nedenle bir HAV genotipine maruz kalmak tüm genotiplere karşı bağışıklık kazandırır (2). HAV'a yönelik moleküler karakterizasyon çalışmalarında çok büyük kısmı genotip 1B'nin oluşturduğu saptanmıştır. 37 adet HAV'ın incelendiği bir çalışmada 35 adet genotip 1B, 2 adet de genotip 1A saptanmıştır (4).

HAV enfeksiyonu için daha önceleri akut kataral sarılık, epidemik sarılık isimleri kullanılmıştır (2). Kanserojen özelliği yoktur. Kronikleşmeyen bir viral hepatit tablosudur ve buna sebep olarak zarfsız olması ile beraber protein yapıdaki

kapside karşı hızla İmmünglobulin (Ig) G gelişmesi düşünülmektedir.

Virüs buzdolabında aylarca canlı kalabildiği gibi donmaya da dirençlidir. 50 derecede 30 dakika ısıtmaya, deterjanlara, dietil etere de dirençli bir virüstür. 85 derece sıcaklığın üzerinde en az 1 dakika pişirme ile inaktive olmaktadır (5).

EPİDEMİYOLOJİ

HAV enfeksiyonu bildirimi zorunlu bir enfeksiyon hastalığıdır. Yüzde 40'a varan oran ile dünyanın en yaygın akut viral hepatit nedenidir.

Bulaş fekal oral yolla olup bu kişiden kişiye temas veya kirli gıda tüketimi ile olabilir. Altı ay sonra dahi kontamine edilmiş suda virüsün saptanabilmesi ve özellikle çevre kaynaklarında virüsün uzun süre enfeksiyöz olarak kalabilmesi su ve gıda yolları ile bulaşta önemli rol oynamaktadır. Yine hepatit A geçirmekte olan kişi ile cinsel temas, erkekler arası homoseksüel ilişki, uyuşturucu madde kullanımı da bulaş yolları arasındadır. Hastaların tükürük, salya ve idrarlarında az miktarda da olsa virüs saptanmıştır. Özellikle semptomatik dönemde bulaştırıcı olabileceği unutulmamalıdır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, esma_kepenek@hotmail.com

² Uzm. Dr, Profesör Doktor İlhan Varank Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drmkkiyak@gmail.com

Hepatit A aşısı 0. ve 6. aylarda 2 doz olarak intramüsküler (IM) olarak yapılır. Eğer farklı bir nedenle 2. doz zamanında yapılamazsa, 18. aya kadar yapılabilir. Hepatit A aşısı Hepatit B aşısı ile birlikte kombine halinde yapılması durumunda hepatit B aşı şemasına uyularak 0, 1, 6. aylarda 3 doz olarak yapılır (36).

Aşılama öncesi antikor bakılması her ülkede farklılık göstermektedir. Maliyet etkinlik açısından ülkemizde aşılama öncesi antikor bakılması önerilmektedir. Aşılama sonrası antikor bakılması ise önerilmemektedir. Çünkü aşılama sonrasında yüksek oranda koruyucu antikor geliştiği gösterilmiştir (37).

Aşıya karşı önceden duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde, aşının uygulanacağı gün yüksek ateşi olan veya kişide aktif enfeksiyon varlığında aşının yapılması kontrendikedir.

Aşı sonrası enjeksiyon yerinde kızarıklık, hassasiyet, lokal ağrı görülebileceği gibi baş ağrısı, miyalji, halsizlik, yorgunluk, gastrointestinal yakınmalar, gibi sistemik belirtiler görülebilir (36).

Hepatit A enfeksiyonu açısından endemik bölgelere seyahatten dört hafta önce aşılama önerilir, eğer 4 haftadan kısa süre kalmışsa; aşı ile birlikte Ig uygulanması önerilmektedir.

Ig aktif hepatit A enfekte kişiyle temastan 15 gün önce ve 15 gün sonra uygulanabilir. Bir kişiye temastan 15 gün sonra yapılacak Ig'nin etkili olmadığı gösterilmiştir. Temas sonrası 15 gün içinde yapılan Ig, hepatit A enfeksiyonunu engellemekte veya klinik olarak daha hafif seyretmesine neden olmaktadır. Eğer kişiye Ig 0,02 ml/kg şeklinde IM yoluyla uygulanırsa 3 ay; aynı yolla 0,06ml/kg uygulanırsa 6 ay süre ile koruyuculuğu devam ettiği gösterilmiştir (37).

KAYNAKLAR

1. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. Infect Dis Clin North Am 2000;14(3):605-615.
2. Up To Date (2019).Hepatitis A virüs infection in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Erişim tarihi 15.08.2020.https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-in-adults-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Hepatitis%20A%20virus%20infection%20in%20adults%20Epidemiology%20clinical%20manifestations%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Mac Callum FO. Homologous serum jaundice. Lancet 1947;2:691-692.
4. Mıstık R. (2018), Türkiye'de Hepatit A Virüsü Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi. Ed. Güner R, Tabak F. Viral Hepatit 2018.s;1-12. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul Tıp Kitabevi.
5. Balkan İİ. (2018), Hepatit A Virüs Enfeksiyonu Klinik ve Yönetimi. Ed. Güner R, Tabak F. Viral Hepatit 2018.s;131-145. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul Tıp Kitabevi.
6. Song HJ, Kim TH, Song JH, et al. Emerging need for vaccination against hepatitis A virus in patients with chronic liver disease in Korea. J Korean Med Sci. 2007;22(2):218-222.doi:10.3346/jkms.2007.22.2.218.
7. Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection: changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. Viral hepatitis and liver disease. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:14-20.
8. Koff RS. Hepatitis A. Lancet.1998;351(9116):1643-9. doi:10.1016/S0140-6736(98)01304-X
9. World Health Organisation (WHO). Position paper on Hepatit A vaccines. Geneva: World Health Organization. 2010 [http://www.who.international]
10. Tosun S. Viral Hepatitlerin Ülkemizdeki Değişen Epidemiyolojisi. Ankem Derg. 2013;27(Ek 2):128-134.
11. Dökmetaş İ. (2007), HAV İnfeksiyonunun Epidemiyoloji ve Patogenezi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatit 2007. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 51-60.
12. Franco E, Meleleo C, Serino L, et al. Hepatitis A. Epidemiology and prevention in developing countries, World J Hepatol 2012;4(3):68-73. Doi: 10.4254/wjh.v4.i3.68.
13. Türker K, Balcı E, Batı S, et al. Ülkemizde Hepatit A Enfeksiyonunun Değişen Epidemiyolojisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011;41(4):143-148. doi:10.5222/TMCD.2011.143.
14. Payne L, Coulombier D. Hepatitis A in the European Union: respondig to challeng esrelated to new epidemiological patterns. Euro Surveill. 2009;22;14(3):19101.

15. Nothdurft DH. Hepatitis A vaccine sex pert review of vaccines. 2008; 7:535-45.doi: 10.1586/14760584.7.5.535.
16. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ed. Ankara 2018.
17. Baba M, Hasegawa H, Nakayabu M, et al. Cytolytic activity of natural killer cell sand lymphokine activated killer cells against hepatitis A virüs infected fibroblasts. J Clin Lab Immunol 1993;40(2):47-60.
18. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. Hepatology 2003;38(3):613-618.doi: 10.1053/jhep.2003.50366.
19. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology.2006;130(4):1129-34.doi:10.1053/j.gastro.2006.01.007.
20. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virüs infection. Vaccine. 1992;10(1):15-7. doi:10.1016/0264-410x(92)90533-p.
21. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. Infect Dis Clin North Am 2000;14(3):605-15.doi:10.1016/S0891-5520(05)70123-9.
22. Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, et al. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. Ann Intern Med 1984;101(5):635-7.doi: 10.7326 / 0003-4819-101-5-635.
23. Glikson M, Galun E, Oren R, et al. Relapsing hepatitis A Review of 14 casesand literature survey. Medicine (Baltimore) 1992;71(□1):14-23.
24. Inman RD, Hodge M, Johnston ME, et al. Arthritis, vasculitis, and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virüs infection. Ann Intern Med 1986;105(5):700-3. doi:10.7326/0003-4819-105-5-700.
25. Ilan Y, Hillman M, Oren R, et al. Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virüs infection. Am J Gastroenterol.1990;85:586.
26. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. MMWR Surveill-Summ 2009;58:1.
27. Kleven RM, Miller JT, Iqbal K, et al. The evolving epidemiology of hepatitis a in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005-2007. Arch Intern Med. 2010; 170(20):1811-8.doi: 10.1001/archinternmed.2010.401.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Positive test results for acute hepatitis A virüs infection among persons with no recent history of acute hepatitis--United States, 2002-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54(18):453-6.
29. Altındış M. (2018), Kronik Hepatitlerde Güncel Tanı Testleri. Ed. Güner R, Tabak F. Viral Hepatit 2018. Viral Hepatitle Savaşım Derneği.s;75-92.İstanbul Tıp Kitabevi.
30. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64:1.cdc.gov/std/tg2015/default.htm erişim tarihi:15.08.2020.
31. Yeung LT, Roberts EA. Current issues in the management of paediatric viral hepatitis. Liver Int. 2010;30(1):5-18.
32. World Health Organisation (WHO). Hepatitis A. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/> (Erişim tarihi 17 Şubat 2017)
33. Freedman M, Kroger A, Hunter P, et al. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. Ann Intern Med 2020; 172:337.
34. Myers RP, Gregor JC, Marotta PJ. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2000; 31:834.
35. Leentvaar-Kuijpers A, Coutinho RA, Brulein V, Safary A. Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A. Vaccine 1992; 10 Suppl 1:S138.
36. Sanjiv Chopra, Michelle Lai. Hepatitis A virus infection: Treatment and prevention. In Baron EL (Ed.), Up To Date. Retrieved January 23, 2019, from https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-treatment-and-prevention?search=hav%20vaccine§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H3671502428&source=machineLearning&selectedTitle=2~148&display_rank=1#H3671502428 (erişim tarihi: 20.08.2020)
37. Türkiye Erişkin ve Bağışıklama Rehberi 2019. Ed. Ankara 2019.

BÖLÜM 34

HEPATİT E VİRÜS ENFEKSİYONU VE KLİNİK YAKLAŞIM

Esmâ EROĞLU¹

Mesut GÜMÜŞSOY²

GİRİŞ

Hepatit E virüsü (HEV), viral hepatite neden olan bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünyada yılda 20 milyon HEV enfeksiyonu görüldüğünü bildirmiştir. Viral hepatit nedeni ile gerçekleşen ölümlerin %3.3' ünü oluşturmaktadır (1). HEV enfeksiyonu genellikle hastaneye yatmayı gerektirmeyen akut, kendi kendini sınırlayan bir hastalığa neden olur. Nadiren, viral hepatitin ölümcül bir nedeni olabilir. Gebelerde ve koenfeksiyonu olanlarda ölüm riski daha yüksektir. Virüs ilk olarak 1980 yılında salgınlar ile tanımlanmış ve viral hepatitin önemli, sıklıkla gözden kaçırılan nedenleri arasına girmiştir. Başlangıçta sadece az gelişmiş ülkelerle sınırlı olduğu düşünülen HEV enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde de giderek daha yaygın hale gelmektedir (2).

TARİHÇE

Hastalık ilk olarak 1980'lerde Hindistan'ın Yeni Delhi şehrinde viral hepatit salgını sırasında hepatit A veya B virüsünün serolojik belirteçleri negatif olan hastalarda görülmüştür. Serolojik

çalışmalarda benzer gözlemler, 1978' de Hindistan'ın Keşmir şehrindeki viral hepatit salgınında ve 1980' lerde Afganistan'da bir askeri kampta viral hepatit salgını sırasında hastalanan araştırmacının dışkısında elektron mikroskopisi ile saptandı. Virüsü tanımlamak için salgınlarda tanımla elektron mikroskopisi kullanılmıştır (3-4). 18. ve 19. yüzyıllarda, dünyadaki birçok hepatit salgınının HEV salgınlarına benzer özelliğe sahip olduğu görülmüştür. Virüs enterik yolla bulaşan, su kaynaklı non-A ve non-B hepatitlerin en sık nedenidir. Endemik HEV enfeksiyonunun az gelişmiş birçok ülkede daha yaygın olduğu düşünülmekte birlikte son zamanlarda da gelişmiş ülkelerde HEV enfeksiyonu gözlenmiştir (5).

GENETİK

HEV, küçük, 27-34 nm çapında, ikosahedral, zarfsız, tek iplikli bir RNA virüsüdür. Hepeviridae ailesinin Hepevirus cinsinin bir üyesidir. Virüsün insanları enfekte edebilen dört genotipi vardır. Genotip 1 ve 2 akut hastalığa neden olur ve sadece insanlarda bulunurken; genotip 3-4 insanlarda ve hayvanlarda bulunur (domuz, geyik, ayı, yunus, inek, kuğu gibi) (6,7). Genotip 3 ve 4

¹ Uzm. Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, esmagulesen@hotmail.com

² Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, mesutgmssoy@gmail.com

İmmünglobulin tedavisinin maruziyet sonrası HEV profilaksisinde etkinliği net olarak gösterilemiştir (63)

AŞILAMA

Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalar ile rekombinant HEV kapsid proteinleri içeren çeşitli aşilar test edilmiştir. Preklinik çalışmalar aşının hepatit ve viremiye karşı koruma sağladığını göstermiş ancak fekal atılımı önleyememiştir. İnsanlarda iki aşı denenmiştir.

Nepal'de faz II aşı çalışması 2000'e yakın denekle dizayn edilmiş. Kontrol ve aşı koluna 0, 1 ve 6. ayda aşı ve plasebo uygulaması yapılmış. Denekler 2 yıl takip edilmiş; üç doz uygulamadan sonra akut HEV enfeksiyonuna karşı aşı kolunda %95.5 koruyuculuk saptantığı bildirilmiş (64). Aşılanan deneklerde, üçüncü aşı dozundan 1 ay sonra yüksek anti-HEV IgG seviyeleri tespit edilmiş; ancak takiplerde antikor titresinde %56'lara düşüş olduğu görülmüş (64).

Güney Çin'de 110.000'den fazla kişi üzerinde yapılan bir çalışmada; deneklere 0, 1 ve 6. aylarda 3 doz aşı uygulanmış (HEV-239 aşısı). 13 aylık takip süresi boyunca aşı yapılan grupta akut HEV enfeksiyonuna karşı %95' in üzerinde güçlü bir koruyucu etki saptanmış. Bu aşının öncelikle genotip 4'e karşı geliştirilmesine karşın tip 1 ve 4'e karşı koruyuculuk sağlamadığı bildirilmiş. Gebelik dönemi içinde güvenli bulunan aşının Genotip 3' e karşı yanıtı bilinmemektedir. Çin'de kullanımı onaylanmıştır (21).

HEV'nin önlenmesi için maruziyet öncesi veya sonrası immünoglobulin profilaksisinin etkinliği bilinmemektedir (63). HEV enfeksiyonuna karşı aşılama çalışmaları umut vericidir. DSÖ, HEV-239 aşısını Çin'deki 16-65 yaş arası sağlıklı bireylerde etkinlik gösteren, umut verici bir aşı olarak tanımlamıştır, ancak henüz yeterli bilgi olmadığından kullanımını önermemiştir. Ayrıca DNA bazlı aşılarda HEV enfeksiyonunun önlenmesi için daha etkin olduğu bildirilmiştir (64).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Hepatitis E Fact sheet (updated July 2016). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>
2. Triverdi, HD, Chopra, S. (2020) Hepatitis E Virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (9th ed., 2280-2287). Philadelphia, United States: Elsevier.
3. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, et al. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet*. 1980;2:876-879.
4. Demonte AJ, Jaggi OP. Infectious hepatitis (Delhi epidemic): bacteriological study. *Indian J Med Res*. 1957;45:141-144.
5. Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiol Infect*. 2012;140:767-787
6. Aggarwal R. Hepatitis E: historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:72-82.
7. Xia J, Zeng H, Liu L, Zhang Y, Liu P, Geng J, Wang L, Wang L, Zhuang H Swine and rabbits are the main reservoirs of hepatitis E virus in China: detection of HEV RNA in feces of farmed and wild animals. *Arch Virol*. 2015;160(11):2791. Epub 2015 Aug 26
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 agegroups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128.
9. Kmush B, Wierzbica T, Krain L, Nelson K, Labrique AB. Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin Liver Dis*. 2013 Feb;33(1):15-29. Epub 2013 Apr 5
10. Taniguchi M, Kim SR, Mishihiro S, et al. Epidemiology of hepatitis E in Northeastern China, South Korea and Japan. *J Infect* 2009;58: 232-237.
11. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E : current status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1484-1493
12. Izopet J, Tremeaux P, Marion O, Miguieres M, Capelli N, Chapuy-Regaud S, Mansuy JM, Abravanel F, Kamar N, Lhomme S Hepatitis E virus infections in Europe. *J Clin Virol*. 2019;120:20. Epub 2019 Sep 8
13. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, Heyries L, Raoult D, Gerolami R. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*. 2010;202(6):825
14. Delage G, Fearon M, Gregoire Y, Hogema BM, Custer B, Scalia V, Hawes G, Bernier F, Nguyen ML, Stramer SL . Hepatitis E Virus Infection in Blood Donors and Risk to Patients in the United States and Canada *Transfus Med Rev*. 2019;33(3):139. Epub 2019 Jun 20

15. Maysaa El Sayed Zaki, MD, Amena Abd El Aal, MD, Ahmed Badawy, MD, Douaa Raafat El- Deeb, MD, Nermin Youssef Abo El-Kheir, MD. Clinicolaboratory Study of Mother-to-Neonate Transmission of Hepatitis E Virus in Egypt. *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 140, Issue 5, November 2013, Pages 721–726.
16. Friedman LS, Lee SR, Nelson SB, et al. Case 36-2016. A 50-year-old man with acute liver injury. *N Engl J Med*. 2016;375:2082–2092
17. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011;141:1665–1672, e1661–e1669.
18. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48:494–503.
19. Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, et al. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med* 2014; 6:45.
20. Drobeniuc J, Meng J, Reuter G, et al. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e24–e27
21. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:895–902.
22. Tian DY, Chen Y, Xia NS. Significance of serum IgA in patients with acute hepatitis E virus infection. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3919–3923.
23. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol*. 2008;80:646–658.
24. Buti M, Plans P, Dominguez A, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the northeast of Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:732–734
25. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20(1):23.
26. MS, Khuroo MS. Hepatitis E: an emerging global disease - from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat*. 2016;23(2):68. Epub 2015 Sep 6
27. Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol 1. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1360–1365.
28. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factor associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140:1481–1489
29. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009;361:1025–1027.
30. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*. 2008;358:859–860
31. Ashish Kumar, Vivek A. Saraswaty. Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J CLIN EXP HEPATOL* 2013;3:225–230
32. Despierres LA, Kaphan E, Attarian S, et al. Neurologic disorders and hepatitis E, France, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1510–1512
33. Kejariwal D, Roy S, Sarkar N. Seizure associated with acute hepatitis E. *Neurology*. 2001;57:1935.
34. Mandal K, Chopra N. Acute transverse myelitis following hepatitis E virus infection. *Indian Pediatr*. 2006;43:365–366.
35. Fong F, Illahi M. Neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:193–195
36. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, et al. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4:1–15.
37. Fourquet E, Mansuy JM, Bureau C, et al. Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E. *J Clin Virol*. 2010;48:73–74.
38. Deniel C, Coton T, Brardjanian S, et al. Acute pancreatitis: a rare complication of acute hepatitis E. *J Clin Virol*. 2011;51:202–204.
39. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation*. 2012;93:617–623.
40. Kar P, Jilani N, Husain SA, et al. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2495–2501.
41. Srivastava R, Aggarwal R, Sachdeva S, et al. Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:306–311
42. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, et al. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepat*. 1997;4:51–54.
43. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK. Hepatitis E virus: the current scenario. *Int J Infect Dis*. 2013;17(4):e228–e233
44. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med*. 2007;147(1):28–33
45. Singh S, Mohanty A, Joshi YK, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J Pediatr*. 2003;70:37–39.
46. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. 1995. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 345:1025–1026.
47. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol*. 2012;56:500–502
48. le Coutre P, Meisel H, Hofmann J, et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut*. 2009;58:699–702.

49. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142:1388.
50. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol*. 2008;80:646–658.
51. Fainboim H, Gonzalez J, Fassio E, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat* 1999;6:53–57.
52. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014; 370:1111.
53. Balayan MS, Fedorova OE, Mikhailov MI, et al. Antibody to hepatitis E virus in HIV-infected individuals and AIDS patients. *J Viral Hepat* 1997;4:279–283.
54. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1074–1078
55. Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16:74–82.
56. Dalton HR, Kamar N. Treatment of hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29:639.
57. Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology* 2011; 54:2218.
58. Kamar N, Abravanel F, Selvest J, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2011; 89:353–360.
59. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:116.
60. Goyal R, Kumar A, Panda SK, et al. Ribavirin therapy for hepatitis E virus-induced acute on chronic liver failure: a preliminary report. *Antivir Ther* 2012; 17:1091.
61. Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. 2005. Thermal stability of hepatitis E virus. *J. Infect. Dis.* 192:930–933.
62. Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, et al. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1685–1691
63. Khuroo MS, Dar MY. Hepatitis E: evidence for person-to-person transmission and inability of low dose immune serum globulin from an Indian source to prevent it. *Indian J Gastroenterol*. 1992;11(3):113
64. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356:895–903

BÖLÜM 35

SİSTEMİK VİRAL ENFEKSİYONLAR VE KARACİĞER

Şaban İNCECİK¹

Vedat KILIÇ²

GİRİŞ

Karaciğerde primer enfeksiyona neden olan hepatit A-E dışında hepatosit hasarı yapan virüsler de tanımlanmıştır. Hepatit G virüs, Tork Teno virüs (TTV) ve Sen virüs non-hepatit A-E olarak akut ve kronik karaciğer hastalarında tetkik edilmiştir. Primer hepatotropizim özelliği göstermese bile bu virüslerin dışında, Herpes simpleks virüs (HSV), Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), Varisella zoster virüs (VZV), Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü (KKKAV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve koronavirüsler gibi sistemik enfeksiyona neden olan virüslerin karaciğer üzerine etkileri bu yazıda sunulacaktır.

HEPATİT G VİRÜS (GBV-C/HPGV)

Bu virüs hastanın baş harfleri kullanılarak GB virüs olarak adlandırılmıştır. GBV-A ve GBV-B olarak 2 farklı izolatu gösterildi (1). Ancak GBV-A ve GBV-B ile viral genomik yapısı benzerlik gösteren GBV-C genomu izole edilmiş. Yapılan çalışmalarda non-hepatit A-E li hastaların serumundan elde edilen HGV virüs tanımlandı. HGV ve GBV-C arasında genomların %96 homolojisiyle

bu suşların aynı virus olduğu ortaya koyuldu. Virus GBV-C/HGV olarak adlandırıldı (2). 2011 yılında GBV-C / HGV Pegivirüs olarak yeniden adlandırıldı. Hepsi artık HPgV olarak bilinen GBV-C sınıfındadır (3). HPgV yapısal olarak HCV'ye yakın olmasına rağmen hepatit etkeni olarak sınıflandırılmamalıdır. Non- Hepatit A-E'ye bağlı olmayan akut ve kronik hepatiti olan birçok hastada izole edilsede, klinik karaciğer hastalığına neden olduğu izlenmemiştir. HPgV enfeksiyonu klinik karaciğer hastalığı ile ilişkili olmadığından, hiçbir tedavi spesifik olarak HPgV'yi hedeflememiştir. HPgV enfeksiyonunun, HCV veya HBV enfeksiyonunun tedavisine cevapta hiçbir etkisi gözlenmemiştir. HCV tedavisinde doğrudan etkili antiviral ilaçların HPgV replikasyonu üzerindeki etkisi ve HPgV'nin doğrudan etkili antiviral tedaviye yanıt üzerine etkisi bildirilmemiştir (4).

TORK TENO VİRÜS (TTV)

Japonyada bir hastanın baş harflerinden ismini alan TT virüs ilk kez 1997 yılında tanımlandı. TTV; zarfsız, tek sarmallı, negatif kutuplu, dairesel DNA virüsüdür (5). Transfüzyon sonrası gelişen non-hepatit A-G nedeni olup Torque-Te-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, sabanincecik@gmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, vedat_kilic@yahoo.com

talarda mortalite %24 izlendi. Child-Pugh (CP) sınıflmasına göre sırasıyla CP-A hastalarda %24, CP-B hastalarda %43 ve CP-C hastalarda %63 mortalite izlendi (101).

Covid-19 hastalarında her ülke kendi kılavuzuna göre hareket etmekte olup; ülkemizde Hidroksiklorokin 200 mg tablet 2x1 (5 gün) ve /veya Favipiravir 200 mg tablet 2x1600 yükleme 2x600 idame (5gün) verilmektedir. Gebelerde Lopinavir 200 mg+ ritonavir 50mg tablet 2x2 tablet, oral 10- 14 gün verilmektedir. Enzim yüksekliği olan hastalarda öncelikle ilaç toksisitesi açısından yakın takip edilmelidir. Enzim yüksekliği 5 katın üzerinde ilaçların kesilip diğer viral etkenler açısından tetkik edilmelidir. Ayrıca yeni başlangıçlı asiti ve dekompanseasyonu olan olgularda trombozdan şüphelenilmeli, görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir (104).

KAYNAKLAR

1. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(8):3401-3405. doi:10.1073/pnas.92.8.3401
2. Zuckerman AJ. Alphabet of hepatitis viruses. *Lancet*. 1996;347(9001):558-559. doi:10.1016/S0140-6736(96)91267-2
3. Stapleton JT, Fong S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: A review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J Gen Virol*. 2011;92(2):233-246. doi:10.1099/vir.0.027490-0
4. Jordan J. Feld (2020) Hepatitis Caused By Other Viruses Feldman, M. Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease, Eleventh Edition in (p.1298-1302). Elsevier Philadelphia
5. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post-transfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241(1):92-97. doi:10.1006/bbrc.1997.7765
6. Zheng H, Ye L, Fang X, et al. Torque Teno Virus (SANBAN Isolate) ORF2 Protein Suppresses NF-κB Pathways via Interaction with IκB Kinases. *J Virol*. 2007;81(21):11917-11924. doi:10.1128/jvi.01101-07
7. Khudyakov YE, Cong M, Nichols B, et al. Sequence Heterogeneity of TT Virus and Closely Related Viruses. *J Virol*. 2000;74(7):2990-3000. doi:10.1128/jvi.74.7.2990-3000.2000
8. Desai M, Pal R, Deshmukh R, Banker D. Replication of TT virus in hepatocyte and leucocyte cell lines. *J Med Virol*. 2005;77(1):136-143. doi:10.1002/jmv.20426
9. Simmonds P, Davidson F, Lycett C, et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet*. 1998;352(9123):191-195. doi:10.1016/S0140-6736(98)03056-6
10. Hsu H-Y, Ni Y-H, Chen H-L, Kao J-H, Chang M-H. TT virus infection in healthy children, children after blood transfusion, and children with non-A to E hepatitis or other liver diseases in Taiwan. *J Med Virol*. 2003;69(1):66-71. doi:10.1002/jmv.10249
11. Moreno J, Moraleda G, Barcena R, Mateos M, Del Campo S. Response of TT virus to IFN plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2004;10(1):143-146. doi:10.3748/wjg.v10.i1.143
12. Wilson LE, Umemura T, Astemborski J, et al. Dynamics of SEN Virus Infection among Injection Drug Users. *J Infect Dis*. 2001;184(10):1315-1319. doi:10.1086/324001
13. Akiba J, Umemura T, Alter HJ, Kojiro M, Tabor E. SEN virus: epidemiology and characteristics of a transfusion-transmitted virus. *Transfusion*. 2005;45(7):1084-1088. doi:10.1111/j.1537-2995.2004.00209.x
14. Pfeiffer RM, Tanaka Y, Yeo AET, et al. Prevalence of SEN viruses among injection drug users in the San Francisco Bay area. *J Infect Dis*. 2003;188(1):13-18. doi:10.1086/375740
15. Shibata M, Wang RY -H., Yoshida M, Shih JW, Alter HJ, Mitamura K. The Presence of a Newly Identified Infectious Agent (SEN Virus) in Patients with Liver Diseases and in Blood Donors in Japan. *J Infect Dis*. 2001;184(4):400-404. doi:10.1086/322050
16. Umemura T, Tanaka E, Ostapowicz G, et al. Investigation of SEN Virus Infection in Patients with Cryptogenic Acute Liver Failure, Hepatitis-Associated Aplastic Anemia, or Acute and Chronic Non-A-E Hepatitis. *J Infect Dis*. 2003;188(10):1545-1552. doi:10.1086/379216
17. Noor A, Panwala A, Forouhar F, Wu GY. Hepatitis caused by herpes viruses: a review. *Journal of Digestive Diseases*. 2018 Aug;19(8):446-55.
18. Lee DH, Zuckerman RA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019 Sep;33(9):e13526.
19. Arshad Z, Alturkistani A, Brindley D, et al. Tools for the diagnosis of herpes simplex virus 1/2: systematic review of studies published between 2012 and 2018. *JMIR public health and surveillance*. 2019;5(2):e14216.
20. Guillotin V, De Guillebon S, Bui N, Sazio C, Boyer A. Herpes simplex virus: A rare but treatable cause of ful-

- minant hepatitis. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2019 Feb 1;38(1):77-8.
21. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, Levitsky J. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver transplantation*. 2007 Oct;13(10):1428-34.
 22. Little L, Rule J, Peng L, Gottfried M, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Herpes Simplex Virus–Associated Acute Liver Failure Often Goes Unrecognized. *Hepatology*. 2019 Feb;69(2):917-9.
 23. Longerich T, Eisenbach C, Penzel R, et al. Recurrent herpes simplex virus hepatitis after liver retransplantation despite acyclovir therapy. *Liver transplantation*. 2005 Oct;11(10):1289-94.
 24. Gershon AA, Breuer J, Cohen JL, et al. Varicella zoster virus infection. *Nature reviews disease primers*. 2015 Jul 2;1(1):1-8.
 25. Kennedy PG, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses*. 2018 Nov;10(11):609.
 26. Minemura M, Tajiri K, Shimizu Y. Liver involvement in systemic infection. *World journal of hepatology*. 2014 Sep 27;6(9):632.
 27. Chhabra P, Ranjan P, Bhasin DK. Simultaneous occurrence of varicella zoster virus-induced pancreatitis and hepatitis in a renal transplant recipient: a case report and review of literature. *The Permanente Journal*. 2017;21.
 28. Loftus MJ, Yong MK, Wilson S, Peleg AY. Fatal disseminated visceral varicella zoster virus infection in a renal transplant recipient. *Transplant Infectious Disease*. 2019 Jun;21(3):e13062.
 29. Brewer EC, Hunter L. Acute liver failure due to disseminated varicella zoster infection. *Case reports in hepatology*. 2018 Sep 27;2018.
 30. Gallegos-Orozco JF, Rakela-Broedner J. Hepatitis viruses: not always what it seems to be. *Rev Med Chil*. 2010 Oct 1;138(10):1302-1.
 31. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clinical microbiology reviews*. 2011 Jan 1;24(1):193-209.
 32. Vine LJ, Shepherd K, Hunter JG, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012 Jul;36(1):16-21.
 33. Leonardsson H, Hreinsson JP, Löve A, Björnsson ES. Hepatitis due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: clinical features and outcomes. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017 Aug 3;52(8):893-7.
 34. Gagneux-Brunon A, Suy F, Pouvaret A, et al. Acute acalculous cholecystitis, a rare complication of Epstein-Barr virus primary infection: Report of two cases and review. *Journal of Clinical Virology*. 2014 Sep 1;61(1):173-5.
 35. Nakazawa A, Nakano N, Fukuda A, et al. Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication for liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation*. 2015 Mar;21(3):362-8.
 36. Kayaalp C, Ersan V, Yilmaz S. Acute liver failure in Turkey: a systematic review. *Turk J Gastroenterol*. 2014 Feb 1;25(1):35-40.
 37. Zhang W, Chen B, Chen Y, et al. Epstein-Barr virus-associated acute liver failure present in a 67-year-old immunocompetent female. *Gastroenterology research*. 2016 Oct;9(4-5):74.
 38. Silfeler I, Kurnaz H, Acar Y, et al. EBV-induced fulminant hepatic failure treated with liver transplantation. *Pak J Med Sci*. 2010 Oct 1;26:971-2.
 39. Yamashita H, Shimizu A, Tsuchiya H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking autoimmune hepatitis exacerbation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 Jul;23(8):833-6.
 40. Nakase H, Herfarth H. Cytomegalovirus colitis, cytomegalovirus hepatitis and systemic cytomegalovirus infection: common features and differences. *Inflammatory intestinal diseases*. 2016;1(1):15-23.
 41. Tezer H, Yüksek SK, Gülhan B, Parlakay AN, Kırsacıoğlu CT. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity. *Turkish journal of medical sciences*. 2016 Dec 20;46(6):1629-33.
 42. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology journal*. 2008 Dec 1;5(1):47.2
 43. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019 Sep;33(9):e13512.
 44. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Sep 28;ciw668.
 45. Gupta S, Vemulakonda GA, Suhler EB, et al. Cytomegalovirus retinitis in the absence of AIDS. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2013 Apr 1;48(2):126-9.
 46. Chiotan C, Radu L, Serban R, et al. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. *Journal of medicine and life*. 2014 Jun 15;7(2):237.
 47. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in medical virology*. 2007 Jul;17(4):253-76.
 48. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014 Nov 1;134(5):972-82.
 49. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Current opinion in virology*. 2012 Apr 1;2(2):215-20.

50. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral research*. 2016 Feb 1;126:21-34.
51. Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009 May 1;13(3):380-6.
52. Keshtkar-Jahromi M, Sajadi MM, Ansari H, Mardani M, Holakouie-Naieni K. Crimean–Congo hemorrhagic fever in Iran. *Antiviral research*. 2013 Oct 1;100(1):20-8.
53. Nurmakhanov T, Sansyzbaev Y, Atshabar B, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Kazakhstan (1948-2013). *International Journal of Infectious Diseases*. 2015 Sep 1;38:19-23.
54. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, et al. Turkish CCHF Study Group. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *Journal of medical microbiology*. 2005 Apr 1;54(4):385-9.
55. Çevik MA, Erbay A, Bodur H, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *International journal of infectious diseases*. 2008 Jul 1;12(4):374-9.
56. Onguru P, Dagdas S, Bodur H, et al. Coagulopathy parameters in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2010;24(3):163-6.
57. Whitehouse CA. Crimean–Congo hemorrhagic fever. *Antiviral research*. 2004 Dec 1;64(3):145-60.
58. Akıncı E, Bodur H, Leblebicioglu H. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2013 Jul 1;13(7):429-37.
59. Bodur H, Akıncı E, Öngürü P, et al. Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010 Aug 1;14(8):e704-7.
60. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerging infectious diseases*. 2004 Aug;10(8):1379.
61. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *American journal of hematology*. 2008 Jan;83(1):73-6.
62. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clinical microbiology and infection*. 2006 Jun 1;12(6):551-4.
63. Metanat M, Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Amjadi A. Hepatitis in Patients with Crimean–Congo Hemorrhagic Fever. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2014 Apr 30;16(4):32-4.
64. Puri P, Kumar S. Liver involvement in human immunodeficiency virus infection. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2016 Jul 1;35(4):260-73.
65. Kaspar MB, Sterling RK. Mechanisms of liver disease in patients infected with HIV. *BMJ open gastroenterology*. 2017 Oct 1;4(1).
66. Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, Osna NA. Liver as a target of human immunodeficiency virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2018 Nov 14;24(42):4728.
67. Kardashian A, Peters MG, Tien PC, Price JC. The Pathogenesis of liver Disease in People living with Human immunodeficiency virus: The emerging role of the Microbiome. *Clinical Liver Disease*. 2020 Jan;15(1):46-51.
68. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D: A: D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D Study. *Aids*. 2010 Jun 19;24(10):1537-48.
69. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *The Lancet*. 2011 Apr 2;377(9772):1198-209.
70. Centers for Disease Control and Prevention. HIV and viral hepatitis. South Carolina State Documents Depository. 2017.
71. Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral research*. 2010 Jan 1;85(1):303-15.
72. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of hepatology*. 2006 Jan 1;44:S6-9.
73. Serrano-Villar S, Sobrino-Vegas P, Monge S, et al. Decreasing prevalence of HCV coinfection in all risk groups for HIV infection between 2004 and 2011 in Spain. *Journal of viral hepatitis*. 2015 May;22(5):496-503.
74. Aydin OA, Yemisen M, Karaosmanoglu HK, et al. Low prevalence of hepatitis c virus infection among HIV-positive patients: data from a large-scale cohort study in Istanbul, Turkey. *Hepatitis monthly*. 2014 Aug;14(8).
75. Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018 Jan 2;19(1):49-64.
76. Walker NF, Stek C, Wasserman S, Wilkinson RJ, McIntjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2018 Nov;13(6):512.
77. Masters PS, Perlman S. *Fields Virology-Coronaviridae*; 2013. doi:9781451105636
78. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in Virus Research*. Vol 81. Academic Press Inc.; 2011:85-164. doi:10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2
79. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJ-Moa2001017
80. WHO. Detail. Dünya Sağlık Örgütü. Genel Direktör'ün 11 Şubat 2020 tarihli 2019-nCoV medya brifingindeki yorumları. Published 2020. Accessed August 15, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail>

81. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization.
82. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. Published online 2020. doi:10.1101/2020.02.03.931766
83. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759–765. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
84. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* Published online 2020. doi:10.1111/liv.14435
85. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
86. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. doi:10.1016/S2468-1253(20)30057-1
87. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int.* Published online 2020. doi:10.1111/liv.14455
88. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int.* 2020;40(6):1321–1326. doi:10.1111/liv.14449
89. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
90. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052. doi:10.1001/jama.2020.6775
91. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, et al. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology.* Published online July 23, 2020. doi:10.1002/hep.31480
92. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin Infect Dis.* Published online July 28, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa199
93. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425–434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
94. Liu W, Tao ZW, Wang L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1032–1038. doi:10.1097/CM9.0000000000000775
95. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
96. Vinayakumar N, K R V. COVID-19 and Liver - Current Status. *SSRN Electron J.* Published online May 12, 2020. doi:10.2139/ssrn.3589517
97. Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40(6):1316–1320. doi:10.1111/liv.14465
98. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
99. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* Published online 2020. doi:10.1111/liv.14601
100. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Among Patients with Pre-Existing Liver Disease in United States: A Multi-Center Research Network Study. *Gastroenterology.* Published online May 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064
101. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol.* 2020;73(3). doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
102. Certain Medical Conditions and Risk for Severe COVID-19 Illness | CDC. Accessed August 15, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html
103. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2). doi:10.1016/j.jhep.2020.03.044
104. (No Title). Accessed August 16, 2020. <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-06/AASLD-COVID19-ExpertPanelConsensusStatement-June42020-FINAL.pdf>

BÖLÜM 36

ALKOLİK HEPATİT

Rahmi ASLAN¹
Yaren DİRİK²

GİRİŞ

Yoğun alkol kullanan kişiler, alkol ile ilişkili karaciğer hastalıkları için yüksek risklidirler. Bu hastalıklar; alkolik steatoz, alkolik steatohepatit, alkol ilişkili fibrozis, siroz ve siroz komplikasyonu olan hepatosellüler kanser olarak sınıflandırılabilir. Bu bölümde kısa dönem içerisinde yüksek mortaliteye sahip şiddetli alkolik steatohepatit durumu olan Alkolik hepatit (AH) anlatılacaktır (1).

Alkol ilişkili yağlanma yoğun alkol alan kişilerde en sık görülen klinik durumdur, genellikle asemptomatiktir. Gönüllülerde yapılan bir çalışmada günde yaklaşık 10 adet “standart alkollü içecek” alımında 2-3 hafta içinde yağlanmanın geliştiği görülmüştür (2). Yoğun alkol kullanımı günde erkekler için 4’ten, kadınlar 3’ten fazla alkollü içecek kullanmak olarak tanımlanır (3). Yoğun alkol kullanımı olan hastaların yaklaşık %35’inde hepatit ya da siroz gibi ileri komplikasyonlar gelişmektedir (4). Alkol kullanan insanların hepsinde karaciğer ile ilgili komplikasyonlar gözlenmemektedir. Komplikasyon gelişen hastalarda ise alınan alkol miktarı ve komplikasyon arasında doğru orantının bulunmaması nedeniyle

kolaylaştırıcı bazı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar; Alkol içmeye devam etmek, kadın cinsiyet, madde kullanımı, malnütrisyon, obezite, genetik yatkınlık (PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 gen polimorfizmleri), aile hikayesinin varlığı, genç yaş, çevresel maruziyet (vinil klorür gibi), eşlik eden başka karaciğer hastalığının varlığı ve sigara içimidir (4,5).

Amerika’da hastaneye başvuruların yaklaşık %1’i alkolik hepatit yüzünden olmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %7’si ilk başvuruda, %40’ ı kliniğin ortaya çıkmasından sonraki 6 ay içerisinde ölmektedirler (4). Ciddi hastalığı olanlarda genellikle hepatik ensefalopati, böbrek yetmezliği, bilirubin düzeyinin 25 mg/dl’nin üzerinde olması ve protrombin seviyesinde belirgin uzama mevcuttur. Klinikte hastanın prognozunun tahmini, tedavisi ve takibine yön verebilmek için farklı modeller geliştirilmiştir (Maddrey discriminant function, Glasgow alkolik hepatit skoru, Lille modeli gibi).

Alkolik karaciğer hastalıkları etanolün direkt ve indirekt etkileri ve farklı yolların devreye girmesi sonucu ortaya çıkar. Aşırı alkol alımı yağ asit sentezinde artış, oksidasyonda azalma ile ka-

¹ Uzm. Dr., Sancaktepe Şehit Prof. Doktor İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, rahmiaslan@yahoo.com

² Uzm. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, yaren.dirik@gmail.com

KAYNAKLAR

- Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785-90.
- Rubin E, Lieber CS. Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. *N Engl J Med*. 1968;278(16):869-76.
- Alcoholism NIAAA. Drinking Levels Defined 2020.
- Szabo G MC. Alcohol-Associated Liver Disease. In Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Lawrence J Brandt (Eds) *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 2020;11th Ed:1336-53.
- Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71(1):306-33.
- Shipley LC, Kodali S, Singal AK. Recent updates on alcoholic hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2019;51(6):761-8.
- Mitchell RG, Michael M, 3rd, Sandidge D. High mortality among patients with the leukemoid reaction and alcoholic hepatitis. *South Med J*. 1991;84(2):281-2.
- Han SH, Rice S, Cohen SM, Reynolds TB, Fong TL. Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(5):573-7.
- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2758-69.
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25(1):108-11.
- Gholam PM. Prognosis and Prognostic Scoring Models for Alcoholic Liver Disease and Acute Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(3):491-7.
- Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med*. 1989;111(6):473-8.
- Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-94.
- Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis*. 2005;23(3-4):255-63.
- Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet*. 1981;1(8222):707-11.
- Ishak KG, Zimmerman HJ, Ray MB. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991;15(1):45-66.
- Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2005;9(1):37-53.
- Denk H, Lackinger E. Cytoskeleton in liver diseases. *Semin Liver Dis*. 1986;6(3):199-211.
- French SW, Nash J, Shitabata P, Kachi K, Hara C, Chedid A, et al. Pathology of alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group 119. *Semin Liver Dis*. 1993;13(2):154-69.
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1018-22.
- Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1231-9.e1-6.
- Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med*. 1979;66(3):429-34.
- Mendenhall CL, Moritz T, Chedid A, Polito AJ, Quan S, Rouster S, et al. Relevance of anti-HCV reactivity in patients with alcoholic hepatitis. VA cooperative Study Group #275. *Gastroenterol Jpn*. 1993;28 Suppl 5:95-100.
- Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1057-63.
- Morgan MY. The prognosis and outcome of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994;2:335-43.
- Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(2):210-6.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-81.
- Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2747-56.
- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007;45(6):1348-54.
- Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2002;2:2.
- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):353-8.
- Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005;42(5):700-6.

33. Trépo E, Goossens N, Fujiwara N, Song WM, Colaprico A, Marot A, et al. Combination of Gene Expression Signature and Model for End-Stage Liver Disease Score Predicts Survival of Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):965-75.
34. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*. 2007;56(12):1743-6.
35. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005;54(8):1174-9.
36. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(1):11-21.
37. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med*. 1984;76(2):211-22.
38. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(9):1200-8.
39. Mezey E, Caballería J, Mitchell MC, Parés A, Herlong HF, Rodés J. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1991;14(6):1090-6.
40. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(9):871-5.
41. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, García E, Michelena J, Cárdenas A, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(1):65-71.e3.
42. Verma S, Ajudia K, Mendler M, Redeker A. Prevalence of septic events, type 1 hepatorenal syndrome, and mortality in severe alcoholic hepatitis and utility of discriminant function and MELD score in predicting these adverse events. *Dig Dis Sci*. 2006;51(9):1637-43.
43. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011;60(2):255-60.
44. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol*. 2008;48(3):465-70.
45. Sersté T, Njimi H, Degré D, Deltenre P, Schreiber J, Lepida A, et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int*. 2015;35(8):1974-82.
46. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(5):300-7.
47. Weeks SR, Sun Z, McCaul ME, Zhu H, Anders RA, Philosophe B, et al. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis, Updated Lessons from the World's Largest Series. *J Am Coll Surg*. 2018;226(4):549-57.
48. Rice JP, Eickhoff J, Agni R, Ghufraan A, Brahmabhatt R, Lucey MR. Abusive drinking after liver transplantation is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver Transpl*. 2013;19(12):1377-86.
49. Yu CH, Xu CF, Ye H, Li L, Li YM. Early mortality of alcoholic hepatitis: a review of data from placebo-controlled clinical trials. *World J Gastroenterol*. 2010;16(19):2435-9.
50. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1637-48.
51. Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, Caballeria J, Pares A. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2004;40(1):40-6.
52. Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):714-9.
53. Michelena J, Altamirano J, Abalde JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015;62(3):762-72.
54. Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 1987;4(3):364-72.
55. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. 3. Histological changes. *Gastroenterology*. 1972;63(6):1026-35.

BÖLÜM 37

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Yakup ÜLGER¹

Derya ARI²

GENEL BİLGİLER

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dünyada en sık karşılaşılan karaciğer bozukluklarından biridir (1). NAFLD; sekonder nedenlerin (ilaçlar, aşırı alkol tüketimi veya bazı kalıtsal hastalıklar) yokluğunda karaciğerde basit yağlanma (NAFL), non-alkolik steatohepatit (NASH), fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HCC) yol açan bir karaciğer hastalığıdır (2). NAFL; hepatositlerde yağlanma, lobüler inflamasyon yok ya da hafiftir. NASH ise hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, yaygın lobüler inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir (3,4). NAFLD çocuk ve erişkinlerde dramatik bir şekilde artış göstermektedir. Obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve dislipidemi NAFLD ile ilişkili en sık metabolik faktörlerdir (5).

PREVALANSI VE İNSİDANSI

NAFLD'nin prevalansı ırk, cinsiyet, yaş, kullanılan tanısal metoda bağlı olarak yetişkinlerde %17-46 arasında değişmekle birlikte, yaklaşık %25' dir (6,7). Normal kilolu bireylerde NAFLD %7' dir (8). Dünya da NAFLD'nin görülme sıklığı cinsiyet, etnik farklılık ve coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar gösterir. Ortadoğu (%31,79) ve Güney

Amerika'da en yüksek (%30,45) ve Afrika'da en düşüktür (%13,48) (6). NAFLD prevalansı hispaniklerde en yüksek iken, siyah ırkta en düşüktür (9). Prevalans artışı ile yıllık 3,6 milyon yeni vakanın görüleceği tahmin edilmektedir (10).

TANIM

NAFLD tanısı, alkol tüketiminin yokluğunda %5' ten fazla hepatik steatozun radyografik veya histolojik olarak gösterilmesini gerektirir. Buna karşılık, NASH tanısı histolojik inceleme ile biyopsi gerektirir (Şekil 1). NASH tanısı için karaciğer biyopsisi gerektirmesi nedeniyle toplumdaki gerçek prevalansını doğru tahmin etmek güçtür. Biyopsi yapılan poliklinik hastaları ile karaciğer donörlerinde NASH görülme sıklığı %1,4 ile %15 arasında değişmektedir (11).

Tartışmalı olmasına rağmen, erkek cinsiyet NAFLD için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, erkeklerde NAFLD prevalansı kadınlara göre 2 kat daha yüksektir (9). Basit karaciğer yağlanması daha düşük siroza (%4) ilerleme gösterir; NASH'li hastaların ise %20' den fazlasında yaşam boyunca siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri gelişmektedir (Şekil 2) (6,10,12).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, yakup73us@yahoo.com

² Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, deryaari81@hotmail.com

mayan biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarında karaciğer enzimlerinde, non-alkolik steatoz skorunda ve kısmen fibroziste düzelme olduğu saptanmıştır. Ancak hastalarda gelişen aterosklerotik lipid profili (artmış LDL ve azalmış HDL) nedeni ile olası kardiyovasküler sonuçlar için daha yakın izleme gerekebilir (73).

Metabolik Cerrahi

Bariatrik cerrahi, NAFLD hastalarında kilo kaybına yol açarak metabolik parametrelerde ve hepatik histolojide iyileşme sağladığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (74). Roux-en-Y gastrik bypass yöntemi çalışmalarda en çok kullanılan cerrahi yöntemdir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakoterapiye yanıt vermemiş olan; vücut kitle indeksi (VKİ) $> 40 \text{ kg/m}^2$ olan NAFLD hastalarında ve VKİ $> 35 \text{ kg/m}^2$ olan NASH hastalarında bariatrik cerrahi bir tedavi seçeneğidir (75). Bariatrik cerrahiden bir yıl sonra karaciğer biyopsisi yapılan 109 NASH hastasının alındığı bir çalışmada, hastaların %85' inde NASH bulgularının düzeldiği ve %33' ünde fibroziste düzelme olduğu izlenmiştir (76).

Karaciğer Nakli

NASH sirozu karaciğer nakli için ikinci en yaygın endikasyondur. Komorbid durumlar transplantasyon için uygunluğunu sınırlamaktadır. Morbid obezite (obezite ile ilişkili komorbiditeler olmaksızın VKİ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ veya obezite ile ilişkili komorbiditelerle ilişkili VKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) genellikle karaciğer nakli için göreceli bir kontrendikasyon olarak kabul edilir. NASH sirozu nedeni ile yapılan nakillerde ilk 30 günde mortalite oranlar daha yüksek olmasına rağmen, 1 ila 3 yıllık mortalite oranları diğer nakil endikasyonlarına benzerdir (77).

Nakilden 5 yıl sonra hastaların çoğunda steatoz tekrarlar, ancak sadece %5' inde bu süreçte siroz geliştirdiği bildirilmiştir (78).

KAYNAKLAR

1. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372–384. Doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology.* 2018;67(1):328–357. doi:10.29367
3. Hannah WN, Harrison SA. Noninvasive imaging methods to determine severity of nonalcoholic fatty liver disease and non-alkoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2016;64:2234–2243. Doi: 10.1002/hep.28699.
4. Bedossa P, Patel K. Biopsy and noninvasive methods to assess progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016;150:1811–1822.e4. Doi:10.1053/j.gastro.2016.03.008.
5. De Minicis S, Day C, Svegliati-Baroni G. From NAFLD to NASH and HCC: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Insights *Curr Pharm Des.* 2013; 19:5239–5249 Doi:10.2174/1381612811319290006
6. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alkoholic fatty liver disease and non-alkoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285. Doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84. Doi: 10.1002/hep.28431
8. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine*, 2012, 91.6: 319–327.s Doi: 10.1097/MD.0b013e3182779d49.
9. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(5):274–283. doi:10.4254/wjh.v6.i5.274
10. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67 (1):123–133. Doi:10.1002/hep.29466
11. Tran TT, Changsri C, Shackleton CR, et al. Living donor liver transplantation: histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(2):381–383. Doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03968
12. Younossi ZM, Tampi R, Priyadarshini M, et al. A. Burden of illness and economic model for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Hepatology.* 2019;69(2):564–572. Doi:10.1002/hep.30254
13. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2017;377:2063–2072. Doi:10.1056/NEJMra1503519

14. Khan R, Bril F, Cusi K, et al. Modulation of Insulin Resistance in NAFLD. *Hepatology*. 2018;Doi.org/10.1002/hep.30429
15. Caussy C, Hsu C, Lo MT, et al. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. *Hepatology*. 2018; Doi.org/10.1002/hep.29892
16. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-131. Doi:10.1053/j.gastro.2010.09.038
17. BasuRay S, Smagris E, Cohen J et al. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation *Hepatology* 2017;66(4):1111-1124. Doi: 10.1002/hep.29273.
18. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014;46(4):352–6. Doi: 10.1038/ng.2901
19. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. Doi: 10.1038/ncomms5309.
20. Abul-Husn NS, Cheng X, Li, AH, et al. Article A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease *N Engl med*.2018;378:1096-1106 Doi: 10.1056/NEJMoa1712191.
21. Beer NL, Tribble ND, McCulloch LJ, et al. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*. 2009;18:4081–8. Doi: 10.1093/hmg/ddp357
22. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, et al. Genetic variants regulating Insulin Receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59:267–73. Doi: 10.1136/gut.2009.190801
23. Chen S, Li Y, Li S, et al. A Val227Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR alpha) gene associated with non-alcoholic fatty liver disease and decreased waist circumference and waist-to-hip ratio. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1415–8. Doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05523.x
24. Szabo G, Csak T. Role of microRNAs in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci*. 2016;61:13141324. Doi: 10.1007/s10620-015-4002-4
25. Tran M, Lee SM, Shin DJ, et al. Loss of miR-141/200c ameliorates hepatic steatosis and inflammation by reprogramming multiple signaling pathways in NASH. *JCI Insight*. 2017;2. Doi: 10.1172/jci.insight.96094.
26. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies *Nat Med* 2018;24:908-92. Doi: 10.1038/s41591-018-0104-9
27. Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol* 2016;78:181-205. Doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105331
28. Ghorpade DS, Ozcan L, Zheng Z, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature* 2018;555:673-677. Doi: 10.1038/nature26138.
29. Ibrahim SH, Hirsova P, Gores GJ. Non-alcoholic steatohepatitis pathogenesis: sublethal hepatocyte injury as a driver of liver inflammation. *Gut* 2018;67:963-972. Doi: 10.1136/gutjnl-2017-315691
30. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications*. *Hepatol Commun* 2020;4:478–492. Doi:10.1002/hep4.1479
31. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008;28:360-369. Doi: 10.1055/s-0028-1091980.
32. Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, et al. A role for miR-296 in the regulation of lipoapoptosis by targeting PUMA. *J Lipid Res* 2011;52:1517-1525 . Doi: 10.1194/jlr.M014654
33. Cazanave SC, Elmi NA, Akazawa Y, et al. CHOP and AP-1 cooperatively mediate PUMA expression during lipoapoptosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:236- 243. Doi: 10.1152/ajpgi.00091.2010.
34. Kakazu E, Mauer AS, Yin M, et al. Hepatocytes release ceramide-enriched pro-inflammatory extracellular vesicles in an IRE1 alpha-dependent manner. *J Lipid Res* 2016;57:233-245. Doi: 10.1194/jlr.M063412
35. Boaru SG, Borkham-Kamphorst E, Tihaa L, et al. Expression analysis of inflammasomes in experimental models of inflammatory and fibrotic liver disease. *J Inflammation (Lond)* 2012;9:49. Doi: 10.1186/1476-9255-9-49
36. Mridha AR, Wree A, Robertson AB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol* 2017;66:1037-1046. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.022.
37. Rahman K, Desai C, Iyer SS, et al. Loss of junctional adhesion molecule A promotes severe steatohepatitis in mice on a diet high in saturated fat, fructose, and cholesterol. *Gastroenterology*. 2016;151:733–746 e712. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.022
38. Jia L, Vianna CR, Fukuda M, et al. Hepatocyte Toll-like receptor 4 regulates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Commun*. 2014;5:3878. Doi: 10.1038/ncomms4878.
39. Pan J, Ou Z, Cai C, et al. Fatty acid activates NLRP3 inflammasomes in mouse Kupffer cells through mitochondrial DNA release. *Cell Immunol* 2018;332:111-120. Doi: 10.1016/j.cellimm.2018.08.006
40. Garcia-Martinez I, Santoro N, Chen Y, et al. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis

- by activation of TLR9. *J Clin Invest* 2016;126:859-864. Doi: 10.1172/JCI83885
41. Vespasiani-Gentilucci U, Carotti S, Perrone G, et al. Hepatic toll-like receptor 4 expression is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with NAFLD. *Liver Int* 2015;35:569-581 Doi:10.1111/liv.12531
 42. Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, et al. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1 β in mice. *Gastroenterology*. 2010;139.1:323-334. e327 Doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.052
 43. Yu Y, Liu Y, An W, et al. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2019;129:546-555. Doi: 10.1172/JCI121842.
 44. Chen J, Liang B, Bian D, et al. Knockout of neutrophil elastase protects against western diet induced nonalcoholic steatohepatitis in mice by regulating hepatic ceramides metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;518:691-697. Doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.111.
 45. Kremer M, Hines IN, Milton RJ, et al. Favored T helper1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology* 2006;44:216-227. Doi: 10.1002/hep.21221.
 46. Zhou D, Fan JG. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015;74:227-234. Doi: 10.1017/S0029665114001700.
 47. Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol* 2004;12:562-8. Doi: 10.1016/j.tim.2004.10.008.
 48. Rivera CA, Adegboyega P, Rooijen NV, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007;47:571-9. Doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.019.
 49. Mao JW, Tang HY, Zhao T, et al. Intestinal mucosal barrier dysfunction participates in the progress of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:3648-3658
 50. Zhou D, Pan Q, Shen F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep* 2017; 7: 1529, Doi: 10.1038/s41598-017-01751-y
 51. Elamin E, Masclee A, Troost F, et al. Cytotoxicity and metabolic stress induced by acetaldehyde in human intestinal LS174Tgoblet-like cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G286-94. Doi: 10.1152/ajpgi.00103.2014.
 52. Waite KA, Cabilio NR, Vance DE. Choline deficiency-induced liver damage is reversible in *Pemt*(-/-) mice. *J Nutr*. 2002;132:68-71. Doi: 10.1093/jn/132.1.68.
 53. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28:159-165. Doi: 10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b.
 54. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*. Jan; 2009 49(1):80-86. Doi: 10.1002/hep.22575
 55. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. Jan; 2010 51(1):121-129. Doi:10.1002/hep.23276
 56. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. Aug; 2015 149(2):367-378 e365. quiz e314-365. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
 57. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):3000-4 Doi: 10.1001/jama.289.22.3000
 58. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944-51. Doi: 10.1016/j.jhep.2011.08.018.
 59. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med*. 362, 1675-1685 (2010). Doi: 10.1056/NEJMoa0907929
 60. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-315. Doi: 10.7326/M15-1774
 61. Cariou B, Hanf R, Porcheron SL, et al. Dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care* 36, 2923-2930 (2013). Doi:10.2337/dc12-2012
 62. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. Sep 19.2016. Doi:10.1136/gutjnl-2016-312431
 63. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Intern Med J* 37: 229-35, 2007. Doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01295.x.
 64. Clarke M, Burnett J, Croft K. Vitamin E in human health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:417-50. Doi:10.1080/10408360802118625
 65. Zein CO, Lopez R, Fu X, et al. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology*. 2012;56(4):1291-9. Doi: 10.1002/hep.25778
 66. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 39: 770-778, 2004. Doi:10.1002/hep.20092

67. Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS, et al. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun; 2009 94(6):1843–1852 Doi: 10.1210/jc.2008-1296
68. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679–90. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
69. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *Journal of hepatology*. Sep; 2015 63(3):705–712 Doi:10.1016/j.jhep.2015.05.006.
70. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009;51:548–56. Doi:10.1016/j.jhep.2009.05.017
71. Safadi, R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2014. 12, 2085–91.e1. Doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.038
72. Porez G, Prawitt J, Gross B, Staels B. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *Journal of lipid research*. Sep; 2012 53(9):1723–1737 Doi: 10.1194/jlr.R024794
73. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. Mar 14; 2015 385(9972):956–965. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
74. Liu X, Lazenby AJ, Clements RH, et al. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2007;17:486–92. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.017
75. Hannah WN Jr, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20:339–350. Doi:10.1016/j.cld.2015.10.008.
76. Lassailly G, Caiazzo R, Buob B, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:379–88. Doi:10.1053/j.gastro.2015.04.014
77. Thuluvath PJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in cryptogenic cirrhosis: outcome comparisons between NASH, alcoholic, and AIH cirrhosis. *Transplantation* 2018;102:656–63 Doi: 10.1097/TP.0000000000002030.
78. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintman GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010;16:431–9. Doi: 10.1002/lt.22004.

BÖLÜM 38

OTOİMMÜN HEPATİT TANI VE TEDAVİSİ

Yavuz ÇAĞIR¹

GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH), otoantikör pozitifliği ve immün mekanizmalarla ortaya çıkan, transaminaz ve gamaglobulin yüksekliği ile seyreden, portal plazma hücre infiltrasyonu ve interfaz hepatit ile karakterize, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik progresif karaciğer hastalığıdır. Semptomsuz transaminaz yüksekliğinden, akut hepatit, fulminan hepatit ve karaciğer yetmezliğine kadar farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Görece olarak nadir görülen inflamatuvar bir hastalıktır (1). Portal ven aracılığı ile fazlaca miktarda antijenik yüke maruz kalan karaciğer, bu uyarılara karşı immün yanıt oluşturmaz. OİH karaciğerin bu immüntoleransının bozulması ile ilişkili bir durumdur. OİH, hepatositlerin immün aracılı hasarı ile oluşmaktadır (2). Hastalık ilk olarak 1950'de Waldenström tarafından tanımlanmıştır. Sırasıyla lupoid hepatit, kronik aktif hepatit, plazma hücreli hepatit gibi terimlerle anılmış. 1965 yılında otoantikörlerle ilişkisi ortaya çıkmasıyla, günümüzdeki aynı terimle 'Otoimmün hepatit' adıyla anılmaya başlanmıştır (3,4).

EPİDEMİYOLOJİ

OİH herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak genelde 4-5. dekadlarda tanı konulmaktadır. Hastalık 10-25 ve 40-60 yaşları arasında iki insidans piki yapmaktadır. Kadın ve erkek görülme oranı 3.6/1 olarak tespit edilmiştir [5]. ABD'de ve Avrupa'da hastalık prevalansı 11-25/100.000 civarında olup, Asya bölgesinde (Yeni Zelanda (prevalans 24/100.000) hariç) Japonya ve Çin verileri bu bölgelerle karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeylerde görünmektedir (6). Hastalığın Avrupa'da yıllık insidansı 0.9-2/100000 civarındadır (7).

ETYOPATOGENEZ

OİH'in kesin bir nedeni ortaya konamamıştır. Ancak genetik eğilimi olan kişilerde immün tolerans mekanizmasındaki bozukluklar ve çevresel faktörlerin etkisiyle hastalığın oluştuğu düşünülmektedir (8). OİH'e genetik olarak yatkın bireylerde tetikleyici çevresel faktörlere maruziyetle karaciğerin kendi antijenlerini hedef alan bir immün cevabın, karaciğer hasarını başlattığı düşünülmektedir. Otoimmün süreç ve genler arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Ancak

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, yvzcgr@hotmail.com

lerin %5.9' si, Avrupa'da ise %2.6 'sı OİH nedeniyle yapılmaktadır (43). OİH nedeniyle yapılan nakillerde 5 yıllık sağkalım %75' in üzerindedir. Nakil sonrası rekürren ve de novo OİH tabloları görülebilmektedir (44). OİH'te tedavinin temelini erken tanı ve yeterli immünsüpresif tedavi ile karaciğer naklinden mümkün olduğu kadar kaçınmak oluşturmaktadır (5).

PROGNOZ

OİH'li hastaların önemli kısmı tanı sırasında siroz olmasına veya tedavi esnasında siroz geliştirebilir olmasına rağmen prognozları iyi seyretmektedir. Tedavinin hedefi ilaçlara gerek kalmadan sürekli remisyon sağlanmasıdır. Ancak hastaların %10-40'ında remisyon sağlanabilir. Hastaların %30' unda tanı anında siroz vardır. %30-50' sinde ise tedavi sürecinde siroz gelişir (45). OİH'li hastalarda siroz da mevcutsa hepatoselüler karsinom için yüksek risk altındadırlar. OİH'e bağlı gelişen akut karaciğer yetmezliğinde, dekompanze sirozlu hastalarda, hepatosellüler karsinomlu hastalarda karaciğer nakline ihtiyaç olabilir. Tüm OİH'li hastaların %10-20' sinde nakil ihtiyacı olacaktır (46). Semptomatik hastalarda erken tedavi ile 5 yıllık sağkalım oranı %50' dir. Tedavi alan hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %90' dır (47). Sirozu olan tedavi edilen hastaların 10 yıllık sağkalım oranı, sirozu olmayan hastalardaki sağkalım oranlarına benzerdir (48,49).

KAYNAKLAR

1. Tanaka, A., *Autoimmune Hepatitis: 2019 Update*. Gut Liver, 2020. **14**(4): p. 430-438.
2. Amiot, L., N. Vu, and M. Samson, *Biology of the immunomodulatory molecule HLA-G in human liver diseases*. J Hepatol, 2015. **62**(6): p. 1430-7.
3. Waldenstrom, J., *[Liver, blood proteins and nutritive protein]*. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr, 1953. **9**: p. 113-9.
4. Mackay, I.R., S. Weiden, and J. Hasker, *Autoimmune hepatitis*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **124**(2): p. 767-80.
5. Manns, M.P., A.W. Lohse, and D. Vergani, *Autoimmune hepatitis--Update 2015*. J Hepatol, 2015. **62**(1 Suppl): p. S100-11.
6. Yang, F., et al., *Autoimmune hepatitis: East meets west*. J Gastroenterol Hepatol, 2015. **30**(8): p. 1230-6.
7. Autoimmune Hepatitis, A., Catherine D. Linzay ; Bashar Sharma ; Sudha Pandit . NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2020 Jan.
8. Makol, A., K.D. Watt, and V.R. Chowdhary, *Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment*. Hepat Res Treat, 2011. **2011**: p. 390916.
9. Donaldson, P.T., *Genetics of autoimmune and viral liver diseases; understanding the issues*. J Hepatol, 2004. **41**(2): p. 327-32.
10. Floreani, A., et al., *Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis*. J Autoimmun, 2018. **95**: p. 133-143.
11. Krawitt, E.L., *Autoimmune hepatitis*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 54-66.
12. Liberal, R., et al., *Autoimmune hepatitis: a comprehensive review*. J Autoimmun, 2013. **41**: p. 126-39.
13. Zachou, K., et al., *Review article: autoimmune hepatitis -- current management and challenges*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(8): p. 887-913.
14. Francque, S., et al., *Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis*. Hepat Med, 2012. **4**: p. 1-10.
15. Wang, Q., et al., *The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review*. J Autoimmun, 2016. **66**: p. 98-107.
16. Heneghan MA (2018). Clinical manifestations and diagnosis of autoimmune hepatitis. In: S. Chopra (Ed), U.R.f.h.w.u.c.h.
17. Czaja, A.J., *Review article: permanent drug withdrawal is desirable and achievable for autoimmune hepatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **39**(10): p. 1043-58.
18. Al-Chalabi, T., et al., *Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(12): p. 1389-95; quiz 1287.
19. Gurung, A., et al., *Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal*. Hum Pathol, 2018. **82**: p. 51-60.
20. Efe, C., et al., *Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis*. Dig Dis Sci, 2014. **59**(12): p. 3035-42.
21. Manns, M.P., et al., *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 2193-213.
22. Heneghan, M.A., et al., *Autoimmune hepatitis*. Lancet, 2013. **382**(9902): p. 1433-44.
23. Boberg KM, F.O., Haaland T, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients 68 and a.t.a.s.f.t.d.o.a.h.-d.h.p.O.F. 1996/06/01].
24. Björnsson, E., et al., *Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(1): p. 57-63.
25. Czaja, A.J. and M.P. Manns, *Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis*. Gastroenterology, 2010. **139**(1): p. 58-72.e4.

26. Hennes, E.M., et al., *Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2008. **48**(1): p. 169-76.
27. Gatselis, N.K., et al., *Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score?* Dig Liver Dis, 2010. **42**(11): p. 807-12.
28. Hofer, H., et al., *Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation*. J Clin Pathol, 2006. **59**(3): p. 246-9.
29. Tiniakos, D.G., J.G. Brain, and Y.A. Bury, *Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis*. Dig Dis, 2015. **33 Suppl 2**: p. 53-64.
30. Wiegard, C., C. Schramm, and A.W. Lohse, *Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future*. Semin Liver Dis, 2009. **29**(3): p. 254-61.
31. Gleeson, D. and M.A. Heneghan, *British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis*. Gut, 2011. **60**(12): p. 1611-29.
32. Pape, S., et al., *Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. **17**(10): p. 2068-2075.e2.
33. Czaja, A.J., *Current and prospective pharmacotherapy for autoimmune hepatitis*. Expert Opin Pharmacother, 2014. **15**(12): p. 1715-36.
34. Peiseler, M., et al., *Efficacy and Limitations of Budesonide as a Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. **16**(2): p. 260-267.e1.
35. Manns, M.P., et al., *Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis*. Gastroenterology, 2010. **139**(4): p. 1198-206.
36. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol, 2015. **63**(4): p. 971-1004.
37. Efe, C., et al., *Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(12): p. 1950-1956.e1.
38. Dyson, J.K., et al., *Review article: unanswered clinical and research questions in autoimmune hepatitis-conclusions of the International Autoimmune Hepatitis Group Research Workshop*. Aliment Pharmacol Ther, 2019. **49**(5): p. 528-536.
39. Czaja, A.J., *Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions*. Gut Liver, 2016. **10**(2): p. 177-203.
40. Czaja, A.J., A.M. Wolf, and A.H. Baggenstoss, *Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features*. Gastroenterology, 1981. **80**(4): p. 687-92.
41. Czaja, A.J., K.V. Menon, and H.A. Carpenter, *Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis*. Hepatology, 2002. **35**(4): p. 890-7.
42. Czaja, A.J., *Drug choices in autoimmune hepatitis: part B--Nonsteroids*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012. **6**(5): p. 617-35.
43. Milkiewicz, P., et al., *Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation*. Transplantation, 1999. **68**(2): p. 253-6.
44. Tanaka T, S.Y., Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. Intractable Rare Dis Res 2015;4(1):33-8. doi: 10.5582/iridr.2014.01034 [published Online First: 2015/02/13].
45. Mistilis, S.P., A.P. Skyring, and C.R. Blackburn, *Natural history of active chronic hepatitis. I. Clinical features, course, diagnostic criteria, morbidity, mortality and survival*. Australas Ann Med, 1968. **17**(3): p. 214-23.
46. Feld, J.J. and E.J. Heathcote, *Epidemiology of autoimmune liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2003. **18**(10): p. 1118-28.
47. Wong, G.W., et al., *Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes*. Liver Int, 2017. **37**(3): p. 449-457.
48. Teufel, A., et al., *Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis*. J Clin Gastroenterol, 2010. **44**(3): p. 208-13.
49. van den Brand, F.F., et al., *Increased Mortality Among Patients With vs Without Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. **17**(5): p. 940-947.e2.
50. Webb, G.J., et al., *Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis*. Annu Rev Pathol, 2018. **13**: p. 247-292.
51. Michael A Haneghan M. Autoimmune hepatitis: Clinical manifestations and diagnosis. In: Sanjiv Chopra M, M., editor. Up to date. Walters Cluver 2017.
52. Selvarajah V, M.-L.A., Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. Aliment Pharmacol Ther 2012;36(8):691-707. doi: 10.1111/apt.12042 [published Online First: 2012/09/15].

BÖLÜM 39

PRİMER BİLİYER KOLANJİT, SEKONDER BİLİYER SİROZ, PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT, SEKONDER SKLEROZAN KOLANJİT

Çağdaş ERDOĞAN¹
Mehmet KÖROĞLU²

PRİMER BİLİYER KOLANJİT

Giriş

Primer Biliyer Kolanjit (PBC) otoimmün bir karaciğer hastalığı olup genellikle orta yaşlı kadınları etkilemektedir. ABD'deki yetişkin popülasyonda en yaygın görülen kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. PBC; kolestaz, kolestaz komplikasyonları, siroz ve portal hipertansiyon ile ilişkili semptomlara yol açan ilerleyici intrahepatik safra kanalı yıkımı ile karakterizedir.

2015 yılında, primer biliyer siroz isimlendirilmesi primer biliyer kolanjit lehine değişmiştir, çünkü etkilenen kişilerin çoğunda “siroz” yoktur (1). Yorgunluk ve kaşıntı, PBC'nin en sık görülen semptomlarıdır; bununla birlikte, hastalığın tesa-düfen keşfedilen artmış serum karaciğer enzimi seviyelerine dayanarak kolestatik bir düzende teşhis edilmesi durumunda hastaların yarısı asemptomatiktir. Serumda yüksek bir alkalen fosfataz seviyesi ve AMA varlığı, hastalığın oldukça karakteristik özelliğidir. UDCA (Ursodeoksikolik asit), LT (Liver Transplantation/karaciğer nakli) içermeyen sağkalımı arttırdığı gösterilen tek ilaçtır. Obetolik asit (OBA), UDCA'yı tolere ede-

meyen veya UDCA'ya yeterli biyokimyasal yanıtı olmayan hastalar için onaylanmıştır. OBA'nın karaciğer biyokimyasal test düzeylerini ve uzun vadeli sağkalımı öngören belirteçleri iyileştirdiği gösterilmiş olmasına rağmen, LT'siz sağkalım üzerindeki gerçek etkisi bilinmemektedir. UDCA sonrası dönemde LT, bir kurtarma terapisi olarak daha az yaygınlaşmaktadır, ancak son dönem PBC'si olan hastalar için yaşamı uzatan bir alternatif sunmaya devam etmektedir. Osteopenik kemik hastalığı, yağda çözünen vitamin eksikliği, hiperkolesterolemi ve steatore gibi kronik kolestatik komplikasyonları tedavi edilmelidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünyanın dört bir yanından gelen tanımlayıcı çalışmalar, PBC'nin nadir bir hastalık olduğunu doğrulamaktadır. Çok sayıda Avrupa ülkesi, Kuzey Amerika, Avustralya, İsrail, Hindistan ve Japonya'da insidans ve prevalans bildirilmiştir. Yıllık insidans oranları milyonda 0.7-49 vaka arasında değişirken, prevalans milyonda 6.7-402 vaka arasında değişmekte olup, Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde daha yüksek yaygınlık oranları görülmüştür (2).

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, cagdas_erdogan@hotmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mehmedkoroglu@gmail.com

togenezinde antijenin yol açtığı immün yanıtın B hücrelerini uyarak IgG4 sentezine, T hücrelerini uyarak ise profibrotik sitokin salınımına yol açtığı düşünülmektedir (243). Yapılan bir çalışmada endüstriyel gazlara ve solventlere uzun süreli maruz kalımın IgG4 ilişkili sklerozan kolanjiti tetikleyen immün yanıtta rolü olabileceği öne sürülmüştür (244).

IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit hastaları çoğunlukla 60 yaş üzeri ve çoğunlukla erkektir. Pankreas tutulumunun veya sialadenitin eşlik etmesi görülmekle birlikte inflamatuvar bağırsak hastalığı birlikteliği gösterilmemiştir. Hastalık prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte nadir görülen bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit primer sklerozan kolanjit veya kolanjiokarsinom ile kolaylıkla karışabilir [245]. O nedenle PSC veya kolanjiokarsinom tanısı koyulurken IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit olasılığı akıldan tutulmalıdır. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunmayan ileri yaşlı erkek hastalarda yeni tanı PSC düşünülüyorsa dikkatli değerlendirme önem arz etmektedir. PSC hastalarının %10'unda artmış serum IgG4 seviyelerine rastlanabilse de çoğunlukla bu hastalarda IgG4 normal saptanır. Hastalarda üst limitin 4 katı kadar yüksek serum IgG4 seviyeleri saptanması IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit tanısı açısından %100 spesifik olarak görülmektedir (246). Buna karşın IgG4 ilişkili kolanjitlerin %30'unda serum IgG4 seviyeleri normal saptanmaktadır. Major papilla veya safra yolu biyopsisinde her büyük büyütme alanında 20'den fazla IgG4 pozitif lenfosit sayılması tanısız olarak anlamlıdır (247, 248).

IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit tedavisinde steroid tedavisi tercih edilmekte olup hastaların %95' den fazlası tedaviye yanıt vermektedir (245). Ancak nüks sık karşılaşılan bir durum olup azatiopürin veya başka immünsupresanlarla uzun süre idame tedavisi gerektirmektedir. Bu hastalarda siroz veya kolanjiokarsinom gelişimi nadir olup uzun dönem prognozu çok iyidir.

KAYNAKLAR

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology* 2015;62:1620–2.
2. Lazaridis KN, Talwalkar JA: Clinical epidemiology of primary biliary cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J Clin Gastroenterol* 41:494–500, 2007.
3. Kim WR, et al: Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 119:1631–1636, 2000.
4. Danielsson A, et al: Epidemiology of primary biliary cirrhosis in a defined rural population in the northern part of Sweden. *Hepatology* 11:458–464, 1990.
5. Prince MI, James OF: The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 7:795–819, 2003.
6. Rimmel T, et al: Primary biliary cirrhosis in Estonia. With special reference to incidence, prevalence, clinical features, and outcome. *Scand J Gastroenterol* 30:367–371, 1995.
7. Koulentaki M, et al: Geoepidemiology and space-time analysis of primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. *Liver Int* 34:200–207, 2014.
8. Jones DE, et al: Familial primary biliary cirrhosis reassessed: a geographically-based population study. *J Hepatol* 80:402–407, 1999.
9. Selmi C, et al: Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 127:485–492, 2004.
10. Prince MI, et al: Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. *Gut* 59:508–512, 2010.
11. Allina J, et al: T cell targeting and phagocytosis of apoptotic biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 27:232–241, 2006.
12. Leung PS, et al: Immunization with a xenobiotic 6-bromohexanoate bovine serum albumin conjugate induces antimitochondrial antibodies. *J Immunol* 170:5326–5332, 2003.
13. Ambrosini YM, et al: The multi-hit hypothesis of primary biliary cirrhosis: polyinosinic-polycytidylic acid (poly I : C) and murine autoimmune cholangitis. *Clin Exp Immunol* 166:110–120, 2011.
14. Selmi C, et al: Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology. *Semin Liver Dis* 25:265–280, 2005.
15. Invernizzi P, et al: Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls. *Hepatology* 48:1906–1912, 2008.
16. Invernizzi P, et al: Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis. *Genes Immun* 13:461–468, 2012.
17. Umemura T, et al: Human leukocyte antigen class II molecules confer both susceptibility and progression in

- Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 55:506–511, 2012.
18. Kumagi T, Onji M: Presentation and diagnosis of primary biliary cirrhosis in the 21st century. *Clin Liver Dis* 12:243–259, vii, 2008.
 19. Jones DE, et al: Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. *Gut* 55:536–541, 2006.
 20. Newton JL, et al: Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 44:91–98, 2006.
 21. Cauch-Dudek K, et al: Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 43:705–710, 1998.
 22. Witt-Sullivan H, et al: The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. *Hepatology* 12:98–105, 1990.
 23. Goldblatt J, et al: The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 122:1235–1241, 2002..
 24. Huet PM, et al: Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 95:760–767, 2000.
 25. Stanca CM, et al: Evaluation of fatigue in U.S. patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 100:1104–1109, 2005.
 26. Newton JL, et al: Population prevalence and symptom associations of autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45:1496–1505, 2007.
 27. Bergasa NV: Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis* 12:385–406, 2008.
 28. McNeil B, et al: Peripheral mechanisms of itch. *Neurosci Bull* 28:100–110, 2012.
 29. Kremer AE, et al: Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 139:1008–1018, 2010.
 30. Suzuki A, et al: Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:259–264, 2007.
 31. Cavazza A, et al: Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. *Hepatology* 50:1162–1168, 2009.
 32. Deutsch M, et al: Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:5–9, 2008.
 33. Trivedi PJ, et al: Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 65:321–329, 2016.
 34. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al: Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291–308.
 35. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL: Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011;377:1600–9.
 36. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al: Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:152–63.
 37. Khan FM, Komarla AR, Mendoza PG, et al: Keratin 19 demonstration of canal of Hering loss in primary biliary cirrhosis: “minimal change PBC”? *Hepatology* 2013;57:700–7.
 38. Kovac JD, Jesic R, Stanisavljevic D, et al: Integrative role of MRI in the evaluation of primary biliary cirrhosis. *Eur Radiol* 2012;22:688–94.
 39. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al: Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198–208.
 40. Floreani A, Cazzagon N, Martinez D, et al: Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011;43:887–92.
 41. Prince M, Chetwynd A, Craig J, et al: Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865–70.
 42. Ali AH, Sinakos E, Silveira MG, et al: Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:e66–71.
 43. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al: Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147:1338–49.
 44. Liu B, Shi XH, Zhang FC, et al: Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2008;28:233–9.
 45. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U: Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:283–307.
 46. Corpechot C, Carrat F, Poupon R, et al: Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. *Gastroenterology* 2002;122:652–8.
 47. Pares A, Caballeria J, Rodes J: Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715–20.
 48. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, et al: Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016;65:321–9.
 49. Lindor KD: Farnesoid X receptor agonists for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:285–8.
 50. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al: A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631–43.
 51. Grigorian AY, Mardini HE, Corpechot C, et al: Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:296–306.
 52. Yin Q, Li J, Xia Y, Zhang R: Systematic review and meta-analysis: bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis [Erratum]. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5947.

53. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:283–93.
54. Reig A, Sese P, Pares A. Effects of bezafibrate on outcome and pruritus in primary biliary cholangitis with suboptimal ursodeoxycholic acid response. *Am J Gastroenterol* 2018;113:49–55.
55. Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, et al. A pilot, doubleblind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989;10:420–9.
56. Gong Y, Gluud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1876–85.
57. Wariaghli G, Allali F, El Maghraoui A, Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1397–401.
58. Menon K, Angulo P, Weston S, et al. Bone disease in patients with primary biliary cirrhosis: independent predictors and rate of progression. *J Hepatol* 2001;35:316–23.
59. Guanabens N, Cerda D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:2348–56.
60. Treeprasertsuk S, Silveira MG, Petz JL, Lindor KD. Parenteral bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther* 2011;18:375–81.
61. Abu Rajab M, Kaplan MM. Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe? *Dig Dis Sci* 2010;55:2086–8.
62. Kuiper EM, van Erpecum KJ, Beuers U, et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:1334–40.
63. Terg R, Coronel E, Sorda J, et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002;37:717–22.
64. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666–74.
65. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, et al. Long-term outcome of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transpl Int* 2012;25:7–12.
66. Bosch A, Dumortier J, Maucourt-Boulch D, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449–58.
67. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:720–6.
68. Yoh Zen, Yasuni Nakanuma, in *Macswen's Pathology of the Liver* (Seventh Edition), 2018
69. Hermann RE. A plea for a safer technique of cholecystectomy. *Surgery* 1976;79:609–11.
70. Kune GA. Bile duct injury during cholecystectomy: causes, prevention and surgical repair in 1979. *Aust N Z J Surg* 1979;49:35–40.
71. Digby K. Common duct stones of liver origin. *Br J Surg* 1930;17:578.
72. Hwang J, Yoon Y, Kim Y, et al. Risk factors for recurrent cholangitis after initial hepatolithiasis treatment. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:364–7.
73. Cystic Fibrosis: Liver Disease, D. Westaby Chelsea and Westminster Hospital, and Imperial College Medical School, London, UK
74. Common Bile Duct Ligation as Model for Secondary Biliary Cirrhosis Sanne Van Campenhout 1, Hans Van Vlierberghe 1, Lindsey Devisscher PMID: 31016658 DOI: 10.1007/978-1-4939-9420-5_15
75. Hepatic Cirrhosis Secondary to Obstruction of the Biliary System, B. A. Scobie, W. H. Summerskill, PMID: 14258249 DOI: 10.1007/BF02236664
76. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870–7.
77. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161–70.
78. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:11–17.
79. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004;126:1929–30.
80. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, et al. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1042–9.
81. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99–103.
82. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* 2010;52:571–7.
83. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045–55.
84. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107–14.

85. Boberg KM, Rocca G, Egeland T, et al. Time-dependent Cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2002;35:652–7.
86. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:688–94.
87. Nyblom H, Nordlinder H, Olsson R. High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2007;27:694–9.
88. Mulder AH, Horst G, Haagsma EB, et al. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1993;17:411–7.
89. Terjung B, Spengler U. Role of auto-antibodies for the diagnosis of chronic cholestatic liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28:115–34.
90. Lo SK, Fleming KA, Chapman RW. A 2-year follow-up study of anti-neutrophil antibody in primary sclerosing cholangitis: relationship to clinical activity, liver biochemistry and ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol* 1994;21:974–8.
91. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One* 2014;9:e112877.
92. Rupp C, Rössler A, Halibasic E, et al. Reduction in alkaline phosphatase is associated with longer survival in primary sclerosing cholangitis, independent of dominant stenosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(11-12):1292–301.
93. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:841–6.
94. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, et al. Improvement of serum alkaline phosphatase to. *J Hepatol* 2013;58:329–34.
95. Lüth S, Kanzler S, Frenzel C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:75–80.
96. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. A case of coexisting primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a new overlap of autoimmune liver diseases. *Dig Dis Sci* 2001;46:20.
97. Kingham JG, Abbasi A. Co-existence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a rare overlap syndrome put in perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1077–80.
98. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2070–5.
99. Björnsson E, Chari S, Silveira M, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011;18:198–205.
100. Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:344–50.
101. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016;151:660–9.
102. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–85.
103. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:1364–9.
104. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 2002;51:562–6.
105. Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731–5.
106. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975–80.
107. Fevery J, Van Steenberghe W, Van Pelt J, et al. Patients with large-duct primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease have a better outcome than those with ulcerative colitis, or without IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:612–20.
108. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1997;25:1049–53.
109. Cullen SN, Rust C, Fleming K, et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008;48:792–800.
110. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900–7.
111. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1558–62.
112. Charatcharoenwitthaya P, Angulo P, Enders FB, et al. Impact of inflammatory bowel disease and ursodeoxycholic acid therapy on small-duct primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;47:133–42.
113. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889–93.
114. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89–95.

115. Hansen JD, Kumar S, Lo WK, et al. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013;58:3079–87.
116. Singh S, Khanna S, Pardi DS, et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1631–8.
117. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808–14.
118. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:052–61.
119. Goode EC, Rushbrook SM. A review of the medical treatment of primary sclerosing cholangitis in the 21st century. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:68–85.
120. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1516–22.
121. Boberg KM, Egeland T, Schrumpf E. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:991–5.
122. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
123. Zein CO, Lindor KD, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;39:204–10.
124. Treeprasertsuk S, Kowdley KV, Luketic VA, et al. The predictors of the presence of varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:1302–10.
125. von Seth E, Arnelo U, Enochsson L, et al. Primary sclerosing cholangitis increases the risk for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Int* 2015;35:254–62.
126. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2014;81:410–9.
127. Allison MC, Sandoe JA, Tighe R, et al. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009;58:869–80.
128. Collen MJ, Hanan MR, Maher JA, et al. Modification of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) septic complications by the addition of an antibiotic to the contrast media. Randomized controlled investigation. *Am J Gastroenterol* 1980;74:493–6.
129. Björnsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, et al. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502–8.
130. Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36:151–6.
131. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1051–8.
132. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:783–9.
133. Kubicka S, Kühnel F, Flemming P, et al. K-ras mutations in the bile of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2001;48:403–8.
134. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, van Milligen de Wit AW, et al. Value of brush cytology for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1999;31:305–9.
135. Moreno Luna LE, Gores GJ. Advances in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl* 2006;12(11 Suppl 2):S15–S19.
136. Bangarulingam SY, Björnsson E, Enders F, et al. Long-term outcomes of positive fluorescence in situ hybridization tests in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:174–80.
137. Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000;51:383–90.
138. Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc* 2005;62:374–82.
139. Tischendorf JJ, Krüger M, Trautwein C, et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2006;38:665–9.
140. Itoi T, Osanai M, Igarashi Y, et al. Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:934–8.
141. Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:209–13.
142. Löhr JM, Lönnebro R, Stigliano S, et al. Outcome of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a single-center prospective study in 45 patients. *United European Gastroenterol J* 2015;3:551–60.
143. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418–23.

144. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, et al. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53:308–12.
145. van den Hazel SJ, Wolhagen EH, van Buuren HR, et al. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch PSC Study Group. *Endoscopy* 2000;32:779–82.
146. van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997;46:344–7.
147. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1059–66.
148. Gotthardt DN, Rudolph G, Klöters-Plachky P, et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71:527–34.
149. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. ACG Clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646–59.
150. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
151. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *Endoscopy* 2017;49:588–608.
152. van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2009;9:96.
153. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2018;155:752–9.
154. Behm B, Brock A, Clarke BW, et al. Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2009;41:547–51.
155. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW, et al. Temporary placement of covered selfexpandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;67:446–54.
156. Mahajan A, Ho H, Sauer B, et al. Temporary placement of fully covered selfexpandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:303–9.
157. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2012;44:277–98.
158. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970–9.
159. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997;225:472–81.
160. Bjoro K, Brandsaeter B, Foss A, et al. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006;26:69–79.
161. Maheshwari A, Yoo HY, Thuluvath PJ. Long-term outcome of liver transplantation in patients with PSC: a comparative analysis with PBC. *Am J Gastroenterol* 2004;99:538–42.
162. Goldberg DS, French B, Thomasson A, et al. Current trends in living donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2011;91:1148–52.
163. Brandsaeter B, Broomé U, Isoniemi H, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries: outcome after acceptance to the waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:961–9.
164. Neuberger J, Gimson A, Davies M, et al. Liver Advisory Group UK Blood and Transplant. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008;57:252–7.
165. Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. British Society of Gastroenterology. *Gut* 1999;45(Suppl 6):VI1–I22.
166. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016;22:42–52.
167. Gordon F. Recurrent primary sclerosing cholangitis: clinical diagnosis and long-term management issues. *Liver Transpl* 2006;12(11 Suppl 2):S73–S75.
168. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:138–43.
169. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl* 2008;14:181–5.
170. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1–15.
171. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl* 2009;15:330–40.
172. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver

- transplantation. *J Hepatol* 2015;63:1139–46.
173. Pandanaboyana S, Bell R, Bartlett AJ, et al. Meta-analysis of duct-to-duct versus Roux-en-Y biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transpl Int* 2015;28:485–91.
 174. Loftus EV, Aguilar HI, Sandborn WJ, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:685–90.
 175. Joshi D, Bjarnason I, Belgaumkar A, et al. The impact of inflammatory bowel disease post-liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2013;33:53–61.
 176. Olsson R, Björnsson E, Bäckman L, et al. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: a study of explanted livers. *J Hepatol* 1998;28:426–32.
 177. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, et al. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:885–9.
 178. Eade MN, Brooke BN. Portal bacteraemia in cases of ulcerative colitis submitted to colectomy. *Lancet* 1969;1:1008–9.
 179. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:59–67.
 180. Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, et al. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:35–45.
 181. Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, et al. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:711–6.
 182. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430–6.
 183. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991;100:1710–7.
 184. Campbell MS, Lichtenstein GR, Rhim AD, et al. Severity of liver disease does not predict osteopenia or low bone mineral density in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2005;25:311–6.
 185. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998;29:729–35.
 186. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180–8.
 187. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50(Suppl 1):i1–9.
 188. Jorgensen RA, Lindor KD, Sartin JS, et al. Serum lipid and fat-soluble vitamin levels in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:215–9.
 189. Björnsson E, Simren M, Olsson R, et al. Fatigue in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:961–8.
 190. van Os E, van den Broek WW, Mulder PG, et al. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2007;46:1099–103.
 191. ter Borg PC, van Os E, van den Broek WW, et al. Fluvoxamine for fatigue in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a randomised controlled trial [ISRCTN88246634]. *BMC Gastroenterol* 2004;4:13.
 192. Dyson JK, Elsharkawy AM, Lamb CA, et al. Fatigue in primary sclerosing cholangitis is associated with sympathetic over-activity and increased cardiac output. *Liver Int* 2015;35:1633–41.
 193. Cheung AC, Patel H, Meza-Cardona J, et al. Factors that influence healthrelated quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2016;61:1692–9.
 194. Gotthardt DN, Rupp C, Bruhin M, et al. Pruritus is associated with severely impaired quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1–9.
 195. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:857–70.
 196. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver Int* 2012;32:214–22.
 197. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321–7.
 198. Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:523–6.
 199. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1205–11.
 200. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;50:158–64.
 201. Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123–35.
 202. Ahrendt SA, Pitt HA, Nakeeb A, et al. Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Surg* 1999;3:357–68.
 203. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865–9.

204. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669–73.
205. Fisher A, Theise ND, Min A, et al. CA19-9 does not predict cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995;1:94–8.
206. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68:874–9.
207. Levy C, Lypm J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1734–40.
208. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998;28:700–6.
209. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, et al. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:90–7.
210. Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Jauch KW, et al. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a German survey. *Transplant Proc* 2008;40:3191–3.
211. Ghali P, Marotta PJ, Yoshida EM, et al. Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience. *Liver Transpl* 2005;11:1412–6.
212. Ali JM, Bonomo L, Brais R, et al. Outcomes and diagnostic challenges posed by incidental cholangiocarcinoma after liver transplantation. *Transplantation* 2011;91:1392–7.
213. Boberg KM, Schrumpf E. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:52–9.
214. Wu Y, Johlin FC, Rayhill SC, et al. Long-term, tumor-free survival after radiotherapy combining hepatectomy-Whipple en bloc and orthotopic liver transplantation for early-stage hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:279–86.
215. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242:146–56.
216. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88–98.
217. Leung UC, Wong PY, Roberts RH, et al. Gall bladder polyps in sclerosing cholangitis: does the 1-cm rule apply? *ANZ J Surg* 2007;77:355–7.
218. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138–42.
219. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, et al. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol* 2007;31:907–13.
220. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, et al. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997;27:512–6.
221. Zenouzi R, Weismüller TJ, Hübener P, et al. Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1733–8.
222. Broomé U, Löfberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404–8.
223. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48–54.
224. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1331–6.
225. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666–89.
226. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607.
227. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, et al. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106–17.
228. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2018;67:2338–51.
229. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2011;60:1117–21.
230. Janczewska I, Olsson R, Hultcrantz R, et al. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1996;16:326–30.
231. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, et al. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:95–100.
232. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467–74.
233. Karvonen J, Salminen P, Gronroos JM. Bile duct injuries during open and laparoscopic cholecystectomy in the laparoscopic era: alarming trends. *Surg Endosc* 2011;25:2906–10.

234. Chuang KI, Corley D, Postlethwaite DA, et al. Does increased experience with laparoscopic cholecystectomy yie
235. Sundaram V, Jones DT, Shah NH, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl* 2011;17:428–35.
236. Benhamou Y, Caumes E, Gerosa Y, et al. AIDS-related cholangiopathy. Critical analysis of a prospective series of 26 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1113–8.
237. Pol S, Romana C, Richard S, et al. Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *N Engl J Med* 1993;328:95–9.
238. Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:749.
239. Castellano G, Moreno-Sanchez D, Gutierrez J, et al. Caustic sclerosing cholangitis. Report of four cases and a cumulative review of the literature. *Hepato-Gastroenterology* 1994;41:458–70.
240. Barnett K, Malafa M. Complications of hepatic artery infusion: a review of 4580 reported cases. *Int J Gastro-intest Cancer* 2001;30:147–60.
241. Dhiman RK, Saraswat VA, Valla DC, et al. Portal cavernoma cholangiopathy: consensus statement of a working party of the Indian national association for study of the liver. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S2–14
242. Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:28–37.
243. Doorenspleet ME, Hubers LM, Culver EL, et al. Immunoglobulin G4(+) B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G 4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies. *Hepatology* 2016;64:501–7.
244. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014;60:1453–4.
245. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:920–6.
246. Oseini A, Chaiteerakij R, Shire A, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:940–8.
247. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948–55.
248. Bjornsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:389–94

BÖLÜM 40

BUDD-CHIARI SENDROMU VE VENOOKLUZİV HASTALIKTA TANI VE TEDAVİ

Fatih EREN¹

Berrin YALINBAŞ KAYA²

GİRİŞ

Hepatik venöz çıkış yolu obstrüksiyonu, obstrüksiyon seviyesine göre üç kategoriye ayrılabilir: (1) Venö-klüzif hastalık (VOH): sinüzoidler ve terminal venüller seviyesinde, (2) Budd-Chiari sendromu (BCS): hepatic venlerden inferior vena kavanın üst ucuna kadar ve (3) konjestif hepatopati (KH) olarak adlandırılan kalp seviyesindeki venöz obstrüksiyon. Bu bölümde ilk iki hastalığın tanı ve tedavi yaklaşımı anlatılmaktadır.

BUDD-CHIARI SENDROMU (BCS)

Giriş

Budd-Chiari Sendromu (BCS) hepatic venöz çıkış yolu obstrüksiyonu olup hepatic venlerin veya vena cava inferiorun (VCI) terminal kısmının tıkanıklığına bağlı oluşur. Küçük hepatic venler ile VCI un sağ atrium ile birleşim yerine kadar olan herhangi bir anatomik seviyede olabilmektedir. Trombotik veya non-trombotik nedenlere bağlı olabilir. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu ve sağ kalp yetmezliğine sekonder hepatic çıkış yolu obstrüksiyonu bu tanının dışın-

da bırakılmıştır. Hepatic venlerin trombozu gibi intraluminal lezyondan kaynaklanırsa primer BCS, benign veya malign bir tümörün, kist veya abselerin basısı / invazyonu nedeniyle olursa sekonder BCS olarak adlandırılır. Hastalık kendisini karın ağrısı, asit, hepatomegali ve portal hipertansiyona ait bulgular ile gösterir (1-3).

Epidemiyoloji

BCS nadir olarak görülen ve potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur. Toplumda genel olarak sıklığı 1/100.000' dir. Sıklığı coğrafi olarak farklılık göstermektedir (4,5). Asya ülkelerinde karaciğer hastalığının sık rastlanan bir nedeni olmakla birlikte Batı ülkelerinde daha nadir görülmektedir. Batı ülkelerinde tahmini yıllık insidans milyonda 2.5 düzeyindedir (6). İsveç'te yapılan bir çalışmada 1990-2001 yılları arasında yıllık insidans milyonda 0,8, prevalans ise milyonda 1,4 olarak saptanmıştır (7). Fransa'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada yıllık insidans milyonda 0,68, prevalans ise milyonda 4,04 olarak saptanmıştır, ortalama görülme yaşı 40,2'dir (8). İtalya'da 2002-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada erkeklerde yıllık insidans

¹ Uzm. Dr., Ordu Devlet Hastanesi, drfatiheren@hotmail.com

² Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, berrinyalinbaskaya@hotmail.com

Prognoz

Hafif şiddette VOH / SOS tedavi gerektirmez. Orta şiddette VOH / SOS'lu hastalar analjezi, diüretik ve/veya destekleyici tedaviyle genellikle iyileşir. Bununla birlikte, retrospektif çalışmalarda hafif ile orta VOH / SOS grubunda da morbidite ve mortalite riskinin hala önemli olduğu unutulmamalıdır. Asit ve hipertansiyonu olan orta veya şiddetli VOH / SOS'u olan ve multiorgan yetmezliği gelişen hastalarda %80' den yüksek ölüm oranı mevcuttur. Düzelen hastalarda geç dönem komplikasyonlar nadirdir. Çok seyrek olarak, karaciğerde portal hipertansiyon ve özafagus varislerine neden olan fibrotik değişiklikler görülebilir.

SONUÇLAR

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu olarak da bilinen hepatik veno-oklüzif hastalık, hematopoietik kök hücre naklinin önemli bir komplikasyonudur ve yüksek mortalite riski taşır. VOH / SOS'un patogenezinin anlaşılmasında ve olumsuz sonuçlarının hafifletilmesinde önemli ilerleme kaydedilmiş olsa da, terapötik ve profilaktik müdahalelere ilişkin ileriye dönük çalışmalar yapılmalıdır. Hızlı, doğru teşhis ve risk değerlendirmesi ve etkili tedavinin erken başlatılması, multiorgan yetmezliği ve VOH / SOS'a ilerlemeyi önlemek ve sonuçları ve hayatta kalmayı iyileştirmek için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Martens P, Nevens F. Budd-Chiari syndrome. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(6):489-500.
2. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1729-1764.
3. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(4):762-768.
4. Shrestha SM, Okuda K, Uchida T, et al. Endemicity and clinical picture of liver disease due to obstruction of the hepatic portion of the inferior vena cava in Nepal. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:170-9.
5. Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(19):2693-2696.
6. Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151: 167-175.
7. Rajani R, Melin T, Björnsson E, et al. Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival - an 18-year experience. *Liver Int*. 2009;29(2):253-259.
8. Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, et al. The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France. *Dig Liver Dis*. 2018;50(9):931-937.
9. Ageno W, Dentali F, Pomero F, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost*. 2017;117(4):794-800.
10. Zhang W, Qi X, Zhang X, et al. Budd-Chiari Syndrome in China: A Systematic Analysis of Epidemiological Features Based on the Chinese Literature Survey. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:738548.
11. Ki M, Choi HY, Kim KA, Kim BH, Jang ES, Jeong SH. Incidence, prevalence and complications of Budd-Chiari syndrome in South Korea: a nationwide, population-based study. *Liver Int*. 2016;36(7):1067-1073.
12. Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. 2009;50(1):195-203.
13. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th Edition. 2016. Saunders Elsevier.
14. Shetty S, Kulkarni B, Pai N, Mukundan P, Kasatkar P, Ghosh K. JAK2 mutations across a spectrum of venous thrombosis cases. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(1):82-85.
15. Qi X, Han G, Guo X, et al. Review article: the aetiology of primary Budd-Chiari syndrome - differences between the West and China. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(11-12):1152-1167.
16. Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S, et al. Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut*. 2001;48(2):264-268.
17. Espinosa G, Font J, García-Pagan JC, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(6):345-354.
18. Orloff LA, Orloff MJ. Budd-Chiari syndrome caused by Behçet's disease: treatment by side-to-side portacaval shunt. *J Am Coll Surg*. 1999;188(4):396-407.
19. Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis*. 2008;28(3):259-269.
20. Grus T, Lambert L, Grusová G, Banerjee R, Burgetová A. Budd-Chiari Syndrome. *Prague Med Rep*. 2017;118(2-3):69-80.
21. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology*. 2003;37(3):510-519.

22. Tanaka M, Wanless IR. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology*. 1998;27(2):488-496.
23. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4(1):24-32.
24. Rautou PE, Moucari R, Cazals-Hatem D, et al. Levels and initial course of serum alanine aminotransferase can predict outcome of patients with Budd-Chiari syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1230-1235.
25. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood*. 2008;111(10):4922-4929.
26. Ren W, Qi X, Yang Z, Han G, Fan D. Prevalence and risk factors of hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(7):830-841.
27. Chaubal N, Dighe M, Hanchate V, Thakkar H, Deshmukh H, Rathod K. Sonography in Budd-Chiari syndrome. *J Ultrasound Med*. 2006;25(3):373-379.
28. CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. Kim SY, Im K, Park SN, Kwon J, Kim JA, Lee DS. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(5):635-644.
29. Lopez RR Jr, Benner KG, Hall L, Rösch J, Pinson CW. Expandable venous stents for treatment of the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology*. 1991;100(5 Pt 1):1435-1441.
30. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology*. 2008;135(3):808-815.
31. Jean-Hugues Dalle, Sergio A. Giral. Hepatic Venous Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 22 (2016) 400e409.
32. Jason A Coppel, Paul G Richardson, Robert Soiffer. Hepatic Venous Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Feb;16(2):157-68.
33. Arvind Kumar, Richard Palek, Vaclav Liska. A Critical Analysis of Experimental Animal Models of Sinusoidal Obstruction Syndrome. *J Clin Exp Hepatol*. May-Jun 2019;9(3):345-353.
34. Joanna Rupa-Matysek, Lidia Gil, Ewelina Wojtasińska. Evaluation of thromboelastometry parameters as predictive markers for sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for acute leukaemia. *Oncotarget*. 2017 Aug 29; 8(35): 60001-60014.
35. Y D Park, M Yasui, T Yoshimoto et al. Changes in hemostatic parameters in hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997 May;19(9):915-20.
36. M Mohty, F Malard, M Abecassis. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jul;51(7):906-12.
37. Deleve L.D., Wang X., Tsai J., Kanel G., Strasberg S., Tokes Z.A. Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in the rat is prevented by matrix metalloproteinase inhibition. *Gastroenterology*. 2003;125(3):882-890.
38. DeLeve L.D., Ito Y., Bethea N.W., McCuskey M.K., Wang X., McCuskey R.S. Embolization by sinusoidal lining cells obstructs the microcirculation in rat sinusoidal obstruction syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284(6):G1045-G1052.
39. Sherwin S Chan, Antonio Colecchia, Rafael F Duarte-Imaging. Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Jun 25;S1083-8791(20)30365-7.
40. Murad Feroz Bandali, Anirudh Mirakhur, Edward Wolfgang Lee. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol*. Mar 14, 2017; 23(10): 1735-1746.
41. Frédéric Baron, Manuel Deprez, Yves Beguin. The veno-occlusive disease of the liver. *Haematologica* 1997; 82:718-725
42. Çorbacıoğlu, S., Cesaro, S., Faraci, M et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Apr 7;379(9823):1301-9.
43. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol*. 2013;163(4):444-457
44. Jason Tay I, Alan Tinmouth, Dean Fergusson et al. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Feb;13(2):206-17.
45. Alessandro Fulgenzi and Maria Elena Ferrero. Defibrotide in the treatment of hepatic veno-occlusive disease. *Hepat Med*. 2016; 8: 105-113.
46. H Imran I, I M Tleyjeh, A Zirakzadeh et al. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepat-

- ic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis *Bone Marrow Transplant*. 2006 Apr;37(7):677-86.
47. Ferrà, C., de Sanjosé, S., Lastra, C.F et al. Pentoxifylline, ciprofloxacin and prednisone failed to prevent transplant-related toxicities in bone marrow transplant recipients and were associated with an increased incidence of infectious complications. *Bone Marrow Transplantation*, 20, 1075–1080.
 48. Ursula Haussmann , Joachim Fischer, Stefan Eber et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica*. 2006 Jun;91(6):795-800.
 49. Gluckman E, et al. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1990.
 50. Paul G Richardson , Stephan A Grupp, Antonio Pagliuca et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome with multiorgan failure . *Int J Hematol Oncol*. 2017 Nov;6(3):75-93. doi: 10.2217/ijh-2017-0015. Epub 2017 Aug 11.
 51. Daniel KL Cheuk . Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Prophylaxis and treatment controversies. *World J Transplant*. 2012 Apr 24; 2(2): 27–3
 52. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, et al. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:251–259.
 53. R Pescador , L Capuzzi, M Mantovani, Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol*. Jul-Aug 2013;59(1-2):1-10.
 54. Francesca Bonifazi , Francesco Barbato , Federico Ravaioli et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2020 Apr 3;11:489.
 55. Kasiani C Myers , Julia Lawrence, Rebecca A Marsh et al. High-dose methylprednisolone for veno-occlusive disease of the liver in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Mar;19(3):500-3.
 56. Bearman, SI , Lee, JL , Barón, AE & McDonald, GB et al. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood*. 1997; 89 : 1501–1506.
 57. Kavish R Patidar , Malcolm Sydnor , Arun J Sanyal. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Liver Dis*. 2014 Nov;18(4):853-76.
 58. L Barkholt, M Remberger, Z Hassan. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 May;41(9):785-90

BÖLÜM 41

İLAÇ İLİŞKİLİ KARACİĞER YETMEZLİĞİ: ETKENLER, TANI VE TEDAVİ

Filiz ARAZ¹

GİRİŞ

İlaç ilişkili hepatotoksisite, karaciğer yetmezliği ve karaciğer naklinin önemli nedenlerinden biridir. İlaç ilişkili hepatotoksisitenin ABD’de bildirilen akut karaciğer yetmezliklerinin %50’ den fazlasında etken olduğu bilinmektedir (1). İlaç ilişkili karaciğer hasarını tanımak için oldukça titiz bir değerlendirme yapılması gerekir. Objektif tanı araçlarının yokluğu, klinik bulguların farklılığı ve birçok ilaçta idiyosenkratik olarak ortaya çıkması hastalığı tanımakta büyük zorluklar oluşmasına neden olur. Bu bölümde ilaç ilişkili karaciğer hastalığının tanı, sınıflama, epidemiyoloji, ortaya çıkaran mekanizmalar, klinik bulgular ve tedavisi anlatılacaktır.

TANIM

İlaç ilişkili hepatotoksisite, bilirubin yüksekliği ile beraber ve/veya tek başına karaciğer enzim yüksekliği olarak kendini gösterir. İlaç ilişkili hepatotoksisite, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalin üst sınırı (NÜS) veya bazal değerin beş katından fazla olması, alkalen fosfotaz (ALP) düzeyinin normalin üst sınırının iki katından fazla olması veya ALT’nin normalin üst sınırının üç katından fazla olup bilirubin düzeyi-

nin de normalin 2 katından fazla olması olarak tanımlanır (2).

EPİDEMİYOLOJİ

İlaç ilişkili karaciğer hasarı (İİKH) reçeteli veya reçetesiz kullanılan çok sayıda ilaçla ve birçok ayrı mekanizma ile ortaya çıkar (3). Tanı kriterlerinin farklılığı, diğer karaciğer hastalıklarından ayırt edilmesinin zor olması, asemptomatik olabilen seyir ve yetersiz bildirim nedeniyle gerçek insidansın belirlenmesi zordur. İİKH tüm akut hepatit vakalarının yaklaşık %10’ unu oluşturur ve ABD’deki en sık akut karaciğer yetmezliği nedenidir (1,4). İİKH, idiyosenkratik ilaç reaksiyonlarının az bir kısmını oluştursa da ilaç ilişkili sarılığı gelişen hastaların yaklaşık %10’ u hayatını kaybetmektedir (5). Retrospektif çalışmalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya sarılık ile başvuran hastalarda ilaç-ilişkili toksisite %1,4-8,1 oranında bildirilmiştir (6-10). Birleşik Devletler’den büyük retrospektif bir çalışmada ölümcül olmayan İİKH’nın yıllık insidansı 2,4 vaka/100000 kişi olarak bildirilmiştir (11). Yakın tarihli popülasyon temelli prospektif çalışmalar İİKH insidansının 13,9-19,1/100000 kişi/yıl olduğunu bildirmektedir (12,13).

¹ Dr. Öğr. Gör., Başkent Üniversitesi Adana Doktora Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, filizaraz2@hotmail.com

hasarı, karaciğer nakline gidiş veya ölüm ile ilişkili olarak bulunmuştur (26).

İlaça bağlı akut hepatosellüler karaciğer hasarında, ALT > 3xNÜS ve bilirubin > 2 olması, çocuklarda anti-epileptik kullanımına bağlı akut karaciğer yetmezliği gelişmesi, asetaminofene bağlı akut karaciğer yetmezliğinde hemodiyaliz ihtiyacının olması, serum kreatinin düzeyinin yüksek olması ve altta yatan karaciğer hastalığının varlığı kötü prognoz işaretleri olarak bildirilmiştir (18,43,48,49,86).

İlaça bağlı kronik hepatosellüler karaciğer hasarı da ilacın bırakılmasını takiben genellikle geriler. Fakat bazı hastalarda siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Hastaların %5-10'unda (özellikle kolestatik/miks tipte) kronik karaciğer hastalığına ilerleme görülür (87). Metotreksat gibi ilaçlarda siroza gidiş sinsi seyreden bir süreç olabilir. Kronik kolestatik bazı hastalarda duktus kayıpları görülebilir.

SONUÇ

İlaç ilişkili karaciğer hasarı birçok ilaca bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu ilaçlar arasında son zamanlarda herbal ve diyet ürünlerinin artışı dikkat çekicidir. İlaça bağlı karaciğer hasarı öngörülebilir (doz ilişkili) veya idiyosenkratik, akut veya kronik, laboratuvar bulgulara göre ise hepatosellüler, kolestatik veya miks olabilir. Her hastada gerekli olmayan karaciğer biyopsisi, muhtemel etioloji, hastalık şiddeti ve prognoz hakkında bilgi verebilir. Birçok hasta asemptomatik veya subklinik iken bazı hastalarda şiddetli bulgular görülebilir. Şiddetli hastalıkta ensefalopatinin ortaya çıkması akut karaciğer yetmezliği tanımına uyar. Kronik hastalıkta ileri fibrozis, siroz ve siroz komplikasyonları görülebilir. Tanı için ayrıntılı klinik ve ilaç öyküsü, yüksek şüpheli yaklaşım, diğer nedenlerin dışlanması için ayrıntılı laboratuvar ve radyolojik değerlendirme gerekir. Tanı için diyagnostik kabul edilen bir test yoktur. Yüksek ALT, bilirubin ve İNR düzeyleri ile ensefalopati gelişimi kötü prognoz işaretleridir. Tedavide en önemli basamak ilgili ilacın kesilmesidir.

Asetaminofen toksisitesinde NAC, valproik asit toksisitesinde L-karnitin ile hipersensitivite reaksiyonları, DRESS sendromu ve ilaç ilişkili otoimmün hepatitte steroid kullanımı kanıtlanmış ve önerilen tedavi seçenekleridir. Çoğu hastada ilacın bırakılmasını takiben hızlı klinik ve laboratuvar düzelme izlenir iken, olası kronik hasarın değerlendirilmesi için en az 6 aylık takip gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954.
2. Aithal G, Watkins P, Andrade R, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806-815.
3. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):507-518.
4. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42:1364-1372.
5. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354(7):731-739.
6. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(8):1187-1195.
7. Hussaini SH, O'Brien CS, Despot EJ, et al. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(1):15-20.
8. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(2):135-143.
9. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):558-562.
10. Jinjavadia K, Kwan W, Fontana RJ. Searching for a needle in a haystack: use of ICD-9-CM codes in drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2437-2443.
11. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58:71-80.

12. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002; 36:451–455.
13. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013; 144:1419–1425.
14. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, et al. Drug-related hepatotoxicity, and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(4):395–405
15. Lee WM. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology*. 2007;46(4):966–970
16. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*. 2015; 148:1340–1352.
17. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147:109–118.
18. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005; 129:512–521
19. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1752–1759.
20. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49:2001–2009
21. Hoofnagle JH, Navarro VJ. Drug-induced liver injury: Icelandic lessons. *Gastroenterology* 2013; 144:1335–1336.
22. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, et al. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005; 128:116–123
23. Felker D, Lynn A, Wang S, et al. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7:211–218
24. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, et al. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70:519–526.
25. deLemos A, Foureau D, Jacobs C, et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis* 2014; 34:194–204
26. European Association for the Study of the Liver, Clinical practice guidelines panel. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology* 2019; 70:1222–1261
27. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52:2065–2076
28. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147:109–118
29. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res*.1986;10:3–15.
30. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007; 46:1111–1118
31. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ* 2005;330 (7497):932.
32. Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, et al. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989–1999). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43:320–323.
33. Chien JY, Huang RM, Wang JY, et al. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14:616–21.
34. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2000; 31:201–206.
35. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139: 876–887
36. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011;141(1):338–347
37. Donaldson PT, Daly AK, Henderson J, et al. Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury. *J Hepatol*. 2010;53(6):1049–1053
38. Stephens C, Lopez-Nevot MA, Ruiz-Cabello F, et al. HLA alleles influence the clinical signature of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity. *PLoS One*. 2013;8(7): e68111
39. Daly AK, Day CP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev*. 2012;44(1):116–126
40. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1135–1151.
41. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990;11(2):272–276.
42. Timothy JD. Drug-induced Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2012; 16:231–245.
43. United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Available online at <https://www.fda.gov/media/116737/download> (Accessed 23 August 2020)
44. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihy-

- pertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002; 22:169-183
45. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10:1018-1023.
 46. Davern TJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16:231-245.
 47. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liv Dis.* 2014; 34:134-144.
 48. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(4):241-243
 49. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42(2):481-489
 50. Ibanez L, Perez E, Vidal X, et al. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37:592-600
 51. Grant L, Lee WL, Rockey DC. Trimethoprim/Sulfamethoxazole hepatotoxicity: Analysis of 31 cases. *Hepatology* 2013; 58(4, Suppl)382A
 52. Fleming P, Marik PE. The DRESS syndrome: the great clinical mimicker. *Pharmacotherapy* 2011;31(3):332.
 53. Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008;118(5):281-290.
 54. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology.* 2010;51(6):2040-2048
 55. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, et al; US Drug-Induced Liver Injury Network. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(5):558-564.
 56. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available online at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548754/> (Accessed 23 August 2020)
 57. Harrill AH, Roach J, Fier I, et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(2): 214-220
 58. Zimmerman HJ. Oncotherapeutic and immunosuppressive agents. In: Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:681-687
 59. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, et al. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:589-598.
 60. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:521-528
 61. Kleiner DE. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis.* 2014; 4:12-16
 62. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clinical Medicine.* 2016;(16) 6:104-109.
 63. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11:272-276.
 64. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology* 2010; 51:2117-2126.
 65. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014 Feb;59(2):661-670
 66. Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17:547-564.
 67. Björnsson E, Kalaitzakis E, Av Klinteberg V, et al. Long-term follow-up of patients with mild to moderate drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:79-85.
 68. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol* 2009; 62:481.
 69. Ortega-Alonso A, Andrade RJ. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *J Dig Dis.* 2018; 19:514-521.
 70. Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: advances in mechanistic understanding that will inform risk management. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(4):469-480.
 71. Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int.* 2019; 39:31-41.
 72. Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41:1179-1197.
 73. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137(3):856-864. e851.
 74. Hu J, Zhang Q, Ren X, et al. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(5):594-599.
 75. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56 (10):1405-1409.
 76. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf.* 2013;36(7):491-503.
 77. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.

78. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, et al. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: natural progression and management. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(8):760-765.
79. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 10(4): 517–536
80. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(4):958–976
81. Tani M, Hayashi Y, Okamoto S, et al. Rapid improvement of icterus and pruritus by the oral administration of colestimide in two cases of drug-induced hepatitis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2001; 40(11):1098–1103.
82. Gu J, Tang SJ, Tan SY, et al. An open-label randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015; 8(3):4320–4327
83. Hayashi PH, Rockey D, Fontana RJ, et al. Death and liver transplantation within two years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(4):1275-1285.
84. Koch DG, Speiser J, Durkalski V, et al. The natural history of severe acute liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1389-1395.
85. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2525-2534.
86. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl* 2009; 15:719-729.
87. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006; 44 (6):1581-1588.

BÖLÜM 42

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Murat İSPİROĞLU¹

Mesut AYDIN²

GİRİŞ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY), akut karaciğer hasarı, hepatik ensefalopati ve artmış protrombin zamanı / INR (uluslararası normalleştirilmiş oran) ile karakterizedir. Daha önce-leri fulminan hepatit olarak adlandırılrsa da son dönemlerde fulminan karaciğer yetmezliği, akut hepatik nekroz, fulminan hepatik nekroz olarak da adlandırılır. Tedavi edilmediğinde prognoz kötüdür, bu nedenle akut karaciğer yetmezliği olan hastaların zamanında tanınması ve tedavisi çok önemlidir (1). Mümkünse, akut karaciğer yetmezliği olan hastalar, karaciğer nakli yapılan bir merkezde yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidirler. Literatür incelendiğinde ilk olarak yaklaşık 70 yıl önce savaş sırasında, ağır yaralı olan ve kan transfüzyonu yapılan askerlerde mortal seyreden bir hepatit türü olarak saptanmış ancak kesin bir tanımlama yapılamamıştır (2). Daha sonrasında 1966 yılında Davidson ve Eastham (3) aşırı doz asetaminofen kullanımı sonucu ölen iki olguda kullandığımız AKY tanımlamasını yapmışlardır.

TANIMLAR

Akut karaciğer yetmezliği; akut bir karaciğer fonksiyon bozukluğu gösteren hastaları tanımlamak amacıyla kullanılan bir terimdir. Çoğunlukla diğer organ yetmezlikleri de eşlik eder. Akut karaciğer yetmezliği, daha önceden bilinen karaciğer hastalığı olmayan bir hastada ensefalopati ve koagülopati (INR $\geq 1,5$) ile birlikte şiddetli akut karaciğer hasarının gelişmesi anlamına gelir (4,5). Koagülasyon bozukluğu izlenen ancak bilinç durumu normal olan hastalarda sadece akut karaciğer hasarından (AKH) bahsedilir. Akut karaciğer yetmezliğini, kronik karaciğer yetmezliğinden ayırımında dikkat edilen zaman süreci yayınlar arasında farklılık gösterse de, 26 haftadan önce izlenen tablo AKY lehine genel kabul görmüştür. Pratikte sıklıkla “akut-on-kronik” karaciğer yetmezliği durumlarında (AoKKY) veya karaciğerin tutulduğu sistemik hastalıklarda AKY tanımı kullanılır. Akut-on-kronik karaciğer yetmezliği (AoKKY)’ni AKY’den ayırt edebilmek kolay olmayabilir, ancak hastanın tedavi ve prognoz takibi açısından her iki durumun ayırtilmesi önemlidir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, muratspiroglu@yahoo.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, gmstaydin@gmail.com

Ekstrakorporeal destek sistemleri, karaciğer transplantasyonu için bekleme listesindeki hastaların sağ kalımını iyileştirmek için kullanılmıştır. Moleküler Adsorban Resirkülasyon Sistemi (MARS), albümin diyalizi kullanarak, nitrik oksit seviyelerini düşürüp ve hemodinamik parametreleri iyileştirerek enflamatuvar molekülleri ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Ancak çalışmalarda mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (48).

Karaciğer nakli, şiddetli KY vakalarında sağ kalımı arttıran tek ve en önemli tedavidir. Ancak madde bağımlılığı, ciddi komorbiditeler, klinikte şiddetli bozulma (hemodinamik instabilite ve sepsis) ve organ bulmada zorluk gibi çeşitli sınırlamalar mevcuttur (49).

Gelecekte Neler Var?

Organ nakli bekleyen hastalar için ciddi bir uygun allogreft eksikliği uzun süredir devam eden ve dünya çapında bir sorundur. Hepatosit transplantasyonu, bu acil durumlar için alternatif bir terapötik yaklaşım olarak önerilmiştir. Kalıtsal metabolik hastalıklar ve AKY'de başarıları bulunmuştur. Hepatositler intrahepatik portal sistem içine veya dalakta ektopek karaciğer dokusu oluşturmak amacıyla splenik arter içine verilir (50). Hepatosit transplantasyonunun daha geniş kullanımının önündeki ana engel, alıcı makrofajlar tarafından hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmasıdır. Bu hastalarda da immünsüpresif tedaviler bu durumun önüne geçmek için kullanılmaktadır.

Organ mühendisliğinin son yıllarda üzerinde çalıştığı fetal karaciğer hücrelerinden, pluripotent kök hücreden veya domuz karaciğer hücrelerinden insan karaciğeri üretme konusundaki çalışmalar umut vericidir (51).

KAYNAKLAR

- 1: Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401.
- 2: EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047-1081.
- 3: Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 282-398.
- 4: AASLD Guidelines (2011). <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf>. (25.08.2020).
- 5: Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55: 965.
- 6: Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59: 74-80.
- 7: Tandon BN, Bernauau J, O'Grady J, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14: 403-404.
- 8: Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet* 2019; 394:869.
- 9: Wright G, Wilmore S, Makanyanga J, et al. Liver transplant for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report and literature review. *Exp Clin Transplant* 2012; 10: 508.
- 10: Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 142.
- 11: Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 257.
- 12: Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.
- 13: Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-97.
- 14: Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 415-25.15.
- 15: Germani G, Theocharidou E, Adam R, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012;57: 288-296.
- 16: Bernauau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252-253.
- 17: Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005; 11: 594-605.
- 18: Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240.
- 19: Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 605.

- 20: Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45: 613.
- 21: South MA, Dolen J, Beach DK, et al. Fatal adenovirus hepatic necrosis in severe combined immune deficiency. *Pediatr Infect Dis* 1982;1: 4116.
- 22: Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 191.
- 23: Blieden M, Paramore LC, Shah D, et al. Arsperspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7: 341.
- 24: Uptodate (2020). Acute liver failure in adults: Etiology, clinical, manifestations, and diagnosis. <http://www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Son güncelleme 13 Mart 2020.(web de tarama tarihi 25.08.2020).
- 25: Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Reassessment of predictors of fatal outcome in amatoxin poisoning: some critical comments. *J Hepatol* 2007; 47: 424-5; author reply 425-6.
- 26: Wendon J, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, et al. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel, EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66: 1047–81.
- 27: Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1862.
- 28: William M. Lee, R. Todd Stravitz, et al. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011.
- 29: Ashwini M, Niranjana-Azadi, Araz F, et al. Ammonia level and mortality in acute liver failure: a single-center experience. *Ann Transplant*. 2016;21: 479-83. <https://doi.org/10.12659/AOT.898901>
- 30: Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1018.
- 31: European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671.
- 32: Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008;14: 179–88.
- 33: Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005;9: 566–72.
- 34: Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11: 49–53.
- 35: Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32: 734-9.
- 36: Rolando N, Gimson A, Wade J, et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17: 196-201.
- 37: Shanmugam NP, Bansal S, Greenough A, et al. Neonatal liver failure: aetiologies and management state of the art. *Eur J Pediatr* 2011;170:573– 81.
- 38: Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12: 1942– , e1.
- 39: Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med* 2014;42: 592–600.
- 40: Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 352–9.
- 41: Urrunaga NH, Magder LS, Weir MR, et al. Prevalence, severity, and impact of renal dysfunction in acute liver failure on the US liver transplant waiting list. *Dig Dis Sci* 2016;61: 309–16.
- 42: Macdougall BR, Bailey RJ, Williams R. H2-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. Two controlled trials. *Lancet* 1977;1: 617–9.
- 43: Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. Management of major blood loss: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54: 1039–49.
- 44: Mohsenin V. Assessment and management of cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure. *J Crit Care* 2013;28: 783–91.
- 45: Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338.
- 46: Karvellas CJ, Todd Stravitz R, Battenhouse H, et al., US Acute Liver Failure Study Group. Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. *Liver Transpl* 2015;21: 4–12.
- 47: Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2008; 14: 25-30.
- 48: Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239: 660–7.
- 49: Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: a challenging scenario. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1523–31.
- 50: Toshio Miki. Clinical Hepatocyte Transplantation. *Adv Res Gastroenterol Hepatol* 2018; 9(5): 555771. DOI: 10.19080/ARGH.2018.09.555771.
- 51: Rovegno M, Vera M, Ruiz A, et al. Current concepts in acute liver failure. *Annals of Hepatology* 18 (2019), 543-52.

BÖLÜM 43

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA AKUT ALEVLENMELER VE YAKLAŞIM

Mustafa AKAR¹
Çınar YILDIRIM²

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığında hastalık progresyon seyri normal akışına göre; “*kronik karaciğer hastalığı* → *kompanze karaciğer sirozu* → *dekompanze karaciğer sirozu*” şeklindedir. Ancak yakın zamanlarda tanımlanan ve literatürde “*acute-on-chronic liver failure (ACLF)*” olarak bilinen kronik karaciğer hastalıklarında akut alevlenme (KKHAA)’de ise, kronik karaciğer hastalığı progresyon seyri (hastalığın bulunduğu evreden bağımsız olarak) bu sırayı izlenmeden direk olarak akut hepatik dekompanzasyon veya ekstrahepatik organ yetmezlikleri ile sonuçlanmaktadır. Bu bölümde KKHAA’nın tanımı, patofizyolojisi, kliniği ve tedavi yönetimi ele alınacaktır.

Tanım

Kronik karaciğer hastalıklarında akut alevlenme, kronik karaciğer hastalığına sahip bireylerde tetikleyici bir faktöre bağlı olarak aşırı inflamatuvar cevap sonucunda çoklu organ yetmezliği ve artmış kısa dönem (28 günlük) mortalite ile karakterize bir klinik tablodur (1-

3). KKHAA, koagülopati ve hepatik ensefalopati (HE) gibi akut karaciğer yetmezliğinde (AKY) de görülebilen benzer klinik özellikler içermektedir. Ancak AKY’de altta yatan kronik bir karaciğer hastalığı yoktur. Dekompanze siroz ile KKHAA’nın en önemli farkları ise; dekompanze sirozda serebral ödem yoktur ve ayrıca 90 günlük mortalite dekompanze sirozda daha düşüktür (%1.9’ a karşı %34) (4). Literatürde Dünya’nın farklı bölgelerindeki karaciğer hastalıkları çalışma grupları KKHAA tanımını değişik şekillerde yapmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda sunulmuştur.

The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) ACLF Research Consortium (AARC)’a göre KKHAA, daha önce tanısı konulmuş veya konulmamış kronik karaciğer yetmezliğine sahip bir hastada hepatik hasar sonucu sarılık (bilirübin ≥ 5 mg/dl) ve koagülopati (INR ≥ 1.5 veya protrombin aktivitesi < 40) ile ortaya çıkıp, 4 hafta içinde asit ve/veya HE ile komplike olan ve 28 günlük yüksek mortaliteye sahip bir klinik tablodur. AARC’ye göre daha önce hepatoselüler kanseri (HCC) ve dekompanze sirozlu olan hastalar tanım dışında tutulmuştur. Yine

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ms-akar@hotmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr_cinar_yildirim@hotmail.com

Tedavide esas olan, erken tanı ve tetikleyici ajanın tespit edilerek buna yönelik tedavinin ivedilikle başlanmasıdır. Mevcut tanı kriterleri organ yetmezliği esaslarına dayandığı için, erken tanı koymak her zaman mümkün olamamaktadır. Uygun vakalarda karaciğer nakli prognozu olumlu yönde etkileyebilen en etkili tedavi şeklidir.

KAYNAKLAR

1. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):165-169. doi:10.1097/MCC.0b013e328344b42d.
2. Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol*. 2012;57(6):1336-1348. doi:10.1016/j.jhep.2012.06.026.
3. Rosselli M, MacNaughtan J, Jalan R, Pinzani M. Beyond scoring: a modern interpretation of disease progression in chronic liver disease. *Gut*. 2013;62(9):1234-1241. doi:10.1136/gutjnl-2012-302826.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7): 1426-1437.e14379. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042.
5. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update [published correction appears in *Hepatol Int*. 2019 Nov;13(6):826-828]. *Hepatol Int*. 2019; 13(4):353-390. doi:10.1007/s12072-019-09946-3.
6. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014;60(1):250-256. doi:10.1002/hep.27077.
7. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2014;147(1):4-10. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.005.
8. Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, Kalaitzakis E. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(7):875-883. doi:10.3109/00365521.2015.1017834.
9. Douglas AS, Sumeet KA & Patrick SK (2018). Acute-on-Chronic Liver Failure. In TD Boyer, MP Manns, AJ Sanyal & Zakim D (Eds.), *Zakim and Boyer's hepatology: A textbook of liver disease* (7th edition, pp. 324-332). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
10. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: what are the implications?. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(1):63-66. doi:10.1007/s11894-011-0228-2.
11. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol*. 2005; 42 (2) : 195-201. doi: 10.1016/j.jhep.2004.10.019.
12. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249-1264. doi:10.1002/hep.28740.
13. Asrani SK, Simonetto DA, Kamath PS. Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2128-2139. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.008.
14. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute – on - Chronic Liver Failure. *N Engl J Med*. 2020; 382 (22): 2137-2145. doi: 10.1056/NEJMra1914900.
15. Singh KK, Panda SK, Shalimar, Acharya SK. Patients with Diabetes Mellitus are Prone to Develop Severe Hepatitis and Liver Failure due to Hepatitis Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(4):275-280. doi:10.1016/j.jceh.2013.11.003.
16. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [published correction appears in *N Engl J Med*. 2013 Nov 21;369(21):2069]. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):840-851. doi:10.1056/NEJMra1208623.
17. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding--unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology*. 2008;47(5):1764-1772. doi:10.1002/hep.22273.
18. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(9):1034-41.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.016.
19. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. 2014;60(2):275-281. doi:10.1016/j.jhep.2013.10.004.
20. Garg H, Kumar A, Garg V, et al. Hepatic and systemic hemodynamic derangements predict early mortality and recovery in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(8):1361-1367. doi:10.1111/jgh.12191.
21. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care*. 2006;10(6):R169. doi:10.1186/cc5119.
22. Mehta G, Mookerjee RP, Sharma V, Jalan R. Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-

- on-chronic liver failure. *Liver Int.* 2015;35(3):724-734. doi:10.1111/liv.12559.
23. Liu H, Lee SS. Acute-on-chronic liver failure: the heart and systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(2):190-194. doi:10.1097/MCC.0b013e328344b397.
 24. Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol.* 2014; 60 (3) : 570 - 578. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.012.
 25. Kar R, Kar SS, Sarin SK. Hepatic coagulopathy-intracacies and challenges; a cross-sectional descriptive study of 110 patients from a superspecialty institute in North India with review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24 (2) :175 - 180. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835b2483.
 26. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45(6):1348-1354. doi:10.1002/hep.21607.
 27. Monsanto P, Almeida N, Lrias C, Pina JE, Sofia C. Evaluation of MELD score and Maddrey discriminant function for mortality prediction in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60(125):1089-1094. doi: 10.5754/hge11969.
 28. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):398-e17. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.044.
 29. McPhail MJ, Shawcross DL, Abeles RD, et al. Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1353-1360.e8. doi:10.1016/j.cgh.2014.08.041.
 30. Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatol Int.* 2017;11(5):461-471. doi:10.1007/s12072-017-9816-z.
 31. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut.* 2018;67(10):1870-1880. doi:10.1136/gutjnl-2017-314240.
 32. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2758-2769. doi:10.1056/NEJMra0805786.
 33. Sersté T, Cornillie A, Njimi H, et al. The prognostic value of acute-on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2018;69(2):318-324. doi:10.1016/j.jhep.2018.02.022.
 34. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure [published correction appears in *Hepatology.* 2011 Sep 2; 54(3): 1114]. *Hepatology.* 2011; 53 (3): 774-780. doi: 10.1002/hep.24109.
 35. Yu S, Jianqin H, Wei W, et al. The efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2013;12(3):364-372.
 36. Artru F, Louvet A, Ruiz I, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol.* 2017;67(4):708-715. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.009.
 37. Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1381-1391.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.007.
 38. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol.* 2018;69(5):1047-1056. doi:10.1016/j.jhep.2018.07.007.
 39. Bahirwani R, Shaked O, Bewtra M, Forde K, Reddy KR. Acute-on-chronic liver failure before liver transplantation: impact on posttransplant outcomes. *Transplantation.* 2011;92(8):952-957. doi:10.1097/TP.0b013e31822e6eda.
 40. Sharma P, Schaubel DE, Gong Q, Guidinger M, Merion RM. End-stage liver disease candidates at the highest model for end-stage liver disease scores have higher wait-list mortality than status-1A candidates [published correction appears in *Hepatology.* 2012 Apr;55(4):1311]. *Hepatology.* 2012;55(1):192-198. doi:10.1002/hep.24632.
 41. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int.* 2009;3(1):269-282. doi:10.1007/s12072-008-9106-x.

BÖLÜM 44

SİROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN BAŞLICA İLAÇLAR

Elif Tuğba TUNCEL¹

GİRİŞ

Siroz tedavisinde amaç hastalığın dekompanse safhaya ilerlemesini yavaşlatmak, komplikasyonları (portal hipertansiyon, kollateral dolaşım ve varis, asit ve spontan bakteriyel peritonit, splenomegali, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatosellüler karsinom) önlemek ve tedavi etmektir. Günümüzde kesin medikal tedavisi olmayan siroz hastalığında önemli olan erken evrede tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. Karaciğer sirozunda tedavi büyük ölçüde semptomatik olup komplikasyonlara yöneliktir. Son dönem KC hastalığının tedavisi ise karaciğer transplantasyonudur (1). Bu bölümde siroz tedavisinde kullanılan temel ilaçları anlatmayı amaçladık.

SİROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİFİBROTİK İLAÇLAR

Fibrosis siroz komplikasyonlarının (portal hipertansiyon, karaciğer sentez fonksiyonunda bozulma, hepatosellüler kanser) oluşumunda direkt etken olması nedeniyle tedavide esas amaç fibrozis gelişiminin durdurulmasıdır. Fibroze yönelik etkili spesifik antifibrotik tedavi yoktur. Kolşisin, Pentoksifilin, Metotreksat, Penisilamin

antifibrotik ajanlardır ancak karaciğer sirozunda etkinliklerinin düşük olduğu saptanmıştır. Silymarin, (*Silybum marianum* dan üretilmiş) antifibrotik etkinliği net kanıtlanmamış olmasına rağmen NASH ile ilgili halen çalışmalar devam etmektedir (Tablo 1) (1).

Tablo 1. Kronik karaciğer hastalıklarında ilaçların antifibrotik etkisi

Hastalık	Tedavi	Fibrozinin gerilemesi
Hepatit B	Antiviral ajanlar	Evet
Hepatit C	Peg IFN alfa temelli tedavi (ribavirinli ve ribavirinsiz), direkt etkili antiviral ajanlar	Evet
Safra kanal obstruksiyonu	Cerrahi dekompresyon	Evet
Hemokromatoz	Demirin azaltılması	Evet
Otoimmün hepatit	Kortikosteroidler	Evet
Alkolik hepatit	Alkolün kesilmesi, kortikosteroidler	Evet
Primer bilier siroz	Ursodeoksikolik asit, metotreksat	Muhtemelen
NASH	Kilo vermek, vitamin E, silymarin	Muhtemelen

¹ Uzm. Dr., Manisa Şehir Hastanesi, ettuncel@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Yamada's Textbook of Gastroenterology, Sixth Edition. Edited by Daniel K. Podolsky, Michael Camilleri, J.Gregory Fitz, Anthony N. Kalloo, Fergus Shanahan, and Timothy C. Wang. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2016 by John Wiley & Sons, Ltd., chapter 105, 2070-2090
2. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tine F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:557-568.
3. Villanueva C, Albillos A, Genesca J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to beta-blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *H EPATOLOGY* 2016;63:197-206.)
4. Saad WE. Endovascular management of gastric varices. *Clin Liver Dis* 2014;18:829-851.
5. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding—unresolved issues. Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver Single-Topic Conference. *H EPATOLOGY* 2008;47:1764-1772.
6. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miguel M, Masnou H, Galeras JA, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 1385-1394.
7. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010:1517-41.
8. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, Granada ML, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-192.
9. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, Galio A et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut* 2010;59:98-104.
10. Cardenas A, Gines P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, Afdhal NH. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:571-578.
11. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, Gines P, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012;61:108-116.
12. The American Association for the Study of Liver Diseases, Management Adult Patients with ascites Due to Cirrhosis :Update 2012
13. Bernardi M, Carceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatol* 2012;55:1172-1181.
14. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, Ariza J, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012;56:825-832.)
15. Runyon BA. Changing flora of bacterial infections in patients with cirrhosis. *Liver Internat* 2010;30:1245-1246.
16. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003044.
17. Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856-6
18. Mullen KD., Dasarthy S. *Schiff's Diseases of the Liver*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999
19. Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39: 542-5.
20. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990;31:702-6.
21. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993;13:109-18.
22. Williams R, James OF, Warnes TW, et al. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: A Double-Blind, Randomized, Dose-Finding Multi-Centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:203-8.
23. Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:184-91.
24. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, et al. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2: CD001939.
25. Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD002798.

BÖLÜM 45

KARACİĞER SİROZU VE DEKOMPANSASYON

Bilal TOKA¹

Salih TOKMAK²

GİRİŞ

Siroz, ilerleyici hepatik fibrozisin sonucu olarak karaciğer yapısının bozulması ve rejeneratif nodüllerin oluşması ile karakterize bir hastalıktır. Erken dönemlerde karaciğer hastalığının altında yatan nedene yönelik spesifik tedaviler ile siroza ilerlemesi durdurulabilir veya hatta tersine çevirebilir. Ancak ileri evrelerde artık karaciğer hasarı irreversibl hale gelir ve karaciğer nakli tek tedavi seçeneğidir.

Kronik hepatik inflamasyon veya kolestaz sonucu siroza neden olabilecek birçok karaciğer hastalığı vardır. Sirozun doğal seyri, asemptomatik kompanse bir dönem ve peşinden dekompanse bir faz ile karakterize olup dekompanseasyonda en sık saptanan bulgular assit, özofagus varis kanamaları, ensefalopati ve sarılıktır. Sirozlu hastalarda hastalığın seyri esnasında dekompanseasyon ile birlikte birçok komplikasyon ortaya çıkabilmekte ve bu komplikasyonlar hastanın yaşam beklentisini kısaltabilmektedir. Sirozun başlıca komplikasyonları tablo 1’de sınıflanmıştır. Hastalığın 1 yıllık mortalitesi bu komplikasyonların gelişimine bağlı olarak %1 ile %57 arasında değişmektedir (3).

Sirozlu hastalarda dekompanseasyon gelişiminde birçok faktör rol almaktadır. Bu risk faktörlerin başlıcaları ise kanamalar, enfeksiyonlar, alkol alımı, ilaçlar, konstipasyon ve dehidratasyondur (4,5). Dekompansasyon gelişen hastalar artık nakil adayı olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 1 Sirozun başlıca komplikasyonları

Assit
Hepatik ensefalopati
Varis kanamaları
Spontan bakteriyel peritonit
Hepatorenal sendrom
Hepatosellüler karsinom

PATOFİZYOLOJİ

Kronik karaciğer hastalığından siroza geçiş inflamasyon, hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ile birlikte fibrojenez, anjiyogenez ve vasküler okluzyonların sonucunda parankimal hasar ve sağlıklı karaciğer dokusunun kaybı ile oluşur (6). Bu ilerleyici süreç, sinüzoidal remodelling (hepatik sinüzoidlerin kapillerizasyonuna neden

¹ Uzm. Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, bilaltoka@hotmail.com

² Uzm. Dr., Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD, salihtokmak@duzce.edu.tr

Gram pozitif koklardır (55).

Ateş, karın ağrısı ve mental durum değişikliklerinin bulunduğu bir hastada asit sıvısında 250mm^3 ve üzeri nötrofil saptandığında vakit geçirmeden geniş spektrumlu antibiyotiklerle ampirik tedaviye başlanmalıdır. Genellikle her sekiz saatte bir 2 g serumda ve asit sıvısında dağılımı oldukça iyi olan intravenöz sefotaksim verilmesi önerilir. Alternatif olarak diğer üçüncü nesil sefalosporinler ve florokinolonlar kullanılabilir. Genellikle 5 günlük tedavi yeterli olur, 5. gün sonunda hastalar tekrar değerlendirilerek enfeksiyon bulguları düzeldi ise tedavi sonlandırılabilir (56). Uygun tedavi verilen hastalarda SBP'in enfeksiyona bağlı mortalitesi düşüktür (56).

Asit sıvı protein konsantrasyonu $<1\text{ g / dL}$ olan, varis kanaması saptanan ve daha önce bir SBP atağı geçiren hastalar SBP açısından riskli olup profilaktik antibiyotik tedavisi açısından değerlendirilmelidir (57). Rifaksimin, norfloksasin, trimetoprim sulfametaksazol ve siprofloksasin SBP profilaksisinde kullanılan başlıca antibiyotiklerdir.

HEPATORENAL SENDROM

Akut böbrek hasarı (ABH) sirozlu hastaların yaklaşık %20'sinde görülür (58). ABH gelişiminde en önemli mekanizma portal hipertansiyon sonucunda gelişen splanknik vazodilatasyon ve renin-angiotensin-aldosteron mekanizmasının aktivastonudur. Sonuçta renal perfuzyon bozulur, GFR azalır ve sodyum atılımı düşer (59). Tip 1 HRS hepatorenal sendrom (HRS) tip 2'ye göre daha ağır bir tablo olup iki haftadan kısa sürede serum kreatininde iki kat üzerinde artış meydana gelir. Tip 2' de daha hafif bir tablo söz konusu olup genellikle refrakter asit eşlik eder. Tedavinin ilk aşamasında sıvı açığı varsa yerine konulması ve albumin verilmesi yararlı olabilir. Terlipressin splanknik vazodilatasyonu azaltarak tedavide yarar sağlar. Terlipressin bulunamadığında hastalara midodrin ve octreotid verilebilir. Terlipressine yanıtız şiddetli olgularda ise norepinefrin albumin kombinasyonu fayda gösterebilir. Seçilmiş

olgularda TIPSS yararlı olabilir. Hemodiyaliz genellikle nakil bekleyen hastaların yönetiminde uygulanır (60).

SONUÇ

Siroz tek bir hastalık olarak düşünülmemelidir, öyle ki her evrede prognoz ve sağkalım önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Karaciğer hasarının olabildiğince erken teşhis edilmesi ve daha ileri klinik aşamalara ilerleyerek komplikasyonların ortaya çıkmasını önlenmeye çalışılması tedavide en önemli noktadır. Dekompansasyon gelişmeden önce teşhis ve mümkünse spesifik tedavilerin uygulanması son dönem karaciğer hastalığında ölüm oranını azaltmaya yönelik önemli noktalar. Dekompansasyon gelişen hastalar ise akut komplikasyonlar gelişebileceğinden ve artık karaciğer nakli adayı olabileceğinden yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148:547-555.
2. Heidebaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74:756.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-31.
4. Liao WC, Hou MC, Chang CJ, et al. Potential precipitating factors of esophageal variceal bleeding: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:96-103.
5. Mumtaz K, Ahmed US, Abid S, et al. Precipitating factors and the outcome of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20:514-518.
6. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995;21:1238-1247.
7. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604-20.
8. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 458-61

9. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
10. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749-1761.
11. Bernardi M, Moreau R, Angeli P et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272-1284.
12. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality fourfold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.
13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128.
14. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608.
15. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31:395-414.
16. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60:643-653.
17. Pirovino M, Linder R, Boss C, Köchli HP, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr*. 1988;66:298-302.
18. Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985; 5:35-45.
19. Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. *Radiology*. 1983;149(2):537-540.
20. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, et al (Eds), University Press, Oxford 1991. p.380.
21. Coetzee T. Clinical anatomy of the umbilicus. *S Afr Med J* 1980; 57:46-466.
22. Groszmann R, Franchis R. Portal Hypertension. In: *Diseases of the Liver*, Eighth Edition, Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. p.415.
23. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34:768-773.
24. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, et al. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut* 2006; 55: 1789-94.
25. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-1302.
26. Becker CD, Scheidegger J, Marincek B. Hepatic vein occlusion: morphologic features on computed tomography and ultrasonography. *Gastrointest Radiol* 1986; 11:305-311.
27. Ernst O, Sergeant G, Bonvarlet P, et al. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1205-1208.
28. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
29. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57:1651-1653.
30. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122-128.
31. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010; 53:1135-1145.
32. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994; 20:1356-1358.
33. Clària J, Jiménez W, Ros J, et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992; 15:343-349.
34. Albillos A, de la Hera A, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003; 37:208-217.
35. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341 : 403-9.
36. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS et al. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital. *Mayo Clin Proc* 2014; 89 : 241-53.
37. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682.
38. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 345-349.
39. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478-487.
40. Soriano G, Román E, Córdoba J, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1922-1930.
41. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cir-

- rhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783–792.
42. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071–1081.
 43. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al, and the Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254–2261.
 44. de Franchis R, and the Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762–68.
 45. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266–72.
 46. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823–32.
 47. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int* 2014; 34:823–33.
 48. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1155–1165.
 49. Juniper M, Smith N, Kelly K et al. Measuring the units: a review of patients who died with alcohol-related liver disease . London: National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, 2013.
 50. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC et al . UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients . *Gut* 2015 ; 64 : 1680-1704 .
 51. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al . Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding . *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21.
 52. Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609–15.
 53. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 746–753.
 54. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:669–676.
 55. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdharmrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance . *World J Hepatol* 2016;8:307–21 .
 56. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991; 100:1737–1742.
 57. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, et al. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:186–193.
 58. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A . Acute kidney injury in cirrhosis . *Hepatology* 2008 ; 48 : 2064-2077.
 59. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970; 49:175–185.
 60. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122:1658–1676.

BÖLÜM 46

KARACİĞER SİROZU VE TÜM YÖNLERİYLE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Berat EBİK¹

Hüseyin KAÇMAZ²

GİRİŞ

Siroz mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir ve sağlık sistemi içerisinde giderek artan bir yük oluşturmaktadır. Karaciğerin büyük fonksiyonel rezervi nedeniyle hastalar hastalığın ileri dönemine kadar zor tespit edilirler. Siroz, kronik karaciğer hastalıklarının son noktasıdır.

Sirozun kesin tanısı histolojik olarak konuluyor olsa da klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile bir kişiye siroz tanısı konulabilir. Klinik olarak sirotik karaciğerdeki östrojen metabolizmasının bozulması sonucu palmar eritem ve jinekomasti oluşur. Portopulmoner şantlara bağlı çomak parmak görülebilir. Cilt üzerinde telenjektaziler (spider anjioma) sirozda oldukça sık görülür. Yine portal hipertansiyona bağlı olarak göbekte dilate abdominal venler (Caput medusae) dikkati çeker. Bunun yanında özellikle alkolik sirozlu hastalarda parotis bezinde büyüme olur. İleri sirotik vakalarda gelişen asite bağlı karın şişkinliği, kaslarda atrofi ve ağızdan gelen amonyak kokusu diğer tespit edilebilecek bulgulardandır.

Görüntülemede ise endoskopi ile özofagus ve/veya fundus varislerinin varlığı, ultrason ve/veya

bilgisayarlı tomografide asit, splenomegali ve genel olarak küçülmüş, sınırları bozulmuş, nodüler yapıda ve sağ/sol lob oranının sol lob lehine bozulduğu bir karaciğer görüntüsü ile birlikte laboratuvar olarak hipoalbuminemi varlığı, trombositopeni, protrombin zamanında uzama ve AST/ALT oranının 1'in üzerine çıkması, serum AST/trombosit oranı indeksi (APRI) 2'nin üzerinde olduğunda bu vakalara biyopsi yapılmadan siroz tanısı konulabilir (1-7).

Bu bölümde karaciğer sirozunda önemli olan laboratuvar parametrelerinden bahsedeceğiz.

LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Karaciğer sirozunda laboratuvar bulguları bazen sirozun ilk belirtisi olabilir.

Aminotransferazlar: Aspartat aminotransferaz (AST, SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT, SGPT) hepatosit hasarı sonucu kana salınan intraselüler enzimlerdir. Bu enzimlerin kanda artışı hepatosit hasarını gösterir ve karaciğer fonksiyonunu direkt olarak yansıtmaz (8). Karaciğer sirozunda özellikle ileri dönemde normal seviyede olabilir. Sirozda AST ve ALT genel-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, beratebik@gmail.com

² Uzm. Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drkacmaz02@hotmail.com

litesini düşüren bu durum bazen gizli bir ensefalopatinin göstergesi olabilir. Böyle durumlarda kanda amonyak bakılmalıdır. Obez olanlar, depresyonda olanlar ve uyku apnesi problemi olanlarda yorgunluk daha sık görülür. Böyle bir hastada yorgunluğa sebep olabilecek anemi, tiroid bozuklukları, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi gibi), vitamin ve mineral eksiklikleri araştırılmalı, varsa eksiklikler ve bozukluklar düzeltilmelidir (17).

KAYNAKLAR

- Scaglione SJ, Kliethermes S, Cao G, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States: a population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(8):690–696.
- Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Tenth Edition chapter 7 Overview of Cirrhosis Patrick S., Kamath and Vijay H. Shah
- Liver Cirrhosis Detlef Schuppan and Nezam H. Afdhal Division of Gastroenterology and Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA Published in final edited form as: *Lancet*. 2008 March 8; 371(9615): 838–851. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9
- Wen-Ce Zhou, Quan-Bao Zhang, Liang Qiao Pathogenesis of liver cirrhosis *World J Gastroenterol* 2014 June 21; 20(23): 7312-7324 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
- Crespo G, Fernandez-Varo G, Marino Z, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study. *J Hepatol* 2012; 57:281-7.
- Colecchia A, Montrone L, Scafoli E, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143:646-54.
- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139:1246-56, 1256 e1-5
- Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:110.
- Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. Multivirc Group. *Hepatology* 1998;27:1213-9.
- Friedman L, Chopra S, Grover S. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Up-to-date review, Apr 04, 2018.
- Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Ann Clin Biochem* 2002;39:22-5.
- J Community Hosp Intern Med Perspect. 2017 Jan; 7(1): 8–14. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective Published online 2017 Mar 31. doi: 10.1080/20009666.2017.1302704
- Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56:810-8.
- Halfon P, Munteanu M, Poynard T (2008). FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis *Gastroenterol Clin Biol* . 32 (6):22-39. doi : 10.1016/S0399-8320(08)73995 . PMID 18973844
- Ferlitsch M, Reiberger T, Hoke M, et al. von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56:1439-47
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133:481-8.
- Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143:1253-60, e1-4.

BÖLÜM

47

PORTAL HİPERTANSİYON

Kübra AKAN¹

GİRİŞ

Portal venöz sistem kapiller kanı özofagus, mide, ince ve kalın bağırsak, safra kesesi, pankreas ve dalaktan karaciğere taşıyan sistemdir (1,2).

Normal koşullarda karaciğer kalp debisinin %25-30' unu alan bir organdır. Karaciğer kan akımının %75'i portal ven %25'i ise hepatik arter tarafından sağlanır. Bu dual kanlanma sistemi karaciğerin anoksiye karşı dirençli olmasını sağlar. Portal ven ve hepatik arter sistemi arasında bir uyum mevcuttur (3). Örneğin portal ven trombozunda olduğu gibi karaciğere giden portal kan akımında bir azalma olduğunda hepatik arter kan akımı artarak karaciğer kan dolaşımının sabit düzeyde devam etmesini sağlar. Bu durum hepatik arteriyel tampon cevabı olarak adlandırılır.

Hepatik sinüzoidler endoteldeki fenestralar ve bazal membranın olmaması nedeniyle yüksek düzeyde geçirgendir ve Disse aralığı ile komşudur. Disse aralığında hepatik stellat hücreler (İto hücreleri olarak da adlandırılır) ve Kupffer hücreleri bulunur. Bu iki hücre tipi sinüzoidal hemodinaminin sağlanması ve portal hipertansiyondaki (PHT) düzenlemelerde önemlidir. Hepatik stellat hücreler normal koşullarda A vitamini depolayan sessiz hücrelerken, siroz ve PHT'da

yapısal değişikliğe uğrayarak kontraktilite özelliği kazanır ve sinüzoidal perisitler olarak görev yaparlar. Sinüzoidlerde meydana gelen vazoregülasyonda aynı zamanda çeşitli mediyatörler görev alır, bunlardan en önemlileri; nitrik oksid (NO), endotelin (ET), noradrenalin, anjiotensin, prostoglandinler, tromboksan ve lökotrienlerdir.

Portal hipertansiyon Patofizyolojisi

Portal hipertansiyon portal sistemde basınç artışı olarak tanımlanır. Ohm kanununa göre bir damar içindeki basıncı belirleyen faktörler kan akımı ve akıma karşı olan dirençtir. Buna göre portal basıncı belirleyen faktörler intrahepatik direnç ve portal vendeki kan akımıdır. PHT sıklıkla hem intrahepatik direncin hem de portal vendeki kan akımının artması sonucunda meydana gelir.

PHT gelişiminde yapısal ve dinamik değişiklikler rol oynar. Intrahepatik vazokonstriksiyon, splanknik ve periferik vazodilatasyondan oluşan vasküler değişiklikler dinamik ve geriye dönüşü olması nedeniyle önemlidir. Dinamik değişikliklerin oluşumunda vazokonstriktör mediyatörlerin üretimindeki artış (endotelinler, anjiotensin-II, norepinefrin, tromboksan A2) ve va-

¹ Arş. Gör. Dr., İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.kubraakan@yahoo.com

yanoakrilat enjeksiyonu endoskopik hemostazın sağlanmasında tercih edilen tedavi seçeneğidir. TIPS uygun hastalarda alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Fundus varisleri eşlik eden geniş çaplı gastro/splenorenal kollateraller mevcut sa balon oklude retrograd/antegrad transvenöz obliterasyon (BRTO/BATO) ile de tedavi edilebilir fakat bununla ilgili geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Portal Hipertansif Gastropati

Siroz evresi CHILD B-C olan, özofagus varisi bulunan hastalardaki sıklığı %30-45 arasında değişmektedir. Gastrik antral vasküler ektaziden (GAVE, karpuz mide) ayrımı yapılmalıdır çünkü patogenezi ve tedavi yaklaşımı farklıdır. Portal hipertansif gastropatide (PHG) midede özellikle fundus ve korpusta yılan derisi manzarası (mozaik patern) ve daha ileri evrelerde kırmızı noktalanmalar görülürken, GAVE’de antrumda zeminde mozaik patern olmadan kırmızı noktalanmalar görülür. Benzer lezyonlara intestinal sistemin farklı bölgelerinde de rastlanabilir; örneğin portal hipertansif duodenopati, portal hipertansif kolopati gibi. PHG sıklıkla kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi ile karşımıza çıkar. PHG’ye bağlı kronik kan kaybı olan hastalarda tedavide ilk seçenek NSBB’lerdir. PHG’ye bağlı akut kanama nadir görülmekle birlikte varis kanamalarında olduğu gibi tedavide vazoaktif ajanlar kullanılabilir. Özofagus veya fundus varislerinin endoskopik tedavi ile oblitere edilmesi PHG’nin kötüleşmesine neden olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Douglass B.E., Baggenstoss A.H., Hollinshead W.H., The anatomy of the portal vein and its tributaries. Surg Gynecol Obstet., 91 (5), 562-576 PMID: 14787850
2. Kamath P.S., Shah V.H., (2018). Portal hypertension related to bleeding. Arun J. Sanyal, Thomas D. Boyer, Keith D. Lindor, Norah A. Terrault (Eds.), Zakim and Boyer’s hepatology: a textbook of liver disease (7th ed., pp. 233-261). China: Elsevier
3. Lautt W.W., Greenway C.V., Conceptual review of the hepatic vascular bed. Hepatology, 7 (5), 952-963. DOI: 10.1002/hep.1840070527
4. Shah V.H., Kamath P.S., (2020). Portal hypertension and variceal bleeding. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt (Eds.), Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and liver disease pathophysiology diagnosis management (11th ed., pp. 1443-1470). Canada: Elsevier
5. Simonetto D.A., Liu M., Kamath P.S., Portal hypertension and related complications: diagnosis and management. Mayo Clin Proc., 94 (4), 714-726, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.12.020>
6. Bosch J., Groszmann R.J., Shah V.H., Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments. J Hepatol., 62 (1Suppl), 121-130 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.003
7. Watanabe K., Kimura K., Matsutani S., Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. Gastroenterology, 95 (2), 434-40 DOI: 10.1016/0016-5085(88)90501-x
8. Dilawari J., Chawla Y., Spontaneous (natural) splenoadrenorenal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: a series of 20 cases. Gut, 28 (10), 1198-200 DOI: 10.1136/gut.28.10.1198
9. Sarin S.K., Lahoti D., Saxena S.P., Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology, 16 (6) 1343-9 DOI: 10.1002/hep.1840160607
10. Tajiri T., Yoshida H., Obara K., General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). Digestive endoscopy (2010) 22, 1-9. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00929.x
11. Grace N., Groszmann R., Garcia-Tsao G., Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD Single Topic Symposium. Hepatology, 28 (3), 868-80. DOI: 10.1002/hep.510280339
12. De Franchis R., Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol, 43 (1), 167-76. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.05.009
13. Berzigotti A., Seijo S., Reverter E., Assessing portal hypertension in liver diseases. Expert Rev Gastroenterol Hepatol., 7 (2) 141-55. DOI: 10.1586/egh.12.83
14. Ross A., Bartley P., Sleight A., Current concepts: schistosomiasis. N Engl J Med, 2002;346, 1212-20. DOI: 10.1056/NEJMra012396
15. Abraldes J.G., Albillos A., Banares R., Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. Gastroenterology, 136 (5), 1651-8. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.043

16. Garcia-Tsao G., Bosch J., Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.*, 362 (9), 823-32. DOI: 10.1056/NEJMra0901512
17. Graham D.Y., Smith J.L., The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 80 (4), 800-9. PMID: 6970703
18. Bosch J., Groszmann R.J., Shah V.H., Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments., *J Hepatol.* 62 (10) 121-130. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.003
19. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, *J Hepatol.* 2 (69), 406-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
20. D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J., Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach, *Semin Liver Dis.* 19 (4), 475-505. DOI: 10.1055/s-2007-1007133
21. Albillos A., Banares R., Gonzalez M., Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis., *Am J Gastroenterol.* 102 (5) 1116-1126. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01191.x
22. De Franchis R., Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension., *J Hepatol.* 63 (3), 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022
23. Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding, *N Engl J Med.* 368, 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1211801
24. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis, *Hepatology.* 46 (3) 922-938. DOI: 10.1002/hep.21907
25. Chavez-Tapia N.C., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F., Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding- an updated Cochrane review, *Aliment Pharmacol Ther.* 34 (5) 509-18 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x
26. Shaheen N.J., Stuart E., Schmitz S.M., Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial, *Hepatology.* 41 (3), 588-594. DOI: 10.1002/hep.20593

BÖLÜM 48

PORTAL HİPERTANSİYONA CERRAHİ YAKLAŞIM

Ufuk ARSLAN¹

GİRİŞ

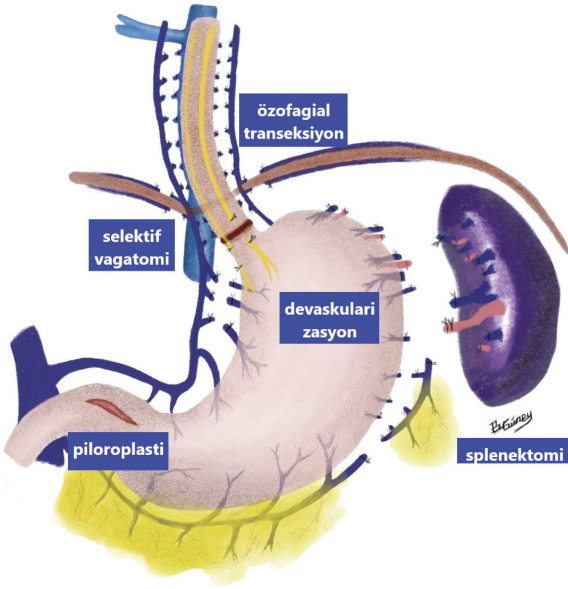
Gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak ve pankreası besleyen damarların hepsi splanknik dolaşımı meydana getirir ve bu dolaşımın istihatte 100 gr doku başına dakikada ortalama 30 ml kan akımı vardır. (1). Bu; kardiyak outputun %30'una tekabül eder. Bu kompartmanda vena mesenterica superior ve inferior, vena coronaria (vena gastrica sinistra), vena lienalis, vena pancreaticoduodenalis superior ve inferior damarlarının hepsi portal vene drene olur (Şekil 1). Herhangi bir nedenle portal venin basıncındaki artış mide, ince barsaklar, dalak ve pankreastaki venöz drenajı bozacağından, ilgili tüm organlarda staz ve venöz göllenmeye neden olur. Splenomegali gelişir, portal venin basıncını yenemeyen organlar kanı kalbe ulaştırabilmek için kollateral yollar geliştirmeye başlar. Başlıca distal özofagusta, splenorenal alanında, rektumda, retroperitonda ve batin ön duvarında kollateral venöz damarlar oluşur. Uzun süreli portal sistemdeki yüksek basınç, zaman zaman oluşan kollaterallerden kanamalara neden olabilir. Medikal tedavi ve endoskopik tedavi ile sonuç alınamayan kanamalarda cerrahi devreye girer.

Portal hipertansiyon; çoğunlukla kronik alkol alımı ve/veya beslenme alışkanlıkları ile daha az

sıklıkla viral enfeksiyonlar, otoimmün veya genetik hastalıklar tarafından tetiklenen hastalığın bir sonucu olarak karşımıza çıkar (2). Portal hipertansiyon; kronik karaciğer hastalığının son döneminde ortaya çıkan portal venöz sistemin basıncında artış olarak tanımlanır. Patofizyolojisini belirleyen en önemli faktör; kronik karaciğer hastalığı sırasında ortaya çıkan fibrozis ve sinüzoidal mikrodolaşım disfonksiyonuna bağlı portal kan akımına karşı intrahepatik vasküler dirençteki patolojik artıştır (3). Sağlıklı insanda portal ven basıncı ortalama 5-10 mmHg arasında değişmektedir. Bu değerin üzeri portal hipertansiyon olarak kabul edilir. Ancak günümüzde portal ven basıncı yerine '*hepatik venöz basınç gradienti (HVPG)*' daha sık kullanılmaktadır. Her ne kadar 6 mmHg üzeri değer portal hipertansiyon kabul edilse de 10 mmHg üzeri HVPG; dekompanse siroz, özofagus varisleri ve hepatoselüler karsinom gelişimi riskini artırmaktadır (4-7). Uzun vadede mortal sonuçlara varabilen portal hipertansiyon tedavisi bu yüzden önem arz etmektedir.

Bu bölümde portal hipertansiyon tedavisine kısaca giriş yapıp daha sonra ayrıntılı olarak cerrahi tedavisinden bahsedilecektir.

¹ Uzm. Dr., Gastroenteroloji Cerrahisi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulamaları Araştırma Merkezi, drufuk33@hotmail.com



Şekil 4. Sugiura prosedürü (Burak Güney'in arşivinden)

Hassab Prosedürü

Özofagogastrik varis kanamaları tedavisinde distal özofajektomi, proksimal gastrektomi veya kardiya rezeksiyonu gibi radikal rezeksiyon prosedürleri, sirozu olan ve komorbiditesi yüksek hastalar için fazla invazif yöntemler olabilmektedirler (34). Bu tedavinin alternatifi olarak 1967 yılında Mısırlı cerrah Hassab tarafından daha az invazif bir yöntem geliştirilmiştir (18). Prosedür; özofagus transeksiyonu olmadan splenektomi ile birlikte subfrenik venler dahil midenin kardiya kısmı ve intraabdominal özofagusun devaskülarizasyonunu içermektedir. Sol gastrik arter ve splenik arter bağlanarak portal sistem kan akımı azaltılır. Böylece portal sistem dekomprese edilir. Bu prosedür varis kanamalarını kontrol edilmesinde etkili bir prosedürdür.

Johnston Prosedürü

Stapler yardımcı özofagus transeksiyonu ve re-anastomozunu içerir.

Asit tedavisi

Karaciğer sirozuna bağlı gelişen portal hipertansiyonun komplikasyonlarından biri de asittir. Asit, periton boşluğunda sıvı birikimi olarak

tanımlanır. Portal hipertansiyon geliştikçe lokal olarak vazodilatör ajanlar salınır. Bunlardan en bilineni nitrik oksittir. Bu mediyatörler splanchnik damarlarda hipotansiyona yol açar. Gelişen vazodilatasyona sekonder renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sistem ve vazopressin mekanizmaları aktive olur. Bunların sonucunda renal sodyum ve su tutulumuna bağlı asit gelişir. Sirotik hastada asit gelişimi prognozun kötüleştiğinin göstergesidir.

Asiti olan her hastada alkol ve non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı minimale indirilmelidir. Tedavide ilk su ve tuz kısıtlaması, yatak istirahati ve diyet düzenlemesi yapılır. Medikal tedavide diüretikler kullanılır. Diüretik tedavisine yanıt alınamayan masif asitte parasentez yapılabilir. Bu tedaviler ile kontrol altına alınamayan asitte TIPS etkilidir. Yüksek doz diüretiklere (400 mg/gün spironolakton, 160 mg/gün furosemid) veya terapötik parasenteze rağmen kısa bir sürede tekrarlayan asite refrakter asit denir (35,36). Diyet, medikal tedavi ve TIPS ile kontrol altına alınamayan asit varlığında karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir.

Karaciğer Transplantasyonu

Kronik karaciğer hastalığına bağlı gelişen portal hipertansiyonda ve bununla ilişkili komplikasyonlar varlığında, uygun endikasyonlarda karaciğer transplantasyonu en önemli tedavi yöntemi haline gelmiştir. Uygulanan başarılı bir karaciğer transplantasyonu ile hem altta yatan hastalık hem de buna bağlı gelişen komplikasyonlar tedavi edilebilir. Ancak akut kanama tedavisinde yeri yoktur. Kitabın ilerleyen bölümlerinde karaciğer transplantasyonuna ayrıntılı değinilecektir.

KAYNAKLAR

1. Harper D, Chandler B. Splanchnic circulation. *BJA Education*, 2016; 16 (2): 66–71.
2. Sauerbruch T, Schierwagen R, Trebicka J. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Version 1. F1000Res. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-533. Published online 2018 May 2. doi: 10.12688/f1000research.13943.1

3. Gracia-Sancho J, Laleman W. Mechanisms of portal hypertension: Bench to bedside. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016; 8(6): 160–166.
4. Groszmann R.J, Garcia-Tsao G, Bosch J. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254–2261.
5. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481–488.
6. Ripoll C, Groszmann R.J, Garcia-Tsao G. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009;50:923–928.
7. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(4):714–726. doi:10.1016/j.mayocp.2018.12.020.
8. Sarin SK, Kumar A, Angus PW. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for study of the liver recommendations. *Hepatol Int*. 2011; 5(2):607–624.
9. de Franchis R, Baveno V. Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* (2010); 53(4):762–768.
10. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* (2008); 48(Suppl 1):S68–S92.
11. de Franchis RBaveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
12. Luca A, D'Amico G, La Galla R. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* (1999); 212:411–421.
13. Warren WD, Salam AA, Hutson D. Selective distal splenorenal shunt. Technique and results of operation. *Arch Surg* (1974); 108(3):306–314.
14. Zuiki T, Hosoya Y, Sakuma Y. Laparoscopic gastric devascularization without splenectomy is effective for the treatment of gastric varices. *Int J Surg Case Rep*. 2016; 19: 119–123. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.12.036
15. Hillert C, Fischer L, Broering DC. Liver transplantation in patients with liver cirrhosis and esophageal bleeding. *Langenbecks Arch Surg* (2003); 388(3):150–154.
16. Sujoy P. Current role of surgery in portal hypertension. *Indian J Surg* (2012); 74(1):55–66. doi:10.1007/s12262-011-0381-8
17. Sugiura M, Futagawa S. Esophageal transection with paraesophagogastric devascularizations (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices. *World J Surg* (1984); 8(5):673–679
18. Hassab MA. Gastro-esophageal decongestion and splenectomy GEDS (Hassab), in the management of bleeding varices. Review of literature. *Int Surg* (1998); 83(1):38–41
19. Spence RA, Johnston GW. Results in 100 consecutive patients with stapled esophageal transection for varices. *Surg Gynecol Obstet* (1985); 160(4):323–329
20. Mathur SK, Shah SR, Nagral SS. Transabdominal extensive esophagogastric devascularization with gastroesophageal stapling for management of noncirrhotic portal hypertension: long-term results. *World J Surg* (1999); 23(11):1168–1174
21. Collins JC, Rypins EB, Sarfeh IJ. Narrow-diameter portacaval shunts for management of variceal bleeding. *World J Surg* (1994); 18(2):211–215
22. Inokuchi K, Beppu K, Koyanagi N. Fifteen years' experience with left gastric venous caval shunt for esophageal varices. *World J Surg*. (1984); 8(5):716–721
23. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N. Surgical management in portal hypertension. *Hepatic Surgery*. IntechOpen, 2013. <http://dx.doi.org/10.5772/52899>
24. Millikan WJ Jr, Warren WD, Henderson JM. The Emory prospective randomized trial: selective versus nonselective shunt to control variceal bleeding. Ten year follow-up. *Ann Surg*. 1985; 201(6):712–22.
25. Rikkers LF, Jin G. Variceal hemorrhage: surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22(4):821–42.
26. Tajiri T, Onda M, Yoshida H. Long-term results of modified distal splenorenal shunts for the treatment of esophageal varices. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47(33):720–3.
27. Shields R. Small-diameter PTFE portosystemic shunts: portocaval vs mesocaval. *HPB Surg*. 1998;10(6):413–4.
28. Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg*. 1967;166(3):437–55.
29. Henderson JM, El Khishen MA, Millikan WJ. Management of stenosis of distal splenorenal shunt by balloon dilation. *Surg Gynecol Obstet*. 1983;157(1):43–8.
30. Yamamoto S, Hidemura R, Sawada M. The late results of terminal esophagoproximal gastrectomy (TEPG) with intensive devascularization and splenectomy for bleeding esophageal varices in cirrhosis. *Surgery*. 1976; 80(1):106–14.
31. Idezuki Y, Sugiura M, Sakamoto K. Rationale for transthoracic esophageal transection for bleeding varices. *Dis Chest*. 1967 Nov;52(5): 621–31.
32. Sugiura M, Futagawa S. A new technique for treating esophageal varices. *J Thorac-Cardiovasc Surg*. 1973 Nov;66(5):677–85.
33. Feng AC, Liao CY, Fan HL. The modified Sugiura procedure as bridge surgery for liver transplantation: a case report. *J Med Case Rep*. 2015; 9: 50.
34. Mitsis M, Katsanos KH, Fatouros M. Hassab's operation for bleeding gastric varices. *Ann Gastroenterol*. 2012; 25(2): 182.
35. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646–1654.
36. Ginès P, Quintero E, Arroyo V. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatolgy* 1987;7:122–128.

BÖLÜM 49

PORTAL VEN VE SPLENİK VEN TROMBOZUNA KLİNİK VE CERRAHİ YAKLAŞIM

Fatih KIVRAKOĞLU¹

Murat GÜNER²

M.Fevzi CELAYİR³

GİRİŞ

Portal ven kanı gastrointestinal sistemden, dalak, pankreas ve safra kesesinden karaciğere taşıyan ana damardır. Portal ven trombozu (PVT) varis kanaması gibi hayatı tehdit eden durumlara yol açabilmektedir bu nedenle erken tanı ve tedavi hayati önem taşımaktadır. Akut ve kronik PVT olarak karşımıza çıkabilmektedir. PVT karaciğer hastalıklarıyla birlikte veya karaciğer hastalığı olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Portal vende ortaya çıkan bir obstruksiyon veya tromboz geride kalan organların kan akımında problemlere yol açmakta ve portal hipertansiyona neden olabilmektedir. PVT non-sirotik prehepatik portal hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biridir. Etiyolojide birçok neden yer almakla birlikte en sık olarak fibrin trombüsü, tümör trombüsü, hiperkoagulopati ve ekstrinsik kompresyon yer almaktadır. Ultrasonografi, Magnetik Rezonans Görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi tanı koymada en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Tedavide antikoagulanlar, girişimsel radyolojik işlemler ve gerektiğinde cerrahi girişimler uygulanabilmektedir.

Splenik ven trombozu (SVT) oldukça nadir görülen bir durumdur. Yakın ilişkisi nedeniyle pankreas hastalıkları, ekstrinsik bası veya endotelial vasküler hasar gibi birçok neden etiyolojide yer almaktadır. SVT splenemogali, portal hipertansiyonun eşlik etmediği izole gastrik varis kanaması gibi bulgular ile ortaya çıkabilmektedir. Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi, Magnetik Rezonans Görüntüleme tanı koymada en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Tedavide girişimsel radyolojik işlemler ve cerrahi girişimler uygulanabilmektedir.

PORTAL VEN ANATOMİSİ

Portal ven kanı gastrointestinal sistemden, dalak, pankreas ve safra kesesinden alıp karaciğere getirmektedir. Karaciğere gelen kanın yaklaşık %75' i portal venöz sistem ile %25' i ise hepatik arter yoluyla sağlanmaktadır. Superior mezenterik ven ve splenik ven birleşerek portal veni oluşturmaktadır. Portal ven hepatoduodenal ligament içerisinde, koledok ve hepatik arterin arkasında yerleşim gösterir. Hepatik hilus düze-

¹ Uzm. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, dr.fkivrakoglu@gmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mgunerus@yahoo.com

³ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, fcelayir@gmail.com

varis kanama öyküsü olan hastalarda uygun profilaktik tedaviler verildikten sonra antikoagülan tedavi verilmesini önerilmektedir. Bant ligasyonu sonrası gelişen özofageal ülserlere bağlı kanama riski nedeniyle böyle hastalarda beta blokör tedavi EBL'ye tercih edilmektedir.

PVT karaciğer transplantasyonunu komplike hale getirdiğinden ileri sirozu olup transplantasyon listesinde olan hastalarda eğer kontrendikasyonları yoksa antikoagülan tedavi önerilmektedir. Tedavinin hedefi, portal venin parsiyel veya tam rekanalizasyonu ve tromboz progresyonunun engellenmesidir.

Antikoagülan Ajan Seçimi: Antikoagülan tedavi verilecekse varfarin yerine enoksaparin tercih edilmektedir çünkü etki süresi daha kısadır, antikoagülasyon düzeyi daha az değişkendir, izlem ihtiyacı daha azdır ve karaciğer transplantasyonu zamanındaki hastalarda yönetimi daha kolaydır. Diğer alternatif ise varfarindir. Eğer varfarin kullanılırsa INR hedefi 2-3 arasındır.

Komplikasyonların Yönetimi: Kronik PVT komplikasyonları asit, varis kanama, hepatik ensefalopati, kaşıntı ve kolanjittir. Bu komplikasyonların yönetimi PVT'si olmayan hastalar gibidir.

Prognoz

Komplike olmayan akut PVT'li hastaların, rekanalizasyon gelişsin/gelimesin uzun dönem sağkalımları görece iyidir (11,17). Prognoz altta yatan hastalığa bağlıdır (17,55). Asit varlığı ve splenik venin olaya dahil olması rekanalizasyon sağlanamaması için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır; bu iki özelliğe sahip hastalarda hiç rekanalizasyon sağlanamamıştır (31). Mezenter ven trombozuna bağlı intestinal iskemi gelişen hastalarda hastane içi mortalite %44 olarak saptanmış olup bu oran durumun ciddiyetini göstermektedir (56). Mezenter ven trombozuna bağlı intestinal iskemi kısa bağırsak sendromundan ve artmış geç mortalite oranından sorumludur. Antikoagülasyon tedaviye erken başlanması

bu korkulan komplikasyonlardan kaçınmak için kritik öneme sahiptir (31).

KAYNAKLAR

1. Koç, Z., L. Oguzkurt, and S. Uluşan, *Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT*. Diagnostic and Interventional Radiology, 2007. 13(2): p. 75.
2. Ryan, S., M. McNicholas, and S.J. Eustace, *Anatomy for diagnostic imaging e-book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
3. Atasoy, Ç. and E. Özyürek, *Prevalence and types of main and right portal vein branching variations on MDCT*. American Journal of Roentgenology, 2006. 187(3): p. 676-681.
4. Sureka B, Patidar Y, Bansal K, Rajesh S, Agrawal N, Arora A. Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance. Br J Radiol. 2015;88(1055):20150326. doi:10.1259/bjr.20150326
5. Cheng, Y., et al. *Variation of the intrahepatic portal vein: angiographic demonstration and application in living-related hepatic transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 1996.
6. Couinaud, C., *Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation*. Digestive surgery, 1999. 16(6): p. 459-467.
7. Wu, T.-C., et al., *Reappraisal of right portal segmental ramification based on 3-dimensional volume rendering of computed tomography during arterial portography*. Journal of computer assisted tomography, 2007. 31(3): p. 475-480.
8. Germain, T., et al., *Liver segmentation: practical tips*. Diagnostic and interventional imaging, 2014. 95(11): p. 1003-1016.
9. Lau, S.T., et al., *The anomalous splenic vein: a case report and review of the literature*. Journal of pediatric surgery, 2005. 40(9): p. 1492-1494.
10. Netter, F.H., *Atlas of Human Anatomy/Frank H. Netter*. East Hannover, New Jersey, 1990. 592.
11. DeLeve, L.D., D.-C. Valla, and G. Garcia-Tsao, *Vascular disorders of the liver*. Hepatology (Baltimore, Md.), 2009. 49(5): p. 1729.
12. Chawla, Y.K. and V. Bodh, *Portal vein thrombosis*. Journal of clinical and experimental hepatology, 2015. 5(1): p. 22-40.
13. Weber, S.M. and L.F. Rikkers, *Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis*. World journal of surgery, 2003. 27(11): p. 1271-1274.
14. Sogaard, K.K., et al., *Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment*. BMC gastroenterology, 2007. 7(1): p. 34.

15. Kocher, G. and A. Himmelmann, *Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases*. Swiss medical weekly, 2005. 135(2526).
16. Condat, B., et al., *Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy*. Hepatology, 2000. 32(3): p. 466-470.
17. Condat, B. and D. Valla, *Nonmalignant portal vein thrombosis in adults*. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, 2006. 3(9): p. 505-515.
18. Valla, D.-C. and B. Condat, *Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management*. Journal of hepatology, 2000. 32(5): p. 865-871.
19. Dumortier, J., et al., *Diagnosis and treatment of biliary obstruction caused by portal cavernoma*. Endoscopy, 2003. 35(05): p. 446-450.
20. Sarin, S.K., et al., *Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction*. Liver International, 2006. 26(5): p. 512-519.
21. Northup, P.G., et al., *Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2008. 6(1): p. 2-9.
22. Loudin, M. and J. Ahn, *Portal vein thrombosis in cirrhosis*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2017. 51(7): p. 579-585.
23. Condat, B., et al., *Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study*. Hepatology, 2003. 37(6): p. 1302-1308.
24. Gupta, D., et al., *Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction*. The American journal of gastroenterology, 2001. 96(12): p. 3395-3399.
25. Sanyal, A.J., *Acute portal vein thrombosis in adults: clinical manifestations, diagnosis, and management*. Wolters Kluwer, 2016.
26. Tessler, F., et al., *Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging*. AJR. American journal of roentgenology, 1991. 157(2): p. 293-296.
27. Gabata, T., et al., *Gallbladder varices: demonstration of direct communication to intrahepatic portal veins by color Doppler sonography and CT during arterial portography*. Abdominal imaging, 1997. 22(1): p. 82-84.
28. Van Gansbeke, D., et al., *Sonographic features of portal vein thrombosis*. American journal of roentgenology, 1985. 144(4): p. 749-752.
29. Primignani, M., *Portal vein thrombosis, revisited*. Digestive and Liver Disease, 2010. 42(3): p. 163-170.
30. Tublin, M., G. Dodd 3rd, and R. Baron, *Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics*. AJR. American journal of roentgenology, 1997. 168(3): p. 719-723.
31. Plessier, A., et al., *Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study*. Hepatology, 2010. 51(1): p. 210-218.
32. Hall, T., et al., *Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review*. World journal of surgery, 2011. 35(11): p. 2510.
33. Plessier, A., et al., *Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study*. Hepatology, 2010. 51(1): p. 210-8.
34. Turnes, J., et al., *Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. 6(12): p. 1412-7.
35. Sogaard, K.K., et al., *Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment*. BMC Gastroenterol, 2007. 7: p. 34.
36. Delgado, M.G., et al., *Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. 10(7): p. 776-83.
37. DeLeve, L.D., D.C. Valla, and G. Garcia-Tsao, *Vascular disorders of the liver*. Hepatology, 2009. 49(5): p. 1729-64.
38. Primignani, M., *Portal vein thrombosis, revisited*. Dig Liver Dis, 2010. 42(3): p. 163-70.
39. Levi Sandri, G.B., et al., *Portal vein thrombosis before liver transplant does not alter postoperative patient or graft survival*. Exp Clin Transplant, 2014. 12(3): p. 238-40.
40. Pannach, S., J. Babatz, and J. Beyer-Westendorf, *Successful treatment of acute portal vein thrombosis with rivaroxaban*. Thromb Haemost, 2013. 110(4): p. 626-7.
41. Lenz, K., et al., *Successful treatment of partial portal vein thrombosis (PVT) with low dose rivaroxaban*. Z Gastroenterol, 2014. 52(10): p. 1175-7.
42. Intagliata, N.M., et al., *Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation*. Dig Dis Sci, 2016. 61(6): p. 1721-7.
43. EASL Clinical Practice Guidelines: *Vascular diseases of the liver*. J Hepatol, 2016. 64(1): p. 179-202.
44. Condat, B., et al., *Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy*. Hepatology, 2000. 32(3): p. 466-70.
45. Amitrano, L., et al., *Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses*. Am J Gastroenterol, 2007. 102(11): p. 2464-70.
46. Blum, U., et al., *Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis: treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and local thrombolysis*. Radiology, 1995. 195(1): p. 153-7.
47. Cherukuri, R., et al., *Percutaneous thrombolysis and stent placement for the treatment of portal vein thrombosis after liver transplantation: long-term follow-up*. Transplantation, 1998. 65(8): p. 1124-6.
48. Hänig, V., G. Stenzel, and M. Rössle, *[Acute portal vein thrombosis in liver cirrhosis: successful recanalization with the use of a portosystemic shunt (TIPS)]*. Rofo, 1996. 165(4): p. 403-5.

49. Hall, T.C., et al., *Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review*. World J Surg, 2011. 35(11): p. 2510-20.
50. Hollingshead, M., et al., *Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(5): p. 651-61.
51. de Franchis, R., *Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension*. Journal of hepatology, 2010. 53(4): p. 762-768.
52. Okuda, K. *Inferior vena cava thrombosis at its hepatic portion (obliterative hepatocavopathy)*. in *Seminars in liver disease*. 2002. Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
53. Cao, G., et al., *Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement*. Acta Radiol, 2013. 54(5): p. 526-32.
54. Sanyal, A.J., *Chronic portal vein thrombosis in adults: Clinical manifestations, diagnosis, and management*. Monografia en Internet]. Walthman (MA): UpToDate, 2016.
55. Condat, B., et al., *Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy*. Gastroenterology, 2001. 120(2): p. 490-497.
56. Schoots, I., et al., *Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology*. British Journal of Surgery, 2004. 91(1): p. 17-27.

BÖLÜM 50

KARACİĞER HASTALIKLARINDA ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

Mehmet KÖROĞLU¹

GİRİŞ

Karaciğer fonksiyonlarının çeşitliliği, karmaşık kan akışı ve safra ağacı ile yakın ilişkisi, karaciğer hastalığının farklı tezahürlerine katkıda bulunur. Karaciğer semptomları veya bulguları ile başvuran birçok hastada ekstrahepatik hastalık olabilir; örneğin, hassas, genişlemiş bir karaciğere, birincil bir karaciğer bozukluğundan çok, karaciğer tıkanıklığı ile birlikte kalp yetmezliği gibi sistemik bir bozukluk neden olabilir (1).

Karaciğer bozukluğu olan hastalar, anormal karaciğer kimyalarının tesadüfen keşfedilmesinden dekompanse siroza kadar çeşitli nedenlerle tıbbi müdahaleye gelir. Yorgunluk gibi karaciğer hastalığına bağlı birçok şikayet nonspesifiktir; Ayırıcı tanıda karaciğer hastalığı düşünülmedikçe bu şikayetlerin hepatik kökeninin tanınması gecikebilir.

Karaciğer disfonksiyonu olan bir hastada halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk ve kilo değişikliğinin varlığı sorgulanmalıdır. Sarılık olası karaciğer hastalığının dramatik sonucudur. Bir hasta önce skleral sarılık yerine açık renkli dışkı veya koyu renkli idrar fark edebilir. Hasta başkaları tarafından fark edilene kadar sarılıktan habersiz olabilir.

Karaciğer hastalığına bağlı karın ağrısının çeşitli nedenleri olabilir. Semptomatik safra kesesi taşları, safra yolu hastalığında ağrı yaygındır. Kronik hepatit C, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik hepatoselüler bozukluklarda ağrı görülebilir. Şiddetli olabilen karın ağrısı, akut viral hepatitte ve Budd-Chiari sendromunda olduğu gibi kalp yetmezliğinde geri basınçtan veya hepatik ven tıkanıklığından kaynaklanan karaciğer tıkanıklığında da sık görülür.

KARACİĞER HASTALIĞI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Öykünün önemli bir yönü, karaciğer hastalığı için olası risk faktörlerinin belirlenmesidir. Öykü, alkol tüketimi hakkında, sıklık ve davranış şekli dahil, yönlendirilmiş sorgulamayı içermelidir. İlk alkol kullanım yaşı ve tüketimin yaşla birlikte artıp artmadığı araştırılmalıdır. Aile üyelerine ayrıca hastanın alkol kullanımına ilişkin algıları ve bunun kişisel ilişkilerde veya iş performansında zorluklara yol açıp açmadığı sorulmalıdır. Karaciğer disfonksiyonunun bir nedeni olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının artan sıklığıyla diabetes mellitus, hiperlipidemi veya kilo alımı gibi komorbid durumlar not edilmelidir (2).

¹ Uzm. Dr., Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mehmedkoroglu@hotmail.com

belirleyebilir. Sirozlu bir hastada karaciğer açıklığı azalabilirken, hepatomegali kalp yetmezliği, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kolestatik siroz formlarından kaynaklanan karaciğer tıkanıklığında tespit edilir. Karaciğer en iyi şekilde hasta sırtüstü pozisyonda, kollar vücudun yanına paralel ve dizler bükülerek karın kaslarını gevşeterek muayene edilir. Palpasyon, karnın sağ alt kadranda başlamalı ve yukarı göğüs kafesine doğru hareket etmeli, böylece karaciğer kenarı yukarı doğru hissedilir. Normal bir karaciğer kenarı pürüzsüzdür ve bazen palpe edildiğinde hafif hassastır. Genel olarak, sağ kostal sınırın 2 cm altına kadar hissedilen bir karaciğer kenarı normal kabul edilir, ancak normal büyüklükte bir karaciğer, amfizem gibi diğer anormallikler tarafından aşağıya doğru yer değiştirebilir. Zayıf deneklerde karaciğer kenarı, boyut olarak normal olsa bile derin inspirasyonla hissedilir. Karaciğer, sirozda olduğu gibi sert ve düzensiz hissedebilir veya sağ kalp yetmezliğinde olduğu gibi akut viral hepatitte, alkolik hepatitte veya karaciğer tıkanıklığında olduğu gibi hafifçe hassas, genişlemiş ve pürüzsüz olabilir. Karaciğer orta hat boyunca uzanabilir ve sol lob epigastriyumda hissedilebilir. Asit varlığında, göğüs kafesinin altına parmak uçları ile hızlı basınç uygulanarak karaciğer kenarı tespit edilebilir.

Palpe edilebilen bir safra kesesi, safra sisteminin tıkanıldığını gösterirken, inspirasyon sırasında palpasyonla ortaya çıkan hassasiyet (Murphy işareti) akut kolesistiti düşündürür. Hepatik apsesi olan hastalarda hepatomegali ile birlikte belirgin karaciğer hassasiyeti görülür.

Splenomegali, sol orta aksiller çizgide 9. ve 11. kaburgalar arasında perküsyonda matite olarak alınır. Palpe edilebilir bir dalak ucu, kronik karaciğer hastalığı olan bir hastada portal hipertansiyonu ima eder, splenomegali, akut viral hepatitte ve hem karaciğeri hem de dalağı içeren infiltratif bozukluklarda da tespit edilebilir. Melena, anemi veya açıklanamayan hepatik ensefalopati nede-

niyle gastrointestinal kanamadan şüpheleniliyorsa rektal muayene zorunludur.

TAM FİZİKSEL MUAYENE

Rallerin varlığı ve juguler venöz basıncın belirginleşmesi, karaciğer tıkanıklığının bir nedeni olarak kalp yetmezliği veya perikardiyal hastalığı düşündürür. Karaciğer hastalığında sekonder cinsiyet özelliklerinin kaybı, bir erkek hastada vücut habitusunun feminizasyonunun yanı sıra koltuk altı ve kasık kıllarının kaybı ile kendini gösterir. Testis atrofisi de mevcut olabilir. Dekompanse sirozda periferik ödem yaygındır ve asit belirgin olmadan önce ortaya çıkabilir.

Nöropsikiyatrik değişiklikler, kişilikteki ince değişiklikleri veya hepatik ensefalopatiji içerebilir. Tamamen bilinçli bir hastada yapısal apraksi (örneğin beş köşeli bir yıldız çizememe veya okunaklı bir şekilde yazamama) hepatik ensefalopatide tipik bir bulgudur. Bir dizi ekstansör ve fleksör bilek hareketi ile karakterize edilen asterixis (4) parmakları en az 15 saniye ayırırken, hastanın bilekleri dorsifleksiyondayken ve kolları havadayken sağlanabilir. Titreme spesifik değildir ancak dekompanse sirozda yaygındır.

KAYNAKLAR

1. Approach to the Patient with Liver Disease . Paul Martin Goldman-Cecil Medicine, 2020;137, pp.942-949.
2. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, et. al.: Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis-associated cirrhosis in the United States: an analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. Am J Gastroenterol 2017; 112:pp.581-587.
3. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et. al.: Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. Gut 2017; 66: pp. 1154-1164.
4. Agarwal R, Baid R: Asterixis. J Postgrad Med 2016; 62: pp. 115-117.

BÖLÜM 51

KARACİĞER HASTALIKLARI VE NÖROLOJİK BULGULAR

Güven ARSLAN¹

GİRİŞ

Karaciğerin akut ve kronik hastalıkları tüm vücut sistemlerini etkilediği gibi santral ve periferik sinir sistemlerini de etkilemektedir. Dolayısıyla bu hastalarda çeşitli nörolojik bulgular görülebilmektedir.

Karaciğer hastalıklarının birçoğu önlenebilen veya tedavi edilebilen hastalıklar olduğundan nörolojik bulguların tanınması erken teşhis ve tedavi açısından önem arz etmektedir. Bu bölümümüzde karaciğer patolojileri ve yol açtıkları nörolojik bulgulara değineceğiz.

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Şüphesiz ki karaciğer hastalıklarında klinisyenleri en çok zorlayan durumlardan biri de ensefalopati tablosudur. Karaciğer hastalıklarının seyri boyunca herhangi bir aşamada ortaya çıkabilir. Bilinç durumunu etkileyen bozulmalarla birlikte çok çeşitli bulgularla kendini belli eder. Nihayetinde hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliği veya portosistemik şanta bağlı olarak gelişen bir beyin disfonksiyonu olarak tanımlanabilir (1). Tam veya kısmi geri dönüşümlü bir tablodur (6). Hafif bilinç bozukluğundan koma-

ya kadar uzanan bir yelpazede nörolojik ve psikiyatrik bulgulara yol açabilir.

Altta yatan patolojiye göre hepatik ensefalopatiyi 3 bölüme ayırabiliriz (2).

- Akut karaciğer yetmezliği (Tip A)
- Karaciğer hastalığı olmadan portosistemik şant (Tip B)
- Siroz ve portal hipertansiyon (Tip C)

Hepatik ensefalopatinin evrelendirilmesi için West Haven kriterleri kullanılır (Tablo 1) (2). Diğer bir sınıflama ise ISHEN'in (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) önermiş olduğu sınıflamadır ve ensefalopatiyi normal, minimal ve bariz ensefalopati olarak 3'e ayırır (3).

ENSEFALOPATİ MEKANİZMASI

Portal hipertansiyon nedeniyle normalde vücuttan uzaklaştırılacak olan hepatik toksinler kan beyin bariyerini geçerek ensefalopatiye yol açmaktadır. Artmış amonyak ve glutamat düzeyinin ensefalopati mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Tip 2 astrositlerce glutamatın hücre içinde glutamine çevrilmesi, os-

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, drguvenarslan@hotmail.com

semptomların başlaması ve genetik geçişli olması ile ayrılır (9).

Tedavi olarak karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir.

SLC30A10 geni mutasyonu benzer tabloya yol açan bir manganez depo hastalığıdır (10). Bu hastalıkta da kanda artmış manganez düzeyleri, distoni, levodopa yanıtsız parkinsonizm ve siroz birlikteliği görülür. Tedavide kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetik asit infüzyonları ile ürener manganez eksresyonu ile semptomlarda gerileme olabilir (11).

HEPATİK MİYELOPATİ

Kronik karaciğer yetmezliğinde portosistemik şant zemininde görülür (12). Çoklukla yavaş ilerleyen paraparezi ve spastisite gelişir. Hiperrefleksi, ekstensör plantar yanıtlar saptanır (13). Ayırıcı tanıda B12 eksikliği, bakır ve vitamin E eksikliği de düşünülmelidir (12). MRI da kompresif patoloji veya spinal patoloji görülmez.

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Akut karaciğer yetmezliğinde anormal karaciğer enzim testleri ve yüksek serum amonyak düzeyi saptanır. Serum amonyak düzeyi ne kadar yüksek olursa beyin ödemi ve ensefalopati daha çok beklenir (7). Koagulopati ve multiorgan yetmezlik de gelişebilir. Viral hepatit ve asetaminofen toksisitesinde görülebilir. Asetaminofen toksisitesine bağlı ensefalopati tablosunda N-asetilsistein yararlı bulunmuştur. Beyin ödemi için mannitol veya hipertonic mayi kullanılabilir.

WILSON HASTALIĞI

Putamen ve globus pallidusta dejenerasyona yol açan kalıtsal bir hastalıktır. Tremor (intansiyonel veya postural), distoni (segmental/fokal/jeneralize), kognisyonda bozulma, patolojik gülme ve siyalore gibi ekstrapiramidal sistem bulguları verir.

Hastalık başlangıcı 2. veya 3. dekatlara denk gelir. Kayser-Fleischer halkaları ve ayçiçeği kata-

raktarı göz bulgularındandır. Kayser- Fleischer halkaları genellikle nörolojik bulgularla birliktedir. Tedavide penisilamin ve trientin ile bakır şelasyonu kullanılır. Tedavi başlangıcında geçici olarak serbest bakır artışına bağlı klinikte kötüleşme olabilir. Nörolojik bulgulardan tremor primidon veya propranolol ile, distoni botox ile, hareket bozuklukları derin beyin stimülasyonu veya talamatomi ile tedavi edilebilir (14).

VİRAL HEPATİTLER

Hepatit A, B, C ve E virüsleri birçok nöropsikolojik tabloya yol açabilir. Hepatit A; Guillain-Barre sendromu, meningoensefalit, akut dissemine ensefalomyelit ile bağlantılı bulunmuştur.

Hepatit C hastalarının yarısında nörolojik veya psikiyatrik bulgular görülür (15). Ateroskleroz, homosisteinemi, insulin rezistansı ile serebrovasküler hastalık riskini artırır. Küçük damar hastalığı ile kognisyonda kayıba yol açar. İnflamatuvar mekanizmalar ile ensefalomyelite yol açabilir. Mikst kriyoglobulinemi nedeni ile periferik polinöropati yapabilir (16).

Hepatit E ise daha çok immunsuprese kişilerde akut karaciğer yetmezliğine neden olur. Ensefalit, miyopati, Guillain Barre sendromu yapabilir.

KAYNAKLAR

1. Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28(2):146Y152.
2. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014;61(3):642Y659.
3. Basu PP, Shah NJ. Clinical and neurologic manifestations of minimal hepatic encephalopathy and overt hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis 2015;19(3): 461Y472.
4. Grover VP, Tognarelli JM, Massie N, et al. The why and wherefore of hepatic encephalopathy. Int J Gen Med 2015;8: 381Y390.

5. Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5(suppl 1):S54YS59.
6. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):138-147.
7. Ge PS, Runyon BA. Serum ammonia level for the evaluation of hepatic encephalopathy. *JAMA* 2014;312(6):643Y644.
8. Bathla G, Hegde AN. MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults. *Clin Radiol* 2013;68(6):545Y554.
9. Butterworth RF. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. *Neurotox Res* 2010;18(1):100Y105.
10. 15. Stamelou M, Tusch K, Chong WK, et al. Dystonia with brain manganese accumulation resulting from SL-C30A10 mutations: a new treatable disorder. *Mov Disord* 2012; 27(10):1317Y1322.
11. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015;14(1):103Y113.
12. Nardone R, Ho"ller Y, Storti M, et al. Spinal cord involvement in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20(10): 2578Y2585.
13. Yin YH, Ma ZJ, Guan YH, et al. Clinical features of hepatic myelopathy in patients with chronic liver disease. *Postgrad Med J* 2009;85(1000):64Y68.
14. Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: a review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015;7(29):2859Y2870.
15. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2015;21(8): 2269Y2280.
16. Biasiotta A, Casato M, La Cesa S, et al. Clinical, neurophysiological, and skin biopsy findings in peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *J Neurol* 2014;261(4): 725Y731.

BÖLÜM 52

HEPATORENAL SENDROM

Murat DEVECİ¹
Vedat GENÇER²

GİRİŞ

Hepatorenal sendrom, artmış splanknik kan akımı, hiperdinamik durum, azalmış volüm durumu, vazokonstriktör sistemlerinin aktivasyonu sonucu glomerül filtrasyon hızı (GFR)'nin azalmasına yol açan aşırı böbrek vazokonstriksiyonu ile karakterize son dönem sirozun ciddi bir komplikasyonudur (1). Akut veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda akut böbrek hasarının (ABY)'nin fenotiplerinden biri olup hacim genişlemesine yanıt vermeyen böbrek kan akımının azalması ile karakterizedir. Etkilenen hastalar genellikle siroza bağlı portal hipertansiyona, şiddetli alkolik hepatite veya daha az sıklıkla metastatik tümörlere sahiptirler ancak herhangi bir nedenden dolayı fulminan karaciğer yetmezliğine de sahip olabilirler. Hepatorenal sendrom, giderek şiddetlenen karaciğer hasarının neden olduğu böbrek perfüzyonundaki bir dizi azalmanın son aşamasını temsil eder ve bir dışlama tanısıdır; kötü prognoz ile ilişkilidir. Tanımlardaki iyileştirmeler siroz sırasında daha erken bir aşamada hepatorenal sendromun tanısı için yardımcı olmaktadır. Hepatorenal sendromun patofizyo-

lojisinde ki son gelişmeler, sistemik ve splanknik dolaşım değişikliklerine paralel olarak böbrekte sistemik inflamasyon ve dolaşım değişikliklerinin olduğunu göstermektedir. Hepatorenal sendromda albumin ile birlikte vazokonstrikt ajanların kullanımı ile tedavide iyileşmeler olsa da, karaciğer nakli olmadan prognoz zayıftır (2).

HEPATORENAL SENDROM PATOGENEZİ

Siroz splanknik arteriyel vazodilatasyona bağlı azalmış sistemik vasküler direnç ile karakterizedir. Hastalığın erken evrelerinde splanknik vazodilatasyon orta seviyededir ve azalmış sistemik vasküler direnç artmış kardiyak debi ile dengelenir ancak ileri evrelerde vazodilatör faktörlerin sentezinin artması nedeniyle vazodilatasyon daha belirgin olup kardiyak debi artışı ile dengelenemez. Sonuç olarak, intravasküler kan hacmi ve belirgin dilate arteriyel dolaşım arasındaki eşitsizlik sonucu etkili bir arteriyel hipovolemi oluşur. Sirotik kardiyomiyopati ile birlikte diyastolik disfonksiyona ek olarak siroza bağlı TNF- α düzeylerinde artışla inflamatuvar yanıtın stimülasyonu

¹ Uzm. Dr., Yozgat Şehir Hastanesi, drmuratdeveci@gmail.com

² Dr. Öğr. Gör., Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, drgenccvedat@gmail.com

yoldan verilmesiyle önemli faydalar bildirmiştir (90). Norfloksasin aşağıdaki önemli faydalarla ilişkilendirilmiştir: bir yıllık SBP olasılığı (%7' ye karşı %61) ve hepatorenal sendrom (%28' e karşı %41) ve hayatta kalma olasılığı üç aylık (%62' ye karşı %94) ve bir yıllık (%60' a karşı %48) artışlar izlenmiştir. Bu bulgular üzerine, siroz ve asitli seçilmiş hastalarda norfloksasin kullanılmasını tavsiye ediyoruz. Bununla birlikte, norfloksasinin bulunmadığı ülkelerde trimetoprim-sülfametoksazol bir alternatiftir. Pentoksifilin: Sirozlu, asitli ve 41-80 mL / dk'lık bir bazal kreatinin klirensi olan 61 hastanın plasebo ile karşılaştırıldığında altı ay boyunca pentoksifilin (1200 mg / gün) ile önemli fayda göstermiştir. Bununla birlikte, daha sonraki bir meta-analiz hepatorenal sendrom veya mortalite açısından herhangi bir yarar sağlamadığı raporlanmıştır (30).

PROGNOZ

Genel olarak, karaciğer yetmezliği olan hastaların mortalitesi, hepatorenal sendrom gelişirse önemli ölçüde daha kötüdür. Tedavi olmadan, çoğu hasta böbrek yetmezliğinin başlamasından sonraki haftalar içinde ölür. Buna karşılık, hepatorenal sendromlu hastaların sonuçları ve böbrek fonksiyonunun iyileşmesi, spontan, tıbbi tedaviyi takiben veya başarılı karaciğer transplantasyonunu takiben hepatik yetmezliğin tersine çevrilmesine büyük ölçüde bağlıdır. Karaciğer yetmezliğinin düzelmesini takiben böbrek fonksiyonunun iyileşme hızı belirsizdir; bildirilen oranlar, nakil öncesi değişen böbrek fonksiyonlarından ve zaman içinde diyaliz endikasyonlarındaki ve karaciğer nakli için uygunluktaki farklılıklardan etkilenmektedir. Bununla birlikte, diyalize ilerlemiş ve karaciğer nakli yaptırmak için hayatta kalan hastaların önemli bir kısmı böbrek fonksiyonlarını iyileştirmektedir (30).

KAYNAKLAR

1. Tandon P, James MT, Abraldes JG, Karvellas CJ, Ye F, Pannu N: Relevance of new definitions to incidence and prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis: A retrospective population-based cohort study. *PLoS One* 11: e0160394, 2016
2. Claire Francoz, François Durand, Jeffrey A. Kahn, Yuri S. Genyk and Mitra K. Nadim Hepatorenal Syndrome; *CJASN* May 2019, 14 (5) 774-781; DOI:https://doi.org/10.2215/CJN.12451018
3. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gine's P, Moreira V, Milicua JM, Jimenez W, Arroyo V: Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42: 439-447, 2005
4. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V: Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 63: 1272-1284, 2015
5. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M: Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 61: 1385-1396, 2014
6. Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M: Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 33: 398-409, 2013
7. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1066.
8. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis a consensus workshop of the International Ascites Club. *Gut* 2007;56:1310-1318
9. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim mitra K: News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document: *Journal of Hepatology* Volume 71, Issue 4, October 2019, Pages 811-822 doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002. Epub 2019 Jul 11.
10. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-229.
11. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
12. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:98-104.

13. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
14. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009; 58:443–449.
15. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the ICA. *J Hepatol* 2015;62:968–974.
16. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64:1249–1264.
17. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol* 2019;10:476.
18. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis* 2016;20:205–214.
19. Marengo A, Jouness RI, Bugianesi E. Progression and natural history of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Clin Liver Dis*. 2016;20:313–324.
20. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, De-Sensi R, Hilmi I, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2017;66:1592–1600.
21. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.
22. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Husing-Kabar A, et al. Association between grade of acute on chronic liver failure and response to terlipresin and albumin in patients with hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1792–1800.
23. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Besson AS, Teuber P, et al. Predictors of response to terlipresin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011;55:315–321.
24. Rosi S, Piano S, Frigo AC, Morando F, Fasolato S, Cavalin M, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine?. *Liver Int* 2015;35:2108–2104.
25. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809–824.
26. Belcher JM, Edelstein CL, Parikh CR. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2011;57:930–940.
27. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622–632.
28. Ariza X, Sola E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS ONE* 2015;10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128145>. eCollection 2015 e0128145.
29. Huelin P, Sola E, Elia C, Sole C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2019, [Epub ahead of print].
30. Bruce A Runyon, Richard H Sterns, John P Forman. Hepatorenal syndrome <https://www.uptodate.com/contents/hepatorenalsyndrome> 2020
31. Mark Feldman, MD, Lawrence S. Friedman, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 9th edition by Saunders, Elsevier Inc

BÖLÜM 53

HEPATOPULMONER SENDROM, PORTOPULMONER HİPERTANSİYON

Çağdaş ERDOĞAN¹

Mehmet Fatih ELVERİŞLİ²

HEPATOPULMONER SENDROM

Giriş

Hepatopulmoner sendrom (HPS) karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyona bağlı intrapulmoner vasküler dilatasyonlar sonucu gelişen arteriyel oksijenizasyonun bozulması ile karakterize bir sendromdur. Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon birçok organda damarsal yapılarda bozulmalara yol açmaktadır. Akciğerde de yol açtığı durumlar hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyondur. Akciğerde gelişen damarsal komplikasyonların gaz alışverişini bozması durumunda HPS'den söz edilebilmekte olup karaciğer nakline (LT) giden hastaların %5-30' unda saptanmaktadır (1,2). Portopulmoner hipertansiyon ise akciğerde vazokonstriksiyon ve damarlarda remodelling sonucu direnç artışı sonucu gelişen pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanabilir. HPS varlığı mortaliteyle ilişkili olup yalnızca karaciğer nakli ile geri dönebilmekteyken portopulmoner hipertansiyon için karaciğer naklinin belirgin olarak durumu geri döndürebildiği gösterilmemiştir (3).

Hepatopulmoner sendrom temelde progresif seyri olan bir komplikasyon olup siroz hastalarının prognozu üzerine olumsuz rol oynamaktadır. Buna rağmen HPS'ye bağlı hipoksik solunum yetmezliği nadiren mortalitenin temel sebebi olarak görülmektedir. Bu hastalarda mortalite fulminan karaciğer yetmezliği, gastrointestinal kanama, hepatosellüler karsinom gibi nedenlerle meydana gelmektedir (4-6). Yüz otuz sekiz hasta ile yapılan bir çalışmada HPS olan hastalarda daha yüksek bir mortalite oranı ve daha düşük ortalama sağ kalım saptanmıştır (6). Bir başka çalışmada ise 316 hasta değerlendirilmiş, mortalite üzerine belirgin fark saptanmamıştır (7).

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda geniş bir prevalans aralığı (%4-47) görülmektedir. Bu çalışmalardan biri 111 hasta üzerinde yapılmış prospektif bir çalışma olup kontrastlı EKO, kan gazı ve SFT ölçümleri baz alınarak yapılmış ve hastaların %24' ünde HPS saptanmıştır (4). Bu çalışmaların tümü transplantasyon merkezlerinden çıkmış olduğundan son dönem kronik karaciğer hastalarının yansıtmakta olup hafif ve orta şiddetli kronik karaciğer hastalarında HPS oranları daha düşüktür (8).

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, cagdas_erdogan@hotmail.com

² Uzm. Dr., Ünye Devlet Hastanesi, mfulverisli@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):859–65.
- Ferreira PP, Camara EJ, Paula RL, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease
- Salgia RJ, Goodrich NP, Simpson H, et al. Outcomes of liver transplantation for porto-pulmonary hypertension in model for end stage liver diseaseera. *Dig Dis Sci* 2014;59:1976–82.
- Schenk P, Schöninger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125:1042.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary-syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358:2378.
- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1122.
- Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14:1391.
- Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A, et al. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997; 27:492.
- Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131:69.
- Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, et al. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl* 2015; 21:1355.
- Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
- Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:879.
- Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, et al. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:L346.
- Zhang HY, Han DW, Wang XG, et al. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11:567.
- Zhang HY, Han DW, Zhao ZF, et al. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia. *World J Gastroenterol* 2007; 13:3500.
- Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:213.
- Fallon MB, Abrams GA, Luo B, et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113:606.
- Tang L, Luo B, Patel RP, et al. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292:L1467.
- Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1080.
- Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8:1883.
- Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 133:701.
- Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, et al. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig Dis Sci* 2012; 57:516.
- Tumgor G, Berdeli A, Arikan C, et al. Mcp-1, eNOS, tPA and PAI-1 gene polymorphism and correlation of genotypes and phenotypes in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1345.
- Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2010; 139:130.
- Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20:2586.
- Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118:615.
- Andrivet P, Cadranel J, Housset B, et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103:500.
- Agusti AG, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:485.
- Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104:515.
- Kim JS, Kim KM, Ko JK, et al. Intrapulmonary shunt in the course of pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:2512–4.
- Rodríguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1085.

32. Younis I, Sarwar S, Butt Z, et al. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *AnnHepatol* 2015; 14:354.
33. Cheng TO. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia: what causes water to flow up hill? *Circulation* 2002; 105:e47.
34. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004; 40:660.
35. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Agustí A. Hepatopulmonary Disorders: Gas Exchange and Vascular Manifestations in Chronic Liver Disease. *ComprPhysiol* 2018; 8:711.
36. Gupta S, Nayyar D, Pomier-Layrargues G. Variability of oxygenation in possible hepatopulmonary syndrome: effects of requiring two abnormal arterial blood gas results for diagnosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60:1848.
37. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, et al. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:749.
38. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122:521.
39. Tonelli AR, Naal T, Dakkak W, et al. Assessing the kinetics of micro bubble appearance in cirrhotic patients using transthoracic saline contrast-enhanced echocardiography. *Echocardiography* 2017; 34:1439.
40. Lenci I, Alvió A, Manzia TM, et al. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J AmSocEchocardiogr* 2009; 22:89.
41. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:1283.
42. Kim BJ, Lee SC, Park SW, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol* 2004; 94:525.
43. Nemec JJ, Davison MB, Marwick TH, et al. Detection and evaluation of intrapulmonary vascular shunt with "contrast Doppler" transesophageal echocardiography. *J AmSocEchocardiogr* 1991; 4:79.
44. Krowka MJ. Management of pulmonary complications in pretransplant patients. *ClinLiverDis* 2011; 15:765.
45. Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:77.
46. Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, et al. Findings of hepatopulmonary syndrome on breath-hold perfusion SPECT-CT fusion images. *Ann Nucl Med* 2009; 23:413.
47. Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:42.
48. Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:133.
49. Seward JB, Hayes DL, Smith HC, et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic work up, management, and report of seven cases. *Mayo ClinProc* 1984; 59:221.
50. Kinasevitz GT, Keddisi JI. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:261.
51. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *ClinChestMed* 1989; 10:593.
52. Ioachimescu OC, Mehta AC, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome following portopulmonary hypertension. *EurRespir J* 2007; 29:1277.
53. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37:192.
54. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, et al. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25:1228.
55. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multi center liver transplant data base. *LiverTranspl* 2004; 10:174.
56. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016; 100:1440.
57. Taillé C, Cadranet J, Bellocq A, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; 75:1482.
58. Tzovaras N, Stefos A, Georgiadou SP, et al. Reversion of severe hepatopulmonary syndrome in a noncirrhotic patient after corticosteroid treatment for granulomatous hepatitis: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12:336.
59. Chevallier P, Novelli L, Motamedi JP, et al. Hepatopulmonary syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic porto systemic shunt: a three-year follow-up. *J VascIntervRadiol* 2004; 15:647.
60. Zhao H, Liu F, Yue Z, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic porto systemic shunt in the treatment of hepatopulmonary syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e9080.
61. Folador L, Torres FS, Zampieri JF, et al. Hepatopulmonary syndrome has low prevalence of pulmonary vascular abnormalities on chest computed tomography. *PLoSOne* 2019; 14:e0223805.
62. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, et al. Pulmonary-Hepaticvascular Disorders (PHD). *EurRespir J* 2004; 24:861.
63. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100:520.

64. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, et al. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44:1502.
65. Homsy J, Daud AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors. *Cancer Control* 2007;14:285–94.
66. Assaad AM, Kawut SM, Arcasoy SM, et al. Platelet-derived growth factor is increased in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2007;131:850–5.
67. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17:17.
68. Maruyama T, Ohsaki K, Shimoda S, et al. Thromboxane-dependent portopulmonary hypertension. *Am J Med* 2005; 118:93.
69. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *NatGenet* 1997; 15:277.
70. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, et al. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:1233.
71. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:849.
72. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guide lines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46:903.
73. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130:120.
74. Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36:770.
75. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transpl* 2001; 7:745.

BÖLÜM 54

KARACİĞER HASTALIKLARI VE HEMATOPOİETİK SİSTEM, HEMOSTAZ

Funda PEPEDİL TANRIKULU¹

Filiz ARAZ²

GİRİŞ

En geniş tanımı ile hematopoietik sistem miyeloid ve lenfoid dokulardan oluşur. Kemik iliği ve burada sentezlenen kan hücreleri miyeloid doku olarak tanımlanırken, lenfositlerle birlikte lenf bezleri, dalak ve timüs lenfoid dokuları oluşturur. Karaciğer, protein sentezi ve lipid metabolizması için kilit rol oynayan en önemli organımızdır. Sentez fonksiyonlarının bozulması kanın hem hücresel bileşenlerini hem de hemostaz yollarında rol alan plazma proteinlerini etkiler. Ayrıca, portal venöz sistem vasıtasıyla karaciğer ve dalak yakın ilişkisi içerisinde ve bu anatomik ilişki dalakla birlikte kan hücrelerinin de karaciğer hastalıklarından etkilenmesine sebep olur. Bu bölümde, karaciğer hastalıklarına sekonder gelişen hematopoietik sistem ve hemostaz bozuklukları ile tedavi yaklaşımları iki ayrı kısım olarak anlatılacaktır.

KARACİĞER VE HEMATOPOİETİK SİSTEM

Sağlıklı Karaciğer ve Hematopoietik Sistem

Karaciğer hematopoietik büyüme faktörlerinden trombopoietinin ana kaynağıdır. Trombo-

poietin trombosit büyüme faktörüdür. Eritrosit büyüme faktörü olan eritropoietinin de bir kısmı karaciğerde sentezlenir (1). Eritrositlerin esnek membranı belli bir oranda lipid içermektedir ve karaciğerin lipid metabolizmasında da önemli fonksiyonları vardır (2). Ayrıca, karaciğer eritrositlerden sonra vücudun ikinci büyük demir deposunu oluşturur, erişkin bir kişinin karaciğerinde yaklaşık 1 gr demir vardır. Demir eritrosit sentezinin sürdürülmesi için mutlak gerekli olan bir elementtir ve vücuttaki demir dengesini düzenleyen hepsidin proteininin de kaynağı karaciğerdir (3). Ek olarak, portal venöz sistem aracılığı ile karaciğer ve dalak yakın anatomik ilişki içerisinde. Normal koşullarda eritrositlerin sadece az bir kısmı, ancak lökosit ve trombositlerin yaklaşık üçte biri gerektiğinde dolaşıma katılmak üzere dalakta sekestre edilmiş halde bulunur (4). Şekil 1’de karaciğerin hematopoietik sistemle ilişkisi özetlenmiştir.

Karaciğer Hastalıklarında Hematopoietik Sistem

Anemi, trombositopeni ve lökopeni karaciğer hastalıklarında sık görülen hematolojik bulgulardır. Bu bulgular tablo 1’de sebepleri ile özetlenmiştir. Hastalığın doğal seyrine sekonder geliş-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, pepelfunda@yahoo.com

² Dr. Öğr. Gör., Başkent Üniversitesi Adana Doktor Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, filizaraz2@hotmail.com

kırılğan yeni bir denge oluşmuştur. Bu durum literatürde 'rebalanced hemostasis' olarak tanımlanmıştır. Hem kanama hem de tromboza artmış eğilimi olan bu hasta grubunun hematolojik açıdan yönetimi oldukça güçtür. Klinikte her hasta eşlik eden komorbiditeler ve mevcut hemostatik durumu ile ayrı değerlendirilmeli, uygulanacak tedaviler bireyselleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jelkman W. The role of the liver in the production of thrombopoietin compared with erythropoietin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(7):791-801. DOI: 10.1097/00042737-200107000-00006.
2. Morse EE. Mechanisms of hemolysis in liver disease. *Ann Clin Lab Sci.* 1990;20:169-74.
3. Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood.* 2019;133(1):18-29. DOI:10.1182/blood-2018-06-815894.
4. Stein SF, Harker LA. Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis. *J Lab Clin Med.* 1982;9:217-230.
5. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:689-695. DOI:10.1016/j.cgh.2009.02.021.
6. Gonzales-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4653-8. DOI:10.3748/wjg.15.4653.
7. Rauff B, Idrees M, Shah SA, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review *Virology.* 2011;8:87. DOI:10.1186/1743-422X-8-87.
8. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the sprint-2 trial. *Hepatology.* 2013;57:974-984. DOI:10.1002/hep.26096.
9. Chitale AA, Sterling RK, Post AB, et al. Resolution of spur cell anemia with liver transplantation: a case report and review of the literature. *Transplantation.* 1998;65(7):993-995. DOI:10.1097/00007890-199804150-00021.
10. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int.* 2017;37(6):778-793. DOI: 10.1111/liv.13317.
11. Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, et al. A role of autoantibody-mediated destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37:1267-1276. DOI:10.1053/jhep.2003.50209.
12. Witters P, Freson K, Verslype C, et al. Review article: Blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1017. DOI:10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x.
13. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American association for the study of liver diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49:1017-1044. DOI:10.1002/hep.22742.
14. McHutchison JG, Dusheiko G, Schiffman ML, et al. Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients With Cirrhosis Associated With Hepatitis C. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2227-36. DOI:10.1056/NEJMMoa073255.
15. Kim ES. Lusutrombopag: First Global Approval. *Drugs.* 2016;76(1):155. DOI:10.1007/s40265-015-0525-4.
16. Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients with Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018;155:705. DOI:10.1053/j.gastro.2018.05.025
17. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2012;367:716-724. DOI:10.1056/nejmoa1110709.
18. Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, et al. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis.* 2000;182:526. DOI:10.1086/315742.
19. Gurakar A, Fagioli S, Gavalier JS, et al. The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to enhance hematologic parameters of patients with cirrhosis and hypersplenism. *J Hepatol.* 1994;21:582. DOI:10.1016/s168-8278(94)80105-3.
20. Gronbaek K, Krarup HB, Ring-Larsen H, et al. Interferon alfa-2b alone or combined with recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as treatment of chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:840-844.
21. Stassen JM, Arnout J, Deckmyn H. The hemostatic system. *Current Medicinal Chemistry.* 2004;11:2245-2260. DOI:10.2174/0929867043364603.
22. Tripodi A. Hemostasis in acute and chronic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2017;37:28-32. DOI:10.1055/s-0036-1597770.
23. Gezer S. Vasküler endotel fonksiyonu ve fibrinolitik aktivite. *Hematolog.* 2012;2(2):112-123.
24. Bakker CM, Knot EA, Stibbe J, et al. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 1992;15(3):330-335. DOI: 10.1016/0168-8278(92)90064-v.
25. Hugenholtz GC, Adelmeijer J, Meijers JC, et al. An imbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology.* 2013;58(2):752-761. DOI: 10.1002/hep.26372.
26. Lisman T, Portre RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical conse-

- quences. *Blood* 2010;116(6):878-885. DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891.
27. Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, et al. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:675. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.121.
 28. Hugenholtz GC, Macrae F, Adelmeijer J, et al. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1054. DOI:10.1111/jth.13278.
 29. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41(3):553-558. DOI: 10.1002/hep.20569.
 30. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006; 44(2):440-445. DOI:10.1002/hep.21266.
 31. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsberg IH, et al. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost*. 2004;91:267-75. DOI:10.1160/th03-05-0310.
 32. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009; 137(6):2105-2111. DOI:10.1053/j.gastro.2009.08.045.
 33. Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost*. 2008;6:2-9. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02772.x.
 34. Allison GM, Shanholtz CB, Sachdeva A. Hematological issues in liver disease. *Crit Care Clin*. 2016;32:385-396. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.03.004.
 35. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology*. 2001;121(1):131- 139. DOI:10.1053/gast.2001.25481.
 36. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005;45:1413-1425. DOI:10.1111/j.1537-2995.2005.00546.x.
 37. Shah NL, Northup PG, Caldwell SH. A clinical survey of bleeding, thrombosis, and blood product use in decompensated cirrhosis patients. *Ann Hepatol*. 2012 Sep-Oct;11(5):686-90.
 38. Sasso R, Rockey DC. Anticoagulation Therapy in Patients with Liver Cirrhosis is Associated With an Increased Risk of Variceal Hemorrhage. *Am J Med*. 2019;132(6):758. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.01.006.
 39. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2020;71(1):235. DOI:10.1002/hep.30794.
 40. Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, et al. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;11(11):675-82. DOI:10.1038/nrgastro.2014.121.
 41. Tischendorf M, Fuchs A, Zeuzem S, et al. Use of prothrombin complex concentrates in patients with decompensated liver cirrhosis is associated with thromboembolic events. *J Hepatol*. 2019;70(4):800. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.019.
 42. Glass JP, Im GY. DIC in decompensated cirrhosis caused by prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII: A word of caution. *Liver Int*. 2017;37(9):1412. DOI:10.1111/liv.13493.
 43. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost*. 2018;118(8):1491. DOI:10.1055/s-0038-1666861.
 44. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev*. 2014;28(3):107-13. DOI:10.1016/j.tmr.2014.03.002.
 45. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thromboelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63(2):566-73. DOI:10.1002/hep.28148.
 46. Stellingwerff M, Brandsma A, Lisman T, et al. Prohemostatic interventions in liver surgery. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(3):244-9. DOI: 10.1055/s-0032-1302440.
 47. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*. 2009;49:1729-1764. DOI:10.1002/hep.22772.

BÖLÜM 55

KARACİĞERİN PARAZİTER HASTALIKLARI VE MEDİKAL TEDAVİ

Safiye KOÇULU DEMİR¹

GİRİŞ

Paraziter hastalıklar sıklıkla sosyo ekonomik seviyesi düşük ülkelerde daha sık görülüyor iken gıda ticareti, uluslararası seyahat ve göçler nedeniyle gelişmiş ülkelerde de sık görülmeye başlamıştır (1). Karaciğer retiküloendotelial sistemin (RES) önemli bir organı olduğu için, parazitlerde dâhil olmak üzere pek çok mikroorganizmaya karşı immün yanıtta önemli rol oynamaktadır (2). Paraziter etkenlerin bazıları önemli karaciğer hastalıklarına sebep olurken bazıları da kendi yaşam döngülerinin bir döneminde hepatositleri

kullanarak küçük hasarlar oluştururlar. Bu nedenle karaciğere yerleşen paraziter enfeksiyonların çoğunda fokal kitle denilen, reaktif hiperplazi veya granülomatöz reaksiyonlar görülür (3). Sebep olan parazitler Tablo 1’de gösterilmiştir (4).

Hastalıklar fasyolyazdaki gibi primer enfeksiyonun sonucu veya viseral layşmanyazdaki gibi sistemik enfeksiyonun bir parçası olabilirler. Karaciğer parazitoları immün sistemi sağlam ve malnütrisyon problemi olmayan bireylerde tesadüfi saptanıp basit tedaviler yeterli olabiliyor iken, uzun dönem yarattığı ciddi etkilerle immün sistemi baskılayabilirler (5,6).

Tablo 1: Hepatobilier sistemle ilişkili enfeksiyonlar

I-Hclmint enfeksiyonları	II-Protozoan enfeksiyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Şistozomiyaz (Schistosoma sp.)• Ekinokokoz (Echinococcus sp.)• Klonorşiyaz (Clonorchis sinensis)• Opistorşiyaz (Opisthorchis felincusveO. viverrini)• Fasyolyaz (Fasciola hepatica vc F. gigantica)• Askariyaz (Ascaris lumbricoides ve A. suum)• Strongyloidiyaz (Strongyloidcs stereoralis)• Capillariasis (Capillaria hepatica)• Toksokariyaz (Toxocara canis ve T. cati)• Enterobiyaz (Enterobius vermicularis)• Fassiolopsiyaz (Fasciolopsis buski)	<ul style="list-style-type: none">• Amcbiyaz (Entamoeba histolytica)• Giardiyaz (Giardia lamblia)• Kriptosporidiyoz (Cryptosporidium sp.)• Viseral Layşmanyaz (Leishmania donovani complex)• Malarya (Plasmodium sp.) Toksoplazmoz (Toxoplasma gondii) Tripanozomiyaz (Trypanosoma sp.) Babcziyoz (Babesia sp.)

¹ Dr. Öğr. Gör., Demiroğlu Bilim Üniversitesi Şişli Florence Nightingale Hastanesi, safiyekoculu@gmail.com

dehidrogenaz yüksek ve / veya retikülositoz yer alır. Trombositopeni yaygındır. Lökosit normal, artmış veya azalmış olabilir. Karaciğer fonksiyon testleri ve BUN, kreatinin artabilir. Babeziyozun mikroskopik teşhisi zaman ve uzmanlık gerektirir. Parazitemi olmadığı sonucuna varmadan önce en az 200 ila 300 mikroskopik alan gözden geçirilmelidir. Çok düşük parazitemi durumunda (özellikle semptomların başlangıcında babeziyozun tanısı birkaç gün içinde birden fazla yaymanın incelenmesini gerektirebilir. PCR özellikle düşük seviyeli parazitemi durumunda (örneğin asemptomatik taşıyıcılarda, semptomların başlangıcında veya iyileşme sırasında) faydalıdır. Ayrıca türlerin tanımlanmasına ve parazit miktarının belirlenmesine olanak tanır (137-9). IFAT en yaygın serolojik testtir, %88-96 duyarlılığa ve %90-100 özgüllüğe sahiptir (140). ELISA ve Western blot testleri geliştirilmiştir, ancak akut babeziyoz tanısı için rutin olarak kullanılmamaktadır (141,142).

Tedavi: Orta dereceli enfeksiyonlarda;

Azitromisin ilk gün 500 mg/gün, ardışık 250 mg/gün tb + Atovaquone 2x750 mg tb veya Klindamisin 3x600 mg tb + Kinin 3-4x 650 mg tb

Ciddi parazit yüküne bağlı şiddetli anemi, akciğer, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma değişimi, intravenöz klindamisin 4x600 mg i.v + Kinin 3-4x 650 mg tb tercih edilmektedir (143-6).

Chagas Hastalığı

Chagas hastalığı protozoan parazit olan *Trypanosoma cruzi*'nin neden olduğu, tropikal bir enfeksiyon hastalığıdır (147). Bu hastalık karaciğerinde içinde bulunduğu birçok dokuda yoğun inflamatuvar yanıt ile karakterizedir. Enfeksiyon kan emen triatomin böcekleriyle ve transfüzyonla bulaşır. Kanda bulunun tripomastigotlar konak hücrelerini, özellikle de makrofaj, kas ve sinir hücrelerini invaze eder. Akut hastalık normalde yüzde ödem ve /veya nonspesifik grip benzeri tablo ile karşımıza çıkabilir. Ancak; immünsüpresif hastalarda çok şiddetli seyredebilir. Kronik faz ömür

boyu sürebilir ve sıklıkla kardiyak komplikasyon görülür. Karaciğer etkilendiğinde özellikle portal bölgede sentrasiner hücre nekrozu ve inflamasyon görülür (148).

KAYNAKLAR

1. Walker NF, Chiodini PL. Liver lesions in the returning traveller. *Medicine*. 2018;46(1):16-9.
2. Yoh NT, Wagener G. The splanchnic and systemic circulation in liver disease. In: Wagener G, editor. *Liver anesthesiology and critical care medicine*. 2018. p. 63-68. Cham: Springer.
3. Demirkaya S, Özekinci T, Çiçek M. Karaciğerde kitle oluşturan paraziter etkenlerin tanısındaki serolojik sonuçların retrospektif incelenmesi. *Dicle Med J* 2014;41 (2): 352-6.
4. Yousry Hawash. *Parasitic Liver Diseases, Liver Diseases A Multidisciplinary Textbook*. Switzerland AG 2020 161-172.
5. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-79.
6. Chiodini PL, Godbole G. Parasitic infections of the liver and bile ducts. *Surgery of the liver, bile ducts and pancreas in children*. 2017; 12:5.
7. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophils and eosinophilia. In: *Clinical immunology*. 5th ed. 2019. p. 349-61.
8. Karataş ÖF, Yıldırım ME, Bayazıt N, et al. Ülkemizde Nadir Bir Hematüri Sebebi, İntravezikal Şistozomiazis; olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri J Urology* 2011;2(1):29-32
9. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *The Lancet*. 2014;383(9936):2253-64.
10. Akdeniz H, Küçükbayrak A. Doku Helminthleri. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 2294-2303.
11. Ross AGP, Bartley PB, Sleight AC, et al. Current concepts-Schistosomiasis. *New Engl J Med*. 2002;346:1212-20.
12. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006; 368:1106-1118.
13. Weerakoon K, Gordon C, McManus D. DNA diagnostics for schistosomiasis control. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 2018;3(3):81.
14. Gottstein B, Beldi G. Echinococcosis. In: *Infectious diseases*. 4th ed. 2017. p. 1038-45.
15. Yang S, Zhao Y, McManus DP, Yang Y. Current research advance on Echinococcosis. In: *Echinococcosis*. 2017. InTech.
16. Devi Chandrasekaran S, Parija SC. Latex agglutination test (LAT) for antigen detection in the cystic fluid for the diagnosis of cystic echinococcosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45:123.

17. Wang Y, Bradshaw H, Rogan MT, Craig PS. Rapid dot-ELISA for the detection of specific antigens in the cyst fluid from human cases of cystic echinococcosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2002; 96:691.
18. DP M, Echinococcosis with particular reference to southeast Asia. In: D Rollinson SH, (ed). *Advances in parasitology*. Burlington Academic pres;2010:267-303.
19. Hughes T, O'Connor T, Techasen A, Namwat N, Loilome W, Andrews RH, Khuntikeo N, Yongvanit P, Sithithaworn P, Taylor-Robinson SD. Opisthorchiasis and cholangiocarcinoma in Southeast Asia: an unresolved problem. *Int J General Med*. 2017;10:227-37.
20. DK. Fasciolopsiasis: a rare case report from a tertiary care hospital in south Odisha, India. *Asian J Sci Technol*. 2018;9(4): 7981-3.
21. Ashrafi K, Bargues MD, O'Neill S, Mas-Coma S. Fascioliasis: a worldwide parasitic disease of importance in travel medicine. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12:636.
22. Badalov NL, Anklesaria A, Torok A, et al. Fasciola hepatica causing acute pancreatitis complicated by biliary sepsis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:386.
23. Cheung J, Enns R, Romney M, et al. Biliary fascioliasis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:596.
24. Gandhi V, Jain P, Rathod V, Nagral S. Endoscopic ultrasound in biliary fasciolosis. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29:128.
25. Teke M, Önder H, Çiçek M, Hamidi C, Göya C, Çetinçakmak MG, Hattapoğlu S, Ülger BV. Sonographic findings of hepatobiliary fascioliasis accompanied by extrahepatic expansion and ectopic lesions. *J Ultrasound Med*. 2014;33(12):2105-11.
26. Ashrafi K, Bargues MD, O'Neill S, Mas-Coma S. Fascioliasis: a worldwide parasitic disease of importance in travel medicine. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12:636.
27. Dowidar N, El Sayad M, Osman M, Salem A. Endoscopic therapy of fascioliasis resistant to oral therapy. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:345.
28. Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. Human fascioliasis infection sources, their diversity, incidence factors, analytical methods and prevention measures. *Parasitology*. 2018:1-35.
29. Prociw P, Walker JC, Whitby M. Human ectopic fascioliasis in Australia: first case reports. *Med J Aust* 1992; 156:349.
30. Deslyper G, Holland CV. Overview on Ascariasis in humans in South Asia. In: Singh SK, editor. *Neglected tropical diseases-South Asia*. Cham: Springer; 2017. p. 83-120.
31. Akbulut A. Nematodlar. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 2267-76.
32. Asirdizer M, Sari HSA. Askariyazise bağlı olarak gelişen nekrotizan enterit zemininde barsak perforasyonu ve peritonit sonucu ölüm olgusu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1994; 24: 277-279.
33. Das AK. Hepatic and biliary ascariasis. *J Global Infect Dis*. 2014;6(2):65.
34. Conterno LO, Turchi MD, Corrêa I, Monteiro de Barros Almeida RA. Anthelmintic drugs for treating ascariasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4:CD010599.
35. Vercruysse J, Behnke JM, Albonico M, et al. Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5:e948.
36. Samuel F, Degarege A, Erko B. Efficacy and side effects of albendazole currently in use against *Ascaris*, *Trichuris* and hookworm among school children in Wondo Genet, southern Ethiopia. *Parasitol Int* 2014; 63:450.
37. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 299:1937.
38. Adegnikaa AA, Zinsou JF, Issifou S, et al. Randomized, controlled, assessor-blind clinical trial to assess the efficacy of single- versus repeated-dose albendazole to treat *ascaris lumbricoides*, *trichuris trichiura*, and hookworm infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2535.
39. Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2017; 358:j4307.
40. Jia TW, Melville S, Utzinger J, et al. Soil-transmitted helminth reinfection after drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6:e1621.
41. Gupta P, Sinha SK, Malik S, Dhaka N, Srinivasan R, Kochhar R. Hepatic visceral larva migrans: a diagnostic enigma. *Trop Doct*. 2018;48(4):345-7.
42. Zeyrek FY. Lavra Migrans. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:2304-5.
43. Smith LA. Diagnostic Parasitology In: Mahon CR, Lehman DC, Manusellis G (ed). *Textbook of Diagnostic Microbiology*. Saunders Elsevier. 2015:681.
44. Rajan TV, *Textbook of Medical Parasitology*: New Delhi: BI Publications Pvt Ltd, 2009
45. Nash TE. Visceral Larva Migrans and Others Uncommon Helminth Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015: 3237-9.
46. *Drugs for Parasitic Infections*, 3rd ed, The Medical Letter, New Rochelle, NY 2013.
47. Magnaval JF. Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis. *Parasitology* 1995; 110 (Pt 5):529.
48. Magnaval JF, Glickman LT, Dorchie P, Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *Korean J Parasitol* 2001; 39:1.
49. Yadav SC, Sathe PA, Ghodke RK. Hepatic capillariasis: A rare parasitic infection. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016;59(1):124.

50. Wang ZQ, Cui J, Wang Y. Persistent febrile hepatomegaly with eosinophilia due to hepatic capillariasis in Central China. *Ann Trop Med Parasitol* 2011; 105:469.
51. Sawamura R, Fernandes MI, Peres LC, et al. Hepatic capillariasis in children: report of 3 cases in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:642.
52. Wang L, Zhang Y, Deng Y, et al. Clinical and laboratory characterizations of hepatic capillariasis. *Acta Trop* 2019; 193:206.
53. Juncker-Voss M, Prosl H, Lussy H, et al. Serological detection of *Capillaria hepatica* by indirect immunofluorescence assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38:431.
54. Choe G, Lee HS, Seo JK, et al. Hepatic capillariasis: first case report in the Republic of Korea. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48:610.
55. Cook GC. *Enterobius vermicularis* infection. *Gut*. 1994;35(9):1159-62. doi:10.1136/gut.35.9.1159
56. Furnée EJ, Spoto C, de Graaf MJ, Smakman N. *Enterobius vermicularis* infection of the liver in a patient with colorectal carcinoma with suspected liver metastasis. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015212271.
57. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology* 2000; 121 Suppl:S113.
58. St Georgiev V. Chemotherapy of enterobiasis (oxyuriasis). *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:267.
59. Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33:135.
60. Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*. 2017; 144(3):263–73.
61. Ofori E, Ramai D, Khan A, Xiao P, Reddy M, Shahzad G. Hepatobiliary strongyloidiasis presenting as an ampullary lesion on esophagogastroduodenoscopy / endoscopic ultrasound. *Gastroenterol Rep*. 2018.
62. Igual-Adell R, Oltra-Alcaraz C, Soler-Company E, et al. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:2615.
63. Jali SN, Padhi PK, Nageswar M, Tripathy DM, Meher LK, Naik DK. Fasciolopsiasis: a rare case report from a tertiary care hospital in south Odisha, India. *Asian J Sci Technol*. 2018;9(4):7981–
64. Liu LX, Harinasuta KT. Liver and intestinal flukes. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:627.
65. Sripa B, Kaewkes S, Intapan PM, et al. Food-borne trematodiasis in Southeast Asia epidemiology, pathology, clinical manifestation and control. *Adv Parasitol* 2010; 72:305.
66. Bunnag D, Radomyos P, Harinasuta T. Field trial on the treatment of fasciolopsiasis with praziquantel. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1983; 14:216.
67. World Health Organization Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases - Second Edition: Helminths <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2922e/3.8.1.html#Jh2922e.3.8.1> (Accessed on September 11, 2015).
68. Tanyürek M, Ardic N. Entamoeba Türleri. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 2239-46.
69. Berger S. Amoebiasis: global status: 2018 edition. Los Angeles, CA: Gideon Informatics Inc; 2018.
70. Anesi JA, Gluckman S. Amebic liver abscess. *Clin Liver Dis*. 2015;6(2):41.
71. Meteroğlu F, Öztürk B, Monis S. Amebic abscess opening to the thoracic cavity. *Respir Case Rep* 2013;2(3):117-120.
72. Kurt Ö, Aktaş N, Çalışkan C, Karatuna O, Aygün H, Akyar I. Pnömoni Ön Tanılı Bir Hastada Amebik Karaciğer Absesi: Olgu Sunumu ve İlgili Literatürün Değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2015;39:70-74.
73. Tanyürek M, Duyan S. Giardia Intestinalis. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 2246-51.
74. Hill DR, Nash TE. Intestinal flagellate and ciliate infections. In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 3rd ed, Guerrant RL, Walker DA, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.623.
75. Dykes AC, Juranek DD, Lorenz RA, et al. Municipal waterborne giardiasis: an epidemiologic investigation. Beavers implicated as a possible reservoir. *Ann Intern Med* 1980; 92:165.
76. Escobedo AA, Almirall P, Alfonso M, et al. Sexual transmission of giardiasis: a neglected route of spread? *Acta Trop* 2014; 132:106.
77. Pickering LK, Woodward WE, DuPont HL, Sullivan P. Occurrence of *Giardia lamblia* in children in day care centers. *J Pediatr* 1984; 104:522.
78. López CE, Dykes AC, Juranek DD, et al. Waterborne giardiasis: a communitywide outbreak of disease and a high rate of asymptomatic infection. *Am J Epidemiol* 1980; 112:495.
79. Lengerich EJ, Addiss DG, Juranek DD. Severe giardiasis in the United States. *Clin Infect Dis* 1994; 18:760.
80. Mørch K, Hanevik K, Robertson LJ, et al. Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway. *J Infect* 2008; 56:268.
81. Gharpure R, Perez A, Miller AD, et al. Cryptosporidiosis Outbreaks - United States, 2009-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:568.
82. Le Moing V, Bissuel F, Costagliola D, et al. Decreased prevalence of intestinal cryptosporidiosis in HIV-infected patients concomitant to the widespread use of protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:1395.
83. Framm SR, Soave R. Agents of diarrhea. *Med Clin North Am* 1997; 81:427.

84. Khudkowska M, Pielok Ł, Frackowiak K, Paul M. Intestinal coccidian parasites as an underestimated cause of travellers' diarrhoea in Polish immunocompetent patients. *Acta Parasitol* 2017; 62:630.
85. Graciaa DS, Cope JR, Roberts VA, et al. Outbreaks Associated with Untreated Recreational Water - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:701.
86. Nic Lochlainn LM, Sane J, Schimmer B, et al. Risk Factors for Sporadic Cryptosporidiosis in the Netherlands: Analysis of a 3-Year Population Based Case-Control Study Coupled With Genotyping, 2013-2016. *J Infect Dis* 2019; 219:1121.
87. among international travellers. *Gut* 1997; 41:801.
88. Ungar BL, Gilman RH, Lanata CF, Perez-Schael I. Seroprevalence of *Cryptosporidium* infection in two Latin American populations. *J Infect Dis* 1988; 157:551.
89. Crawford FG, Vermund SH, Ma JY, Deckelbaum RJ. Asymptomatic cryptosporidiosis in a New York City day care center. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:806.
90. Petersen C. *Cryptosporidium* and the food supply. *Lancet* 1995; 345:1128.
91. Janoff EN, Limas C, Gebhard RL, Penley KA. Cryptosporidial carriage without symptoms in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 112:75.
92. Gupta S, Johnson A, Meyrick S, Davies AP, Chalmers R. A case of hepato-biliary infection secondary to cryptosporidium in a patient on tacrolimus. *JMM Case Rep* 2018;5(8):e005159.
93. Naseer M, Dailey FE, Alhareth Al Juboori SS, Tahan V. Epidemiology, determinants, and management of AIDS cholangiopathy: A review. *World J Gastroenterol* 2018;24(7):767.
94. Glden Sönmez TZ, Ziya Alkan M. Plasmaodium trleri. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 2187-2200.
95. Flemming A. Malaria: hitting all stages of the parasite life cycle. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(8):527.
96. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Plasmodium türleri ve parazitlikleri. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 1991:623-665.
97. CowmanAF, Crabb BS, Invasion of red blood cells by malaria parasites. *Cell* 2006;124:755-766.
98. AktuĖ Demir N. Sıtma Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2012; 5: 1-8.
99. Gl, D. Yıldız-Sevgi, et al. KliniĖimizde Yatarak Takip Edilen Sıtma Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2016;50(2):142-6.
100. İnan A, Erdem İ, ztrk Engin D, Hitit G, Ceran N, Şenbayrak S ve ark. *Türkiye Parazitol Derg* 2010; 34: 147-51.
101. Chandra S, Dhawale S, Chouhan A. Hepatic dysfunction in falciparum malaria. *J Evol Med Dental Sci* 2015;4(2):184-92.
102. Djimd A, Doumbo OK, Cortese JF, et al. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Engl J Med* 2001; 344:257.
103. Fidock DA, Nomura T, Talley AK, et al. Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell* 2000; 6:861.
104. Wellems TE, Plowe CV. Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001; 184:770.
105. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed, WHO, Geneva 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/> (Accessed on June 29, 2018).
106. Deen JL, von Seidlein L, Dondorp A. Çocuklarda komplikeli olmayan sıtmanın tedavisi: tedavi ilkelerinin, temel ilaçların ve güncel önerilerin gözden geçirilmesi. *Trop Med Int Health* 2008; 13: 1111.
107. Sirekbasan S, Polat E, Kutlubay Z, Engin B. Leishmania infantum'un Etken Olduğu Bir Kutanöz Leishmaniasis Olgusu. *Türkiye Parazitol Derg* 2019;43:41-43.
108. Hürrem Bodur, Münire Korkmaz, Esragl Akıncı, et al. Visceral Layflmanyaz: iki Olgu Bildirisi *Klinik Dergisi* 2003; 16: 95-97.
109. Wittner M. Leishmaniasis. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of pediatric infectious disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1998:2452-2458.
110. Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 3rd ed, Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.696.
111. Singh OP, Hasker E, Sacks D, et al. Asymptomatic Leishmania infection: a new challenge for Leishmania control. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1424.
112. Blackwell JM, Fakiola M, Ibrahim ME, et al. Genetics and visceral leishmaniasis: of mice and man. *Parasite Immunol* 2009; 31:254.
113. 22- Baba CS, Makharia GK, Mathur P, et al. Chronic diarrhea and malabsorption caused by Leishmania donovani. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25:309Desjeux P. Leishmaniasis. Public health aspects and control. *Clin Dermatol* 1996; 14:417.
114. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:229.
115. Sen Gupta PC. History of kala-azar in India. *Indian Medical Gazette* 1947; 82:281.
116. Seaman J, Mercer AJ, Sondorp E. The epidemic of visceral leishmaniasis in western Upper Nile, southern Sudan: course and impact from 1984 to 1994. *Int J Epidemiol* 1996; 25:862.
117. Collin S, Davidson R, Ritmeijer K, et al. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. *Clin Infect Dis* 2004; 38:612.

118. Bern C, Hightower AW, Chowdhury R, et al. Risk factors for kala-azar in Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:655.
119. Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AA. American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81:73.
120. Pandey K, Sinha PK, Ravidas VN, et al. Nexus of infection with human immunodeficiency virus, pulmonary tuberculosis and visceral leishmaniasis: a case report from Bihar, India. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72:30.
121. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) (2016). <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2016/11/03/cid.ciw670.full.pdf+html> (Accessed on November 16, 2016).
122. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2010; :xii.
123. Galvão-Castro B, Sá Ferreira JA, Marzochi KF, et al. Polyclonal B cell activation, circulating immune complexes and autoimmunity in human american visceral leishmaniasis. *Clin Exp Immunol* 1984; 56:58.
124. Ghosh P, Hasnain MG, Hossain F, et al. Evaluation of Real-time PCR for Diagnosis of Post-Kala-azar Dermal Leishmaniasis in Endemic Foci of Bangladesh. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5:ofy234.
125. Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol* 2006; 61:223.
126. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:917.
127. Sundar S, Mehta H, Suresh AV, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis* 2004; 38:377.
128. Varlı C, Türköz İ, Aydemir S. et al. Toksoplazmoz. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2016; 32(Ek sayı):24-28.
129. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000;30(12-13):1217-58.
130. Remington JS. *Toxoplasmosis in the adult*. *Acad Med* 1974;50(2):211-27.
131. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS.
132. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 1987;9(4):754-74.
133. Gül den Sönmez TZ, Ziya Alkan M. *Toxoplasma gondii*. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 2124-35.
134. Vannier E, Krause PJ. Babesiosis in China, an emerging threat. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):137-9.
135. Fang DC, McCullough J. Transfusion-transmitted *Babesia microti*. *Transfus Med Rev*. 2016;30(3):132-8.
136. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jimenez-Lucho VE. Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1117.
137. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2397.
138. Krause PJ, Spielman A, Telford SR 3rd, et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med* 1998; 339:160.
139. Wang G, Villafuerte P, Zhuge J, et al. Comparison of a quantitative PCR assay with peripheral blood smear examination for detection and quantitation of *Babesia microti* infection in humans. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 82:109.
140. Krause PJ, Telford SR 3rd, Ryan R, et al. Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody. *J Infect Dis* 1994; 169:923.
141. Krause PJ, Ryan R, Telford S 3rd, et al. Efficacy of immunoglobulin M serodiagnostic test for rapid diagnosis of acute babesiosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2014.
142. Centers for Disease Control and Prevention. *Parasites Infect Dis* 2001; 32:1117.
143. Tanyüksel M., Duyan S. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 2200-4
144. Babesiosis: Treatment. https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/health_professionals/index.html#tx (Accessed on September 15, 2017).
145. factors. *Arch Intern Med* 1998; 158:2149.
146. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1089.
147. Bern C. Chagas' disease. *New Engl J Med*. 2015;373(5):456-66.
148. Rodriguez-Guardado A, González ML, Rodriguez M, Flores-Chavez M, Boga JA, Gascon J. Trypanosoma cruzi infectio in a Spanish liver transplant recipient. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):687-e1.

BÖLÜM 56

KARACİĞERİN PARAZİTER HASTALIKLARINDA CERRAHİ TEDAVİ

Özhan ALBAYRAK¹
Ali SÜRMELİOĞLU²

GİRİŞ

Paraziter hastalıkların birçoğu yaşam döngülerinin bir yerinde karaciğerde bulunmakta ya da tahribata neden olmaktadır (1). Amebiyazis, ekinokokoz, şistozomiyazis, malaria, laşymanyazis, filaryaz, hepatik capillariasis bu enfestasyonlar arasında önde gelenlerdir (2). Karaciğer immün sistemde rol alması nedeniyle bu enfestasyonlar hiperplazik ya da granülatöz lezyonlara neden olmaktadır (1,2). Bunlardan ekinokokuz, amebiyazis ve şistozomiyazis'in tedavisinde cerrahinin yeri bulunmaktadır.

AMEBİYAZİS

Vücutta genellikle kolon lümeninde görülmekle beraber nonsüpuratif hepatit ve karaciğer absesi de yapabilmektedir (3,4,5).

AMEBİK ABSE

Tanı

Laboratuvarında lökositöz, anemi; ALP, AST ve bilirübin yüksekliği; hypoalbuminemi görülmektedir. İndirekt hemaglutinasyon pozitifliği %90 oranında saptanmaktadır (6).

Ultrason ile %75-95 oranında tanı koyulabilmektedir. USG'de iyi sınırlı hipoekoik lezyon görülmekte iken bilgisayarlı tomografide düşük yoğunlukta periferi kontrast tutan düzgün sınırlı lezyon görülmektedir. MRI görüntüsü BT ile benzerlik göstermektedir. Sıklıkla sağda tek lezyon, 2-12cm, %25 multiple ve internal septasyonlar görülebilir (4,5). Akciğer grafilerinde atelectazi nedeniyle diafragma eleve görülmektedir.

Amip ve piyojenik abse ayrımı yapılamıyorsa görüntüleme eşliğinde aspirasyon yapılmalıdır. Aspirat sarı-kahverengi, kokusuz olma eğilimindedir. Aspirattan mikrobiyolojik inceleme, antijen ve kültür yapılmalıdır.

Ayrılcı tanıda; piyojenik karaciğer absesi, nekrotik hepatoma, ekinokok kisti akla gelmelidir. Piyojenik abse ayırımında, endemik bölgeye seyahat hikayesi, sarılık ve biliyer hastalık öyküsü yokluğu ve diyabetes mellitus yokluğu yararlıdır.

Klinik

Karaciğere portal ven yolu ile gelen mikroorganizma, 15 cm'e kadar ulaşan, sıklıkla sağ lobu tutan tek bir abse şeklinde görülmektedir. Yüksek ateş, titreme, gece terlemesi, bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı klinik prezentasyonudur (7).

¹ zm. Dr., Şırnak Devlet Hastanesi, ozhanalbayrak@hotmail.com

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, surmeliali@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Mohammed A, Karawi M, Ghandour Z, Parasitic disease of the liver and biliary tree The Saudi Journal of Gastroenterology, 1997;3:22-28.
2. Demirkaya S, Özekinci T, Çiçek M, Karaciğerde kitle oluşturan paraziter etkenlerin tanısında serolojik sonuçların retrospektif incelenmesi, Dicle Tıp Dergisi, 2014;41(2):352-356
3. Yakut M, Özden A, Amip, Amebiasis ve ilişkili Hastalıklar, Güncel Gastroenteroloji, 2008;12(2):81-97
4. Stanley S, Amoebiasis, Lancet, 2003;361(9362):1025-34 doi:10.1016/S0140-6736(03)12830-9
5. Li E, Stanley S, Protozoa. Amebiasis, Gastroenterology Clinical North America 1996;Sep;25(3):471-92
6. Uyar Y, Özkan A, Amebiyazis, Giardiyazis ve Kriptosporidiazis Tanısında Antijen Tarama Yöntemlerinin Yeri, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2009; 33(2):140-150
7. Bronswijk M, Gool S, A case of amoebic colitis with amoeboma and simultaneous liver abscess. A diagnosis by colonoscopy, Acta Gastro-Enterologica Belgica, 2019;12: 539-540
8. Salles J, Salles M, Moraes L, İnvasive amebiasis: An update on diagnosis and management
9. Reed S, Amebiasis: An Update, Clinical Infectious Disease, 1992;14(2): 385-391
10. Loverde P, Schistosomiasis, Digenetic Trematodes 2019; 45-70, doi: 10.1007/978-3-030-18616-6_3
11. Tucker S M, Karunaratne B L, Lewis A F, Schistosomiasis, Digenetic Trematodes, 2014; 766: 47-75
12. Andrade A Z Schistosomiasis and liver fibrosis, Parasite Immunology, 2009; 31: 656-663
13. Manzella A, Ohtomo K, Monzowa S, Schistosomiasis of the liver, Abdominal Imaging, 2008; 33: 144-150
14. Thijs L, Messiaen P, Van Der Hilst J, Hepatic schistosomiasis with massive splenomegaly: a case report and literature review, Acta Gastro-Enterologica Belgica, 2018;81(1):93-96
15. Barrie J A, Ramm A G, McManus D, Role of resident liver cells in the pathogenesis of schistosomiasis, Trends in parasitology; 2012;28(12):572-9, doi: 10.1016/j.pt.2012.09.005.
16. Barrie Elbaz T, Esman G, Hepatic and Intestinal Schistosomiasis: Review, 2013;4:445-452
17. R. Lissandrin, F. Tamarozzi, L. Piccoli, C. Tinelli, A. Silvestri, M. Mariconti, et al., Factors influencing the serological response in hepatic Echinococcus granulosus infection, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2016;94:166-171, https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0219
18. Akgün S, Sayiner HS, Kaslıgil T, Kistik Ekinokokoz'un serolojik tanısında indirekt hemagglütinasyon, İndirekt Floresan Antikor ve Enzim İmmuno Assay testlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi, Journal of Contemporary Medicine, 8 (1) 14-19 Doi: 10.16899/gopctd.305543
19. Czermak BV1, Akhan O, Hiemetzberger R, Echinococcosis of the liver, Abdominal Imaging, 2008;32 (2):133-43
20. Keong B, Wilkie B, Sutherland T, Hepatic cystic echinococcosis in Australia: an update on diagnosis and management, ANZ Journal of Surgery; 88(1-2):26-31, doi: 10.1111/ans14117
21. Giuseppe Nunnari, Marilia R Pinzone, Salvatore Gruttadauria, Hepatic echinococcosis: Clinical and therapeutic aspects, World Journal Gastroenterology. 2012; 18(13): 1448-1458.
22. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, et al. Ultrasound examination of the hydatid liver. Radiology. 1981;139:459-463.
23. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Tropica. 2003;85:253-261.
24. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop. 2010;114:1.
25. Junghanss T, da Silva AM, Horton J, et al. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. Am J Trop Med Hyg. 2008; 79:301.
26. Brunetti E, White AC Jr. Cestode infestations: hydatid disease and cysticercosis. Infect Dis Clin North Am. 2012; 26:421.
27. Milicevic H. (2000). Hydatid disease. Blumgart L, Fong Y (Editors). Surgery of the liver and biliary tract (p. 1167-204). (2nd ed). Philadelphia: WB Saunders Company.
28. Derveniz C, Delis S, Avgerinos C, et al. Changing concepts in the management of liver hydatid disease. J Gastrointest Surg. 2005; 9:869-877
29. Sayek I, Onat D. Diagnosis and treatment of uncomplicated hydatid cysts of the liver. World J Surg. 2001; 25:21-27.
30. Langer JC, Rose DB, Keystone JS, et al. Diagnosis and management of hydatid disease of the liver. A 15-year North American experience. Ann Surg. 1984; 199:412-417
31. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, et al. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by Echinococcus granulosus. Trop Med Int Health 1998; 3:462
32. Sürmelioglu A, Ozer I, Reyhan E, et al. Risk Factors for Development of Biliary Complications after Surgery for Solitary Liver Hydatid Cyst[J]. Am Surg. 2017;83(1):30-35
33. Gürler A. T, Bölükbaş C.S, Açıcı M, Türkiye ve Dünya'da Echinococcus multilocularis'in Yayılışına Genel Bakış, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2009;43(1):18-35

34. Geramizadeh B, Baghernezhad M, Hepatic Alveolar Hydatid Cyst: A Brief Review of Published Cases from Iran in the Last 20 Years, *Hepatitis Monthly*, 2016;16(10)
35. Brunetti E, Kern P, Vuitton D. A, Panel W, Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans, *Acta Tropica*, 2010;114(1): doi:10.1016/j.actatropica.2009.11.001
36. Chouhan M. D, Wiley E, Chiodini P.L, Hepatic alveolar hydatid disease (*Echinococcus multilocularis*), a mimic of liver malignancy: a review for the radiologist in non-endemic areas, *Clinical Radiology*, 2019; 74(4):247-256
37. Ozin Y, Kılıç Z. M. Y, Parlak E, Hepatik *Echinococcus multilocularis* (alveolaris), olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008;7(2):106-110
38. 6-Kern P, Wen H, Sato N, WHO classification of alveolar echinococcosis: Principles and application, *Parasitology International*, 2006;55:283-7
39. Parsak C. K, Demiryürek H, Inal M, Alveolar Hydatid Disease: Imaging Findings and Surgical Approach, 2007;107:572-577

BÖLÜM 57

KARACİĞERİN BAKTERİYEL VE MANTAR ENFEKSİYONLARI VE APSELERİNE MEDİKAL YAKLAŞIM

Suzan ŞAHİN¹

Nazım EKİN²

GİRİŞ

Karaciğer, emilen bağırsak lümen içeriğinin ilk filtrasyon yeri olması sebebiyle çeşitli mikroorganizmalar ile karşılaşmak açısından riskli bir organdır. Karaciğer enfeksiyonları, virüs, bakteri, mantar, amip, protozoa, helmintler, spiroketler ve rickettsiae dahil olmak üzere çeşitli patojenlere bağlı olabilir (1-4). Karaciğer absesi gibi lokal enfeksiyonları görülebileceği gibi sistemik enfeksiyonların seyrinde karaciğer tutulumu da görülebilmektedir.

KARACİĞERİN BAKTERİYEL VE MANTAR ENFEKSİYONLARI

Bakteri Enfeksiyonları

Karaciğerin primer bakteriyel enfeksiyonu nadirdir. Bakteri enfeksiyonları çoğunlukla sistemik bir enfeksiyonun karaciğer fonksiyonları üzerindeki etkisi şeklinde kendini gösterir, karaciğer biyokimyasal test sonuçlarının hafif anormalliklerinden, sarılığa, nadir de olsa karaciğer yetmezliğine kadar değişik klinik tablolarla karşı-

mıza çıkabilir (4, 5). Granümatöz enfeksiyonlara neden olabilir. Karaciğer abseleri genel olarak, özellikle safra yolları ve gastrointestinal sistem yoluyla gelen mikroorganizmalar sonucu ortaya çıkan sekonder enfeksiyonlardır. Abse oluşumu olmadan karaciğeri etkileyen enfeksiyonlar arasında *Listeria monocytogenes*, *Brucella spp*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhi* ve *Salmonella paratyphi*, *Legionella*, mikobakteri ve gonokok enfeksiyonları sayılabilir (4-6).

Bakteriyemi, yüksek aminotransferaz ve alkalen fosfataz seviyelerinden sarılık gelişimi ile sepsis kolestazına kadar değişen çeşitli hepatobiliyer anormalliklere neden olabilir. Histopatolojik olarak, bazı vakalarda mikro-abseler görülür. En yaygın görülen *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Streptococcus pneumoniae* ve *S. aureus* gibi mikroorganizmalardır. Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve yumuşak doku enfeksiyonu en sık sepsis nedenlerindendir, ancak organizmalar başka bölgelerden de kaynaklanabilir. Kolestazın seyri birkaç gün ila birkaç hafta arasında sürebilir, ancak tipik olarak sistemik enfeksiyonun tedavi edilmesiyle düzelir (5, 6).

¹ Uzm. Dr., Kartal Doktor Lutfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drsuzansahin@yahoo.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, nazimekindr@yahoo.com.tr

Tablo1. Amebik karaciğer apsesi tedavisi

	İlaç	Doz	Süre (gün)
Dokuya etkili ajanlar	Metronidazol	500-750 mg, 3x1, iv/oral	7-10
	Tinidazole	2 g/gün, 1x1, oral	3-5
	Ornidazole	0,5-1 gr iv, sonrasında 2x 0,5 gr iv	3-6
	Nitazoxanide	500 mg, 2x1, oral	3
Bağırsağa etkili ajanlar	Paromomycin	25-30 mg/kg/gün, 3x1, oral	7-10
	İodoquinol	650 mg, 3x1, oral	20
	Diloxanide furoate	500 mg, 3x1	10

zol yerine 5 gün süre ile tinidazol da kullanılabilir. Tedavi yanıt genellikle 96 saat içinde alınır. Metronidazole bildirilen direnç yoktur. Metronidazol tedavisi sonrası, dışkı mikroskopisi negatif olsa bile bağırsak amip kistlerine yönelik luminal bir ajan ile tedaviye devam edilir. Sıklıkla günlük 30 mg/kg dozunda, günde 3 kez olmak üzere 10 gün süre ile paromomycin kullanılır (4, 70). Tedavi seçenekleri tabloda 1'de verilmiştir.

Apse içeriğinin yayılması ve bakteriyel kontaminasyon riski nedeniyle AKA'ların cerrahi veya perkütan drenajı genellikle önerilmez. Ultrasonografi ile apsenin 3-12 ay içinde gerilediği görülür (65). Bu nedenle, tedavi yanıtının değerlendirilmesi semptom ve bulguların gerileyip gerilemesine göre yapılır.

KAYNAKLAR

- Dudeja V and Fong Y. (2017). The Liver. Sabiston Textbook of Surgery, Twentieth Edition. Chapter 53, 1418-1481
- Cattley RC and Cullen JM. (2013). Liver and Gall Bladder. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. Third Edition. Chapter 45, 1509-1566
- Reddy KR. (2020). Bacterial, Parasitic, Fungal, And Granulomatous Liver Diseases. Goldman-Cecil Medicine. Twenty-Sixth Edition. Chapter 142, 977-978.
- Kim AY and Chung RT. (2016). Bacterial, Parasitic, and Fungal Infections of the Liver, Including Liver Abscesses. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Tenth Edition. Chapter 84, 1374-1392.
- Pringle P and Chung RT. (2018). Other Infections Involving the Liver. Handbook of Liver Disease, Fourth Edition. Chapter 31, 413-436.
- Yerian LM and Lamps LW. (2015). Acute and Chronic Infectious Hepatitis. Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, Third Edition. Chapter 46, 1228-1261.
- Hansen NS, Leth S, Nielsen LT. Toxic shock syndrome. Ugeskr Laeger. 2020 May 11;182(20)
- Que YA and Moreillon. (2020). Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition. Book Chapter. 194, 2393-2431.
- Auwaerter PG and Penn RL. (2020). Francisella tularensis (Tularemia). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth Edition. Book Chapter 227, 2759-2773.
- Tomaso H, Hotzel H, Otto P, Myrtenäs K, Forsman M. Antibiotic susceptibility in vitro of Francisella tularensis subsp. holarctica isolates from Germany. J Antimicrob Chemother. 2017 Sep 1;72(9):2539-2543.
- Johnson JE and Mylonakis E. Listeria monocytogenes. (2020). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition. Chapter 206, 2543-2549.
- Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of Listeria monocytogenes Infection. Microbiol Spectr. 2019 May;7(3).
- Sárvári KP, Schoblocher D. The antibiotic susceptibility pattern of gas gangrene-forming Clostridium spp. clinical isolates from South-Eastern Hungary. Infect Dis (Lond). 2020 Mar;52(3):196-201.
- Andrew B. Onderdonk and Wendy S. Garrett. (2020). Diseases Caused by Clostridium. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition. Book Chapter 246, 2960-2968.
- Bhatti JM, Memon Y, Sarfraz S, Salahuddin N. An Unusual Case of Extensively Drug Resistant Typhoid Fever. Cureus. 2019 May 14;11(5)
- Parry CM, Thompson C, Vinh H, et al. Risk factors for the development of severe typhoid fever in Vietnam. BMC Infect Dis. 2014 Feb 10;14:73.

17. Kadiravan T. Typhoid Fever. (2020). Conn's Current Therapy , 664-666
18. Marrie TJ. (2020). Legionella Infection. Goldman-Cecil Medicine, Twenty-Sixth Edition. Chapter 298, 1963-1967.
19. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. Lancet Infect Dis. Review. 2007; 7: 775–86
20. Ochoa TJ and O’Ryan M. (2018). Yersinia Species. Book Chapter. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Fifth Edition, Chapter 148, 846-851.
21. MacFadden DR, Lipsitch M, Olesen SWand Grad Y. Multidrug-resistant Neisseria gonorrhoeae : implications for future treatment strategies. Lancet Infectious Diseases, The, 2018-06-01, Volume 18, Issue 6, Pages 599-599.
22. Currie BJ. (2020). Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei : Melioidosis and Glanders. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth Edition, Chapter 221, 2706-2717.
23. Maurin M , Raoult D. Q Fever Clin Microbiol Rev Review1999 Oct;12(4):518-53.
24. Hartzell JD, Marrie TJ and Raoult D. (2020). Coxiella burnetii (Q Fever). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition. Chapter 188, 2360-2367.
25. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. Int J Antimicrob Agents. Review. 2014 Jul;44(1):16-25.
26. Blanton LS and Walker DH. (2020). Rickettsia rickettsii and Other Spotted Fever Group Rickettsiae (Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fevers). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition Chapter 186, 2349-2357
27. Tripathi CDP, Singh M, Agarwal J, Kanta C, Atam V. Seroprevalence of Spotted Fever Rickettsiosis in Uttar Pradesh: A Prospective Study. J Clin Diagn Res. 2017 Jun;11(6)
28. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: A Zoonotic Disease of Global Importance Review. Lancet Infect Dis. 2003 Dec;3(12):757-71.
29. Vinetz JM and Watt G. Leptospirosis. (2020). Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, Tenth Edition Book Chapter 79, 636-640
30. Muldoon EG and Freedman D. SYPHILIS. Book Chapter...Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies, 239, 810-813
31. Lohr B, Fingerle V, Norris D E, Hunfeld KP Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018 Jun;55(4):219-245.
32. Zangeneh TT, Ramahi RE and Klotz SA. (2018). Zakim and Boyer's Hepatology, Bacterial and Miscellaneous Infections of the Liver. Seventh Edition, Book Chapter. 579-592.
33. Desai CS, Josh AG, Abraham P, et al. Hepatic tuberculosis in absence of disseminated abdominal tuberculosis. Ann Hepatol. 2006 Jan-Mar;5(1):41-3.
34. Kakkar C, Polnaya AM, Koteswara P, et al. Hepatic tuberculosis: a multimodality imaging review. Insights Imaging. 2015 Dec;6(6):647-58.
35. PG, Kauffman CA, Andes DR. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: Review. 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America Clin Infect Dis 2016 Feb 15;62(4):409-17.
36. Pilimis B, Yang Z, Lanternier F and Lortholary O. (2017). Systemic Candidiasis.. Infectious Diseases, Fourth Edition, Book Chapter 49, 439-445.
37. Ekpanyapong S and Reddy KR. Fungal and Parasitic Infections of the Liver. Gastroenterology Clinics of North America, 2020-06-01, Volume 49, Issue 2, Pages 379-410.
38. Heneghan HM, Healy NA, Martin ST, et al. Modern management of pyogenic hepatic abscess: A case series and review of the literature. BMC Res Notes. 2011;4:80. doi: 10.1186/1756-0500-4-80.
39. Akinci D, Akhan O, Özmen M, et al. Percutaneous drainage of hepatic abscesses: Result of 105 abscesses with long term follow-up. Turkish Journal of Infection. 2005;19(1).61-66.
40. Neill L, Edwards F, Collin SM, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes in a cohort of patients with pyogenic and amoebic liver abscess. BMC Infect Dis. 2019;19(1):490. doi: 10.1186/s12879-019-4127-8.
41. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, et al. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. Emerg Infect Dis. 2008 Oct;14(10):1592–600.
42. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(11):1032–8.
43. Sharma A, Mukewar S, Mara KC, et al. Epidemiologic Factors, Clinical Presentation, Causes, and Outcomes of Liver Abscess: A 35-Year Olmsted County Study. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2018;2(1):16–25.
44. Longworth S, Han J. Pyogenic liver abscess. Clin Liver Dis. 2015;6(2):51-54. doi: 10.1002/cld.487.
45. Lübbert C, Wiegand J, Karlas T. Therapy of liver abscesses. Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery. 2014; 30(5): 334–341. doi: 10.1159/000366579
46. Cerwenka H. Pyogenic liver abscess: Differences in etiology and treatment in Southeast Asia and Central Europe. World J Gastroenterol. 2010;16(20):2458-62. doi: 10.3748/wjg.v16.i20.2458.
47. Thomsen RW, Jepsen P, Sorensen HT. Diabetes Mellitus and Pyogenic Liver Abscess: Risk and Prognosis. Clin Infect Dis. 2007;44(9):1194–201.
48. Chan KS, Chen CM, Cheng KC, et al. Pyogenic liver abscess: A retrospective analysis of 107 patients during a 3-year period. Jpn J Infect Dis. 2005;58(6):366–8.

49. Lin HF, Liao KF, Chang CM, et al.. Correlation between proton pump inhibitors and risk of pyogenic liver abscess. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(8):1019–25.
50. Santos-Rosa OM Dos, Lunardelli HS, Ribeiro-Junior MAF. Pyogenic Liver abscess: Diagnostic and therapeutic management. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):194–7.
51. Rockey DC. Hepatobiliary infections. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2001;17(3):257–61. doi: 10.1097/00001574-200105000-00008.
52. Serraino C, Elia C, Bracco C, et al. Characteristics and management of pyogenic liver abscess A European experience. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0628. doi: 10.1097/MD.00000000000010628
53. Khim G, Em S, Mo S, et al. Liver abscess: diagnostic and management issues found in the low resource setting. *Br Med Bull*. 2019;132(1):45–52. doi: 10.1093/bmb/ldz032.
54. Pang TCY, Fung T, Samra J, et al. Pyogenic liver abscess: An audit of 10 years' experience. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1622–30.
55. Mavilia MG, Molina M, Wu GY. The Evolving Nature of Hepatic Abscess: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(2):158.
56. Lardi re-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, et al. Hepatic abscess: Diagnosis and management. *Journal of visceral surgery*. 2015 Sep;152(4):231–43. doi: 10.1016/j.jvisc-surg.2015.01.013.
57. Lin ACM, Yen DY, Hsu YH, et al. Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department. *Emerg Med J*. 2009;26(4):273–5.
58. Zhu X, Wang S, Jacob R, et al. A 10-year retrospective analysis of clinical profiles, laboratory characteristics and management of pyogenic liver abscesses in a Chinese hospital. *Gut Liver*. 2011;5(2):221–7.
59. Rahimian J, Wilson T, Oram V, et al. Pyogenic Liver Abscess: Recent Trends in Etiology and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1654–9.
60. UpToDate (2018). Pyogenic liver abscess (2020 Jul 16). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pyogenic-liver-abscess?search=pyogenic liver&source=search_result&selectedTitle=1~140&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pyogenic-liver-abscess?search=pyogenic%20liver&source=search_result&selectedTitle=1~140&usage_type=default&display_rank=1)
61. Chung YFA, Tan YM, Lui HF, et al. Management of pyogenic liver abscesses-percutaneous or open drainage? *Singapore Med J*. 2007 Dec;48(12):1158–65.
62. Hope WW, Vrochides D V, Newcomb WL, et al. Optimal Treatment of Hepatic Abscess. *Am Surg*. 2008;74(2):178–82.
63. Phd S, Yeh K-M, Lin J-C, et al. Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(11):881–7. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70205-0.
64. Chen Y-W, Chen Y-S, Lee SS-J, et al. A Pilot Study of Oral Fleroxacin Once Daily Compared With Conventional Therapy in Patients With Pyogenic Liver Abscess. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002;35(3):179–83.
65. Salles JM, Moraes LA, Salles MC. Hepatic amebiasis. *Braz J Infect Dis*. 2003 Apr;7(2):96–110. doi: 10.1590/s1413-86702003000200002.
66. Wells CD, Arguedas M. Amebic liver abscess. *South Med J*. 2004 Jul;97(7):673–82. doi: 10.1097/00007611-200407000-00013.
67. Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Amebiasis. *N Engl J Med*. 2003 Apr;348(16):1565–73. doi: 10.1056/NEJMra022710.
68. Singh A, Banerjee T, Kumar R, et al. Prevalence of cases of amebic liver abscess in a tertiary care centre in India: A study on risk factors, associated microflora and strain variation of Entamoeba histolytica. 2019;14(4). doi: 10.1371/journal.pone.0214880
69. Kannathasan S, Murugananthan A, Kumanan T, et al. Epidemiology and factors associated with amoebic liver abscess in northern Sri Lanka. *BMC Public Health*. 2018 Jan 10;18(1):118. doi: 10.1186/s12889-018-5036-2.
70. Anesi JA, Gluckman S. Amebic Liver Abscess. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015 Aug 24;6(2):41–43. doi: 10.1002/cld.488.
71. Knobloch J, Mannweiler E. Development and persistence of antibodies to Entamoeba histolytica in patients with amebic liver abscess. Analysis of 216 cases. *Am J Trop Med Hyg*. 1983;32(4):727–32.
72. Pritt BS, Clark CG. Amebiasis. *Mayo Clin Proc*. 2008 Oct;83(10):1154–9. doi: 10.4065/83.10.1154.
73. Lodhi S, Sarwari AR, Muzammil M, et al. Features distinguishing amoebic from pyogenic liver abscess: a review of 577 adult cases. 2004;9(6):718–23.
74. Joyce MP, Ravdin JI. Antigens of Entamoeba histolytica recognized by immune sera from liver abscess patients. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38(1):74–80.
75. Stanley SL. Amoebiasis. *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1025–34. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12830-9.

BÖLÜM 58

KARACİĞERİN BAKTERİYEL VE MANTAR ENFEKSİYONLARINA VE APSELERİNE CERRAHİ YAKLAŞIM

Sami BENLİ¹

Dursun Burak ÖZDEMİR²

BAKTERİYEL (PİYOJENİK) KARACİĞER APSELERİ

Giriş

Karaciğer absesi nadir görülen, ancak sebep olduğu önemli morbidite ve mortalite oranları nedeni ile hayatı tehdit eden potansiyel bir hastalıktır. M.Ö. 400 yıllarında antik Yunan'da Hipokrat karaciğer absesi olan hastalarda prognozunun içindeki sıvı tipiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (1). Piyojenik karaciğer absesi (PKA) karaciğer parankiminin süpüratif bir enfeksiyonu olmasına rağmen hastalığın yaklaşık %40' ı safra yolu hastalıklarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır (2). Son zamanlarda bakteriyel karaciğer apselerinin etiyolojisinde akut apandisit, divertikülit, travma gibi intraabdominal nedenlerden safra yolu patolojilerine doğru bir kayma olmuştur. Ayrıca karaciğer apselerinin sistemik enfeksiyonların arteriyel yayılımı sonucunda da gelişebildiği bilinmektedir. Bununla birlikte vakaların %55'inde bir neden bulunamamıştır (3-5).

Karaciğer apseleri çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Karaciğerdeki yerleşimine göre sınıflan-

dırıldığında soliter karaciğer apselerinin %50' si karaciğerin sağ lobunda (daha fazla kan akımına sahip daha büyük hacim), daha nadir olarak karaciğerin sol lobunda veya kaudat lobunda izlenir. Diğer bir yöntem de kaynağı dikkate alarak yapılan sınıflandırmadır. Kaynak enfeksiyöz nedenler ise; karaciğer apselerinin çoğu bakteriyel (amebik dahil) ve parazitik kaynaklar (hidatiform kist dahil) olarak sınıflandırılabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Organ apseleri, intraabdominal bölgede en sık karaciğerde görülür. Yıllık insidansı her 100,000 vakada 2.3 vaka olarak tahmin edilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (100,000 vakada 3.3'e 1.3), (6-8). Ayrıca Tayvan'dan önemli ölçüde daha yüksek oranlar bildirilmiştir (100.000'de 17.6 vaka) (9).

Risk faktörleri arasında; diyabetes mellitus, altta yatan hepatobiliyer veya pankreatik hastalık, karaciğer nakli, proton pompası inhibitörlerinin düzenli kullanımı bulunmaktadır (10,11). Coğrafi ve konak faktörleri de etiyolojide rol oynayabilir; örneğin, Doğu Asya'da Klebsiella pneu-

¹ Arş. Gör. Uzm. Dr., Mersin üniversitesi Tıp Fakültesi, benlisami@outlook.com

² Arş. Gör. Uzm. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, dursun_burak@yahoo.com

Entamoeba Histolytica'ya ait trofozoitler kolon epitelinin istila ettiğinde, portal dolaşım yoluyla ve hematojen yolla karaciğer ve periton gibi ekstraintestinal bölgelere yayılır. Bu trofozoitler hepatik inflamasyona ve ardından nekroza neden olarak apse oluşumuna neden olur (41,42).

Genel olarak amebik karaciğer apsesinin tedavisi bir doku ajanı ve lümen ajanı (intralümenal kistleri ortadan kaldırmak için) içerir. Komplike olmayan amebik karaciğer apsesi vakalarında, medikal tedaviye ek olarak drenaj yapıldığında herhangi bir fayda görülmemiştir (43).

Ultrason veya BT kılavuzluğunda iğne aspirasyonu veya bir kateterinin yerleştirilmesi rutin olarak gerekli değildir, ancak kist çapı 10 cm üstünde ise, yakın bir rüptür riski altında görünüyorsa (özellikle sol lobdaki lezyonlar için), eğer klinik bozulma veya ampirik tedaviye yanıt eksikliği varsa veya alternatif tanılar dışlanması gerekiyorsa drenaj gerekebilir (44).

SONUÇ

Piyojenik karaciğer apseleri en sık peritoniti takiben karın içi barsak içeriğinin translokasyonu ve portal dolaşım yoluyla taşınması ile veya biliyer enfeksiyon durumunda doğrudan biliyer ağaç yoluyla yayılarak oluşur. Ayrıca sistemik enfeksiyon durumunda hematojen yayılım ile de oluşabilirler.

Karaciğer apseleri potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda ölüm oranı önemli ölçüde azalmaktadır ve bugün PKA'da mortalite %10' un, amebik karaciğer apsesinde %3' ün altındadır.

Karaciğer apsesinden şüphelenildiği zaman görüntüleme yöntemleri (USG, BT) sonucu kan ve peruktan aspirasyon kültürlerinin alınması gerekmektedir. Tanı, görüntülemede karaciğer lezyonu olan hastaların aspirat kültüründe ve kan kültüründe üreme olması sonucu doğrulanır.

Rutin mikrobiyolojik değerlendirmede bakteriyel patojenler tanımlanamazsa, atipik orga-

nizma olasılığı değerlendirilmelidir. Piyojenik karaciğer apsesi için birincil enfeksiyöz ayırıcı tanı, Entamoeba Histolytica'nın neden olduğu amebik karaciğer apsesidir ve en iyi şekilde seroloji ve dışkı veya peruktan aspirasyon örneği testi ile ayırt edilir.

Ampirik geniş spektrumlu parenteral antibiyotikler, karaciğer absesi tedavisinin başlangıcını oluşturur. Takipte klinik semptomlarda gerileme yoksa veya drenaj beklendiği gibi ilerlemiyorsa görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Karaciğer apsesinin cerrahi olarak (açık veya laparoskopik), USG veya BT eşliğinde perkütan veya endoskopik ultrasonografi yoluyla drenajı mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Rahimian J, Wilson T, Oram V, et al. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. Clin Infect Dis 2004;39:1654-9.
2. Malik AA, Bari SU, Rouf KA, et al. Pyogenic liver abscess: changing patterns in approach. World J Gastrointest Surg 2010;2:395-401.
3. Kuo SH, Lee YT, Li CR, et al. Mortality in emergency department sepsis score as a prognostic indicator in patients with pyogenic liver abscess. Am J Emerg Med 2013;31:916-21.
4. Kao WY, Hwang CY, Chang YT, et al. Cancer risk in patients with pyogenic liver abscess: a nationwide cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36:467.
5. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, et al. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. Ann Surg 1996; 223:600.
6. Mohsen AH, Green ST, Read RC, McKendrick MW. Liver abscess in adults: ten years experience in a UK centre. QJM 2002; 95:797.
7. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:1032.
8. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, Wang JT. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. Emerg Infect Dis 2008; 14:1592.
9. Chan KS, Chen CM, Cheng KC, et al. Pyogenic liver abscess: a retrospective analysis of 107 patients during a 3-year period. Jpn J Infect Dis 2005; 58:366.
10. Thomsen RW, Jepsen P, Sørensen HT. Diabetes mellitus and pyogenic liver abscess: risk and prognosis. Clin Infect Dis 2007; 44:1194.
11. Lin HF, Liao KF, Chang CM, et al. Correlation between

- proton pump inhibitors and risk of pyogenic liver abscess. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73:1019.
12. Romano G, Agrusa A, Frazzetta G, et al. Laparoscopic drainage of liver abscess: case report and review of the literature. *G Chir.* 2013;34:180–182.
 13. Wong WM, Wong BC, Hui CK, et al. Pyogenic liver abscess: retrospective analysis of 80 cases over a 10-year study period. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:1001–1007.
 14. Lardi re-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, Appere F, Sibert A, Hoeffel C, Sommacale D, Kianmanesh R. Hepatic abscess: Diagnosis and management. *J Visc Surg.* 2015 Sep;152(4):231–43.
 15. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, et al. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:881–887.
 16. Yang CC, Yen CH, Ho MW, Wang JH. Comparison of pyogenic liver abscess caused by non-*Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004 Jun;37(3):176–84.
 17. Lai HC, Lin CC, Cheng KS, Kao JT, Chou JW, Peng CY, Lai SW, Chen PC, Sung FC. Increased incidence of gastrointestinal cancers among patients with pyogenic liver abscess: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):129–37.e1.
 18. Qu K, Liu C, Wang ZX, Tian F, Wei JC, Tai MH, Zhou L, Meng FD, Wang RT, Xu XS. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. *World J. Gastroenterol.* 2012 Jun 21;18(23):2948–55.
 19. Huang WK, Chang JW, See LC, et al. Higher rate of colorectal cancer among patients with pyogenic liver abscess with *Klebsiella pneumoniae* than those without: an 11-year follow-up study. *Colorectal Dis* 2012; 14:e794.
 20. Leggieri N, Marques-Vidal P, Cerwenka H, et al. Migrated foreign body liver abscess: illustrative case report, systematic review, and proposed diagnostic algorithm. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:85.
 21. Rubin RH, Swartz MN, Malt R. Hepatic abscess: changes in clinical, bacteriologic and therapeutic aspects. *Am J Med* 1974; 57:601.
 22. McDonald MI, Corey GR, Gallis HA, Durack DT. Single and multiple pyogenic liver abscesses. Natural history, diagnosis and treatment, with emphasis on percutaneous drainage. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:291.
 23. Lin AC, Yeh DY, Hsu YH, et al. Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department. *Emerg Med J* 2009; 26:273.
 24. Lin YT, Liu CJ, Yeh YC, et al. Ampicillin and amoxicillin use and the risk of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Taiwan. *J Infect Dis.* 2013;208:211–217.]
 25. Lin JC, Siu LK, Fung CP, Yeh KM, Chang FY. Nosocomial liver abscess caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2007;45:266–269.
 26. Su SC, Siu LK, Ma L, et al. Community-acquired liver abscess caused by serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* with CTX-M-15-type extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:804–805.
 27. Chen YW, Chen YS, Lee SS, et al. A pilot study of oral fleroxacin once daily compared with conventional therapy in patients with pyogenic liver abscess. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35:179.
 28. Yu SC, Ho SS, Lau WY, et al. Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology* 2004; 39:932.
 29. Ferraioli G, Garlaschelli A, Zanaboni D, et al. Percutaneous and surgical treatment of pyogenic liver abscesses: observation over a 21-year period in 148 patients. *Dig Liver Dis.* 2008;40:690–696
 30. Rajak CL, Gupta S, Jain S, et al. Percutaneous treatment of liver abscesses: needle aspiration versus catheter drainage. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1035.
 31. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17:195.
 32. Ahmed S, Chia CL, Junnarkar SP, et al. Percutaneous drainage for giant pyogenic liver abscess--is it safe and sufficient? *Am J Surg* 2016; 211:95.
 33. Singh O, Gupta S, Moses S, Jain DK. Comparative study of catheter drainage and needle aspiration in management of large liver abscesses. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28:88.
 34. Liao WI, Tsai SH, Yu CY, et al. Pyogenic liver abscess treated by percutaneous catheter drainage: MDCT measurement for treatment outcome. *Eur J Radiol* 2012; 81:609.
 35. Hsieh HF, Chen TW, Yu CY, et al. Aggressive hepatic resection for patients with pyogenic liver abscess and APACHE II score ≥ 15 . *Am J Surg.* 2008;196:346–350.
 36. Chu KM, Fan ST, Lai ECS, Lo CM, Wong J. Pyogenic liver abscess. An audit of experience over the past decade. *Arch Surg* 1996;131:148–52.
 37. Chen YH, Li YH, Lin YJ, Chen YP, Wang NK, Chao AN, Liu L, Wu WC, Lai CC, Chen TL, Chen KJ. Prognostic Factors and Visual Outcomes of Pyogenic Liver Abscess-Related Endogenous *Klebsiella pneumoniae* Endophthalmitis: A 20-year retrospective review. *Sci Rep.* 2019 Jan 31;9(1):1071.
 38. You MS, Lee SH, Kang J, Choi YH, Choi JH, Shin BS, Huh G, Paik WH, Ryu JK, Kim YT, Jang DK, Lee JK. Natural Course and Risk of Cholangiocarcinoma in Patients with Recurrent Pyogenic Cholangitis: A Retrospective Cohort Study. *Gut Liver.* 2019 May 15;13(3):373–379.
 39. Salles JM, Salles MJ, Moraes LA, Silva MC. Invasive amebiasis: an update on diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:893.

40. Peterson KM, Singh U, Petri WA Jr. Enteric Amebiasis. In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 3rd ed, Guerrant R, Walker DH, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.614.
41. Arellano-Aguilar G, Marín-Santillán E, Castilla-Barajas JA, Bribiesca-Juárez MC, Domínguez-Carrillo LG. A brief history of amoebic liver abscess with an illustrative case. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017 Oct - Dec;82(4):344-348.
42. Wuerz T, Kane JB, Boggild AK, Krajden S, Keystone JS, Fuksa M, Kain KC, Warren R, Kempston J, Anderson J. A review of amoebic liver abscess for clinicians in a nonendemic setting. *Can. J. Gastroenterol.* 2012 Oct;26(10):729-33.
43. Chavez-Tapia NC, Hernandez-Calleros J, Tellez-Avila FI, et al. Image-guided percutaneous procedure plus metronidazole versus metronidazole alone for uncomplicated amoebic liver abscess. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD004886.
44. Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361:1025.

BÖLÜM 59

KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ HASTA VE DONÖR HAZIRLIĞI

Şencan ACAR¹

GİRİŞ

Karaciğer Nakli

Beyin Ölümü: Beyin sapı ölümü gerçekleşmiş kişilerin karaciğeri alınır. İşlem kalp durmadan yapılır. Çocuk veya erişkin olabilir. Mutlaka yakınlarının rızası gereklidir.

Asistolik Karaciğer Nakli: Vericinin beyin ölümünün yanı sıra kalp atımı durduktan sonra işlem gerçekleştirilir. Bu nedenle karaciğer hasarı fazladır. Çok acil karaciğer nakli yapılması gereken hastalar tercih edilmelidir.

Tam karaciğer nakli: Kadavra karaciğerin tamamının alınarak alıcıya nakledilmesidir.

Split karaciğer nakli: Bölünme işlemi in-situ ya da dışarıda yapılır. İn-situ splitte daha az nekroz olur.

Canlıdan karaciğer nakli: Sağlıklı bir erişkinin karaciğerinin yaklaşık %60-70 kadarının alınarak nakil için kullanılması işlemidir. Donör sayısındaki yetersizlik nedeniyle ihtiyaç duyulan bir yöntemdir. Verici tam anlamıyla sağlıklı olmalıdır. Bilgilendirilmiş rıza gereklidir. Ülkemizde 4.dereceye kadar olan akrabalarından sadece onam yeterli iken 4.dereceden daha uzak akraba veya akraba dışı vericiler için mutlaka etik kurul onayı

gereklidir. Donör mortalitesi <1/1000, morbiditesi ise %3-5 oranındadır. Alıcı çocuk ise genellikle sol lob (hatta sadece lateral parçası), erişkin ise de genellikle sağ lob kullanılmaktadır.

ALICININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE HAZIRLIĞI

Karaciğer nakli kararı alınmış olan hastalarda naklin başarılı olabilmesi için öncelikle derinlemesine anamnez alınmalı ve ardından dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Mutlaka vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. Karaciğer sirozunun sistemik bir hastalık olduğunu düşünerek başta kardiyopulmoner ve renal fonksiyonlar olmak üzere incelemenin daha ayrıntılı yapılması akılcı olacaktır. Nakile kadar gereken süreçte altta yatan karaciğer hastalığının tedavisi mutlaka yapılmalı ve hastanın operasyon açısından uygunluğu değerlendirilmelidir.

Karaciğer nakli gereksinimi olan her hasta ve nakile kadar geçen süreçte beklmeleri daha riskli olan vakalar (Child-Pugh B, MELD>9 olup majör komplikasyonlardan birinin gelişmiş olması, renal disfonksiyonun gelişiyor olması) mutlaka bir nakil merkezine yönlendirilmelidir. Nakil öncesi hastanın endikasyonu, operasyon açısından

¹ Uzm. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, sencanacar@yahoo.com

Tablo 8. Genişletilmiş donör kriterleri

Özellik	Standart Donör	Marjinal Donör
Ölüm nedeni	Travma	SVO, SSS Tümör
Ölüm tipi	Beyin ölümü	Kardiyak arrest
Tıbbi öykü	60 yaş , HT yok, DM yok, Seronegatif (HBV/HCV/HIV), Metastatik tümör yok	60 yaş , HT var, DM var, Seropozitif (HBV/HCV/HIV), Metastatik tümör var
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	Var
HBV, HCV, HIV	Yok	Var
Organda parankimal veya vasküler hasar	Yok	Hastalık veya travmaya bağlı olarak var
Histolojik profil	Normal	Böbrek: glomeruloskleroz, fibrozis, int nefrit. KC: makroveziküler steatoz
Fonksiyonel profil	Normal	Serum Kreatinin >1.5mg/dl, KCFT
Diğer	-	Split karaciğer uygulaması

Ayrıca yüksek risk oluşturabilen koşullar tablo 9'da özetlenmiştir.

- Travma, pulmoner emboli, kalp yetmezliği, hipoksemi
- Yetersiz tedavi; diyabetes insipidus, volüm kaybı, elektrolit bozukluğu, yüksek doz katekolaminler, uzun süreli hipotansiyon

Transplant ekipleri kendi deneyimleri ve lojistik imkanları çerçevesinde marjinal donör kullanımına karar vermelidir. Yüksek riskli kadaverik donör organı tablo 9'da özetlenmiştir. Marjinal bir donörün bir organı standart donör kriterlerine uyarken diğer bir organ marjinal donör özellikleri gösterebilir. Marjinal bir organın alıcısı bilgilendirilmelidir. Organ fonksiyonları ve tamamlayıcı testler açısından normal olan HBV, HCV veya HIV pozitif bir donörün marjinal olarak kabul edilmesi veya reddedilmesi transplant koordinatörü ve transplant ekiplerinin ortak kararı olmalıdır.

Tablo 9. Yüksek riskli kadaverik donör organı

- İleri yaş (>60-65 yaş)
- BMI >30 kg/m²
- Serum sodyumu >155 mmol/L
- AST >90 U/L, ALT >105 U/L
- Serum bilirubin >3 mg/dL
- Hipotansiyon (<60 mmHg, >1 saat)
- Yüksek doz inotrop almak (Dopamin >14 µg/kg/dk)
- Hepatosteatozun >%40 olması

Bu durumların haricinde donör organda tüberküloz varlığı ve sepsis olması (en az 48 saat uygun tedavi uygulandığı takdirde böbrek nakli yapılabileceği belirtilmesine karşın karaciğer nakli açısından tartışmalıdır) donör açısından uygun olmadıklarını göstermektedir.

SONUÇ

Özetleyecek olursak, her merkez kendi imkanlarına göre, sıralaması farklı olsa da temel olarak bu incelemeleri içeren uygulamaları yapmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Donovan R, Choi C, Ali A, et al. Perioperative cardiovascular evaluation for orthotopic liver transplantation. Dig Dis Sci 2017;62(1):26-34.
2. Borg MA, van der Wouden EJ, Sluiter WJ, et al. Vascular events after liver transplantation: a long-term follow-up study. Transpl Int 2008;21(1):74-80.
3. Maynard E. Liver transplantation : Patient selection, perioperative surgical issues, and expected outcomes. Surg Clin North Am 2019;99(1):65-72.
4. Asrani SK, Saracino G, O'Leary JG, et al. Recipient characteristics and morbidity and mortality after liver transplantation. J Hepatol 2018;69(1):43-50.

5. Olivari D, Mainardi V, Rando K, et al. Risk factors of mortality after liver transplantation in Uruguay. *Transplant Proc* 2018;50(2):499–502.
6. Sharma M, Ahmed A, Wong RJ. Significantly higher mortality following liver transplantation among patients aged 70 years and older. *Prog Transplant* 2017;27(3):225–231.
7. Maharashi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(10):1507–1513.
8. Nam NH, Kaido T, Uemoto S. Assessment and significance of sarcopenia in liver transplantation. *Clin Transplant* 2019;33(12).
9. Kwon J, Koh Y, Yu SJ, et al. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb Res* 2018;163:71–76.
10. Barone M, Viggiani MT, Avolio AW, et al. Obesity as predictor of postoperative outcome in liver transplant candidates: review of the literature and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2017;49(9):957–966.
11. Malinis MF, Chen S, Allore HG, et al. Outcomes among older adult liver transplantation recipients in the model of end stage liver disease (MELD) era. *Ann Transplant* 2014;19:478–487.
12. Lee BP, Mehta N, Platt L, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2018;155(2):422–430.e1.
13. Daswani R, Kumar A, Sharma P, et al. Role of liver transplantation in severe alcoholic hepatitis. *Clin Mol Hepatol* 2018;24(1):43–50.
14. Karliova M, Malago M, Trippler M, et al. Seroconversion in patients with acute hepatitis B reinfection after liver transplantation with a combined treatment of lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Transplant Proc* 2002;34(8):3319–3322.
15. Erim Y, Malago M, Valentin-Gamazo C, et al. Guidelines for the psychosomatic evaluation of living liver donors: analysis of donor exclusion. *Transplant Proc* 2003;35(3):909–910.
16. Crismale JF, Ahmad J. Expanding the donor pool: Hepatitis C, hepatitis B and human immunodeficiency virus-positive donors in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2019;25(47):6799–6812.
17. Cheng YF, Chen CL, Huang TL, et al. Single imaging modality evaluation of living donors in liver transplantation: Magnetic resonance imaging. *Transplantation* 2001;72(9):1527–1533.
18. Kamel IR, Kruskal JB, Warmbrand G, et al. Accuracy of volumetric measurements after virtual right hepatectomy in potential donors undergoing living adult liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(2):483–487.
19. Fan S, Lo C, Liu C, et al. Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg* 2000;135(3):336–340.
20. Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: Impact of the recipient's disease. *Liver Transpl* 2001;7(11):948–953.
21. Chen YS, Cheng YF, De Villa VH, et al. Evaluation of living liver donors. *Transplantation* 2003;75(3): S16–19.
22. Renz JF, Reichert PR, Emond JC. Hepatic arterial anatomy as applied to living-donor and split-liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6(3):367–369.
23. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 2000;6(1):3–20.
24. Valentin-Gamazo C, Malago M, Karliova M, et al. Experience after the Evaluation of 700 Potential Donors for Living Donor Liver Transplantation in a Single Center. *Liver Transpl* 2004;10(9):1087–1096.
25. Pascher A, Sauer IM, Walter M, et al. Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of life in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8(9):829–837.

BÖLÜM 60

KARACİĞER NAKLİNDE ENDİKASYON VE KONTRENDİKASYONLAR

Muhammed Raşid AYKOTA¹
Şencan ACAR²

ENDİKASYONLAR

Sirozda karaciğerde gelişen yapısal bozuklukların gelişmiş tedavilere rağmen geri döndürülemediği bilinmektedir. Uzun süreçte ve ilerleyici hasar oluşması sonucu karaciğer yetersizliğinin klinik bulguları farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Bu klinik ve laboratuvar bulgularına göre vakanın karaciğer nakli açısından değerlendirilmesi ve optimal zamanlamanın planlanması yapılabilir.

Transplantasyonun Zamanlaması

Karaciğer sirozunun dekompanse olması, sistemik komplikasyonların ortaya çıkması, HCC varlığı, metabolik karaciğer hastalıkları ve irreversible akut karaciğer yetersizliği kliniği olan vakalar karaciğer nakli açısından değerlendirilmek üzere organ nakli merkezine yönlendirilmelidir.

Karaciğer sirozunda prognoz öngörüsü açısından kullanılan farklı skorum sistemi olmakla birlikte klinik pratikte en sık Child-Turcotte-Pugh sınıflaması ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorum sistemi kullanılmaktadır. Bu skorum sistemi karaciğer transplan-

tasyonunun zamanlamasının belirlenmesinde de yol gösterici olmaktadır. Child sınıflaması ve bu sınıflandırma ile 1 ve 2 yıllık sağkalım beklentisi Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Child-Turcotte-Pugh sınıflama sisteminin hesaplanması

	1 puan	2 puan	3 puan
Total Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Asit	Yok	Hafif	Yoğun
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre1-2	Evre 3-4

Tablo 2. Child-Turcotte-Pugh sınıflama sistemine göre hastanın sınıflanması

Puan	Sınıflama	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım
5-6	A	%100	%85
7-9	B	%80	%55-60
10-15	C	%45	%35

Buna rağmen karaciğer naklinin hangi hastalara fayda sağlayabileceğinin saptanmasında, bekleme listesine alınmasında, bekleme listesin-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, muhammedaykota@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, sencanacar@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64(2):433-485.
2. Mazzafero V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020;72(2):364-377.
3. Laurent S, Velhelst X, Geerts A, et al. Update on liver transplantation for cholangiocarcinoma: a review of the recent literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2019;82(3):417-420.
4. Hughes CB, Humar A. Liver transplantation: current and future. *Abdom Radiol* 2020. Doi:10.1007/s00261-019-02357-w.
5. Dolnikov S, Adam R, Cherqui D, et al. Liver transplantation in elderly patients: what do we know at the beginning of 2020? *Surg Today* 2020;50(6):533-539.
6. Choi JU, Hwang S, Jung DH, et al. Living donor liver transplantation for unresectable colorectal liver metastasis: report of a case with 13-year follow-up without recurrence. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2020;24(2):188-191.
7. Lee Y, Tian C, Lourics O, et al. Bariatric surgery before, during, and after liver transplantation: a systemic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2020;16(9):1336-1347.
8. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation. 2013;98.
9. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2000 Jul;6(4):443-50.
10. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc.* 1997 Jan;72(1):44-53.
11. Kemmer NM, Sherman KE. Liver Transplantation Trends in the HIV Population. *Dig Dis Sci.* 2011 Nov;56(11):3393-8.
12. Fox AN, Vagefi PA, Stock PG. Liver transplantation in HIV patients. *Semin Liver Dis.* 2012 Jul 6;32(2):177-85.
13. Coffin CS, Stock PG, Dove LM, Berg CL, Nissen NN, Curry MP, et al. Virologic and Clinical Outcomes of Hepatitis B Virus Infection in HIV-HBV Coinfected Transplant Recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2010 May;10(5):1268-75.
14. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, Stablein D, Curry M, Nissen N, et al. MELD score is an important predictor of pretransplantation mortality in HIV-infected liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2010 Jan;138(1):159-64.
15. FINK S, Brown R. Current Indications, Contraindications, Delisting Criteria, and Timing for Liver Transplantation. In: *Transplantation of the Liver.* 2005. p. 95-114.
16. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2009 Dec;137(6):2010-7.
17. Weeks SR, Sun Z, McCaul ME, Zhu H, Anders RA, Phillosophe B, et al. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis, Updated Lessons from the World's Largest Series. *J Am Coll Surg.* 2018;226(4):549-57.
18. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 2018;155(2):422-430.e1.
19. Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S31-38.
20. DiMartini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2006 May;12(5):813-20.
21. Bonet H, Manez R, Kramer D, Wright HI, Gavalier JS, Baddour N, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: survival of patients transplanted with alcoholic hepatitis plus cirrhosis as compared with those with cirrhosis alone. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993 Oct;17(5):1102-6.
22. Shakil AO, Pinna A, Demetris J, Lee RG, Fung JJ, Rakela J. Survival and quality of life after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis. *Liver Transplant Surg Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 1997 May;3(3):240-4.
23. Lipshutz GS, Hiatt J, Ghobrial RM, Farmer DG, Martinez MM, Yersiz H, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2007 Aug;142(8):775-81; discussion 781-784.
24. Watt KD. Reducing the load: the evolution and management of obesity and nonalcoholic steatohepatitis before liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2012 Nov;18 Suppl 2:S52-58.
25. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK liv-

- er transplant database. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2008 Mar;8(3):667–72.
26. Dick AAS, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2009 Aug;15(8):968–77.
 27. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2012 Oct;32(9):1407–14.
 28. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatol Baltim Md.* 2002 Jan;35(1):105–9.
 29. Heimbach JK, Watt KDS, Poterucha JJ, Ziller NF, Cecco SD, Charlton MR, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013 Feb;13(2):363–8.
 30. Ozer A, Aktas H, Yilmaz TU, Guner Can M, Gurluler E, Yildiz I, et al. Liver Transplant in Patients With Portal Vein Thrombosis: The Experience of 55 Patients. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2019 May 8.
 31. Weiss E, Saner F, Asrani SK, et al. When is a critically ill cirrhotic patient too sick to transplant? Development of consensus criteria by a multidisciplinary panel of 35 international experts. *Transplantation* 2020 doi:10.1097/TP.0000000000003364

BÖLÜM 61

KARACİĞER NAKLİ SONRASI HASTA YÖNETİMİ

Ümit KARAÖĞULLARINDAN¹

GENEL BİLGİLER

Karaciğer nakli; akut karaciğer yetmezliği, son dönem karaciğer hastalığı ve primer karaciğer malignitesi olan hastalar için en önemli tedavi seçeneğidir. Hastalarda uzun süreli sağkalım sağladığı için birçok hasta nakil yapıldığı merkez

dışında takip edilmektedir. Bu durum, bu hasta grubunda görülebilecek komplikasyonlara ve takip edilmesi gereken önemli durumlara aşina olmayı gerektirir. Karaciğer nakli olan hastaları takip eden klinisyenlerin karşılaşılabileceği pek çok tıbbi problem vardır. Tablo 1. (1)

Tablo 1. Karaciğer nakli sonrası zamanla ilişkili olarak görülen komplikasyonlar

Erken 1 ay	Orta 1-6 ay	Geç > 6 ay ve ötesi
Primer yada geçikmiş greft disfonksiyonu		Uzun dönem ilaç DM, HTN, Obesite, hiperlipidemi
Teknik komplikasyonlar		
HAT		
Safra		
Anastomatik yapılar	Hepatik arter trombozu/İskemi	Maling
İnfeksiyon		
Nosokomial (bakteremia, PNA, UTİ, ICRI)		Hastalık rekürens PSC, HCV, AIH, PBC, Budd chari sendrom, NASH
Fungal (Candida Aspergillus)	Opurtunistik İnfeksiyon (Nocardia, Listeria, PCP, Taxoplasma, endemik sp.)	
Rejeksiyon	Viral (CMV, HSV, EBV, HBV, HCV)	
Akut		
	Kronik rejeksiyon	

¹ Uzm. Dr., Maraş Şehir Hastanesi, ayseasif@gmail.com

Alkol tüketimi ile ilgili öneriler

Tüm hastalara karaciğer nakli sonrası alkol tüketiminden kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Karaciğer nakli sonrası aşırı alkol tüketen hastalarda, karaciğer nakli endikasyonuna bakılmaksızın, hayatta kalma oranları daha düşük olduğu izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gelb, B., and Feng, S. Management of the liver transplant patient. Expert review of gastroenterology & hepatology 2009, 3(6), 631-647.
2. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 2013; 19:3.
3. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. N Engl J Med 1994;331(17):1110-5.
4. Hart, A., Smith, J. M., Skeans, M. A., et al. OPTN/SRTR 2015 annual data report: kidney. American Journal of Transplantation 2017, 17, 21-116.
5. Laish I, Braun M, Mor E, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. Liver Transpl 2011;17(1):15-22.
6. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. J Hepatol 2010;53(1):199-206.
7. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. Transplantation 2010; 89(9):1134-40.
8. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:3289.
9. Singh S, Watt KD. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. Mayo Clin Proc 2012; 87:779.
10. Pham PT, Pham PC, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36:873.
11. Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. Aliment Pharmacol Ther 2014;40(6):686-94.
12. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clin Transplant 2005; 19:291.
13. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, et al. Systematic review and meta-analysis of tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression after liver transplant. PLoS One 2016;11(11):e0160421.
14. Dumortier J, Bernard S, Bouffard Y, Boillot O. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in liver transplanted patients with diabetes mellitus. Liver Transpl 2006; 12:659.
15. Stegall MD, Everson G, Schroter G, et al. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. Transplantation 1995; 60:1057.
16. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. Mayo Clin Proc 1994; 69:1182.
17. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. Transplantation 2000; 69:781.
18. Textor SC. De novo hypertension after liver transplantation. Hypertension 1993; 22(2):257-67.
19. Najeed SA, Saghir S, Hein B, et al. Management of hypertension in liver transplant patients. Int J Cardiol 2011;152(1):4-6.
20. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: when, what, and who is at risk. Liver Transpl 2015;21(7):889-96.
21. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. Liver Transpl 2008; 14:1648.
22. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, et al. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. Liver Transpl Surg 1998; 4:285.
23. Munoz SJ, Deems RO, Moritz MJ, et al. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1991; 23:1480.
24. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). Liver Transpl Surg 1997; 3:1.
25. McCashland TM. Posttransplantation care: role of the primary care physician versus transplant center. Liver Transpl 2001; 7:S2.
26. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. J Hepatol 2010; 53:199.
27. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. Liver Transpl 2001; 7:533.
28. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. Liver Transpl Surg 1997; 3:416.

29. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010;30(7):948–57.
30. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, et al. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7:93.
31. Stegall MD, Everson GT, Schroter G, et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology* 1997; 25:173.
32. Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, et al. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl* 2012;18(10):1140–6.
33. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl* 2015; 21:889.
34. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18:370.
35. Nagai S, Collins K, Chau LC, et al. Increased Risk of Death in First Year After Liver Transplantation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis vs Liver Disease of Other Etiologies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:2759.
36. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998; 104(5):459–69.
37. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, et al. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46(4):1198–207.
38. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349: 931–940.
39. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10: 1420–1427.
40. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet* 1994; 344:423.
41. Younossi Z, Stepanova M, Saab S, et al. The association of hepatitis C virus infection and post-liver transplant diabetes: data from 17 000 HCV-infected transplant recipients. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:209.
42. Manzia TM, De Liguori Carino N, Orlando G, et al. Use of mycophenolate mofetil in liver transplantation: a literature review. *Transplant Proc* 2005; 37:2616.
43. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, et al. Sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients with calcineurin inhibitor related chronic renal insufficiency. *Transplant Proc* 2003; 35:3029.
44. Levitsky J, O'Leary JG, Asrani S, et al. Protecting the kidney in liver transplant recipients: practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant* 2016; 16(9):2532–44.
45. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601.
46. Fishman JA. From the classic concepts to modern practice. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 7:4.
47. Cheung, A., & Levitsky, J. Follow-up of the post-liver transplantation patient: A primer for the practicing gastroenterologist. *Clinics in liver disease* 2017, 21(4), 793–813.
48. Lucey, M. R., and Terrault, N. Ojo L., et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013, 19(1), 3–26.
49. Torbenson M, Wang J, Nichols L, Jain A, Fung J, Naleznik MA. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol*. 1998;11:37–46.
50. Patel G, Huprikar S. Infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:111–24.
51. Holt C, Winston DJ. Transplantation of the liver. 3 ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
52. Weigand K, Schnitzler P, Schmidt J, et al. Cytomegalovirus infection after liver transplantation incidence, risks, and benefits of prophylaxis. *Transplant Proc*. 2010;42:2634–41.
53. Marcelin JR, Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: updates on clinical management. *World J Gastroenterol* 2014; 20:10658.
54. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102:900.
55. Giannella M, Bartoletti M, Morelli M, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: one size does not fit all. *Transplant Infect Dis*. 2016;18:538–44.
56. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*. 1997;63:1278–86.
57. Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transplant*. 2009;15:894–906.
58. Liu J, Yan J, Wan Q, Ye Q, Huang Y. The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:387.
59. Subramanian AK, Morris MI. Practice ASTIDCo. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:68–76.

60. Sidhu A, Verma G, Humar A, Kumar D. Outcome of latent tuberculosis infection in solid organ transplant recipients over a 10-year period. *Transplantation*. 2014;98:671-5.
61. Fishman JA, Gans H, AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jirovecii in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33:e13587.
62. Lee DH, Zuckerman RA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33:e13526.
63. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428.
64. American Association for the Study of Liver Diseases. Clinical insights for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic. <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-04/AASLD-COVID19-ClinicalInsights-4.07.2020-Final.pdf> (Accessed on April 20, 2020).
65. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:532.
66. Colmenero, J., Rodriguez-Perálvarez, M., Salcedo, M., et al. Epidemiological Pattern, Incidence and Outcomes of COVID-19 in Liver Transplant Patients. 2020
67. Neal DA, Tom BD, Gimson AE, et al. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72:1689.
68. Shibolet O, Elinav E, Ilan Y, et al. Reduced incidence of hyperuricemia, gout, and renal failure following liver transplantation in comparison to heart transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation* 2004; 77:1576.
69. Zhou J, Hu Z, Zhang Q, et al. Spectrum of de novo cancers and predictors in liver transplantation: analysis of the scientific registry of transplant recipients data-base. *PLoS One* 2016;11(5):e0155179.
70. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatol* 2017;153(3):296-303.
71. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
72. Duvoux C, Pageaux GP, Vanlemmens C, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002;74(8):1103-9.
73. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13:e11.
74. Shirouzu Y, Ryschich E, Salnikova O, et al. Rapamycin inhibits proliferation and migration of hepatoma cells in vitro. *J Surg Res* 2010; 159:705.
75. Wang Z, Zhou J, Fan J, et al. Sirolimus inhibits the growth and metastatic progression of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:715.
76. Wang Z, Zhou J, Fan J, et al. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14:5124.
77. Thethy S, Thomson BNj, Pleass H, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18:647.
78. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant* 2013; 13:253.
79. Roos FJM, Poley JW, Polak WG, Metselaar HJ. Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31:227.
80. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:487.
81. Scanga AE, Kowdley KV. Management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9:31.
82. Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel. *Liver Transpl* 2006; 12:702.
83. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, et al. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:718.
84. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006; 12:726.
85. Testa G, Malagò M, Broelsch CE. Complications of biliary tract in liver transplantation. *World J Surg* 2001; 25:1296.
86. Pedersen, M., & Seetharam, A. Infections after orthotopic liver transplantation. *Journal of clinical and experimental hepatology* 2014, 4(4), 347-360.
87. Albert JG, Filmann N, Elsner J, et al. Long-term follow-up of endoscopic therapy for stenosis of the biliohepatic anastomosis associated with orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19:586
88. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; :89.
89. Kao D, Zepeda-Gomez S, Tandon P, Bain VG. Managing the post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: multiple plastic versus metal stents: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:679.

90. Costamagna G, Tringali A, Mutignani M, et al. Endotherapy of postoperative biliary strictures with multiple stents: results after more than 10 years of follow-up. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:551.
91. Fernández-Simon A, Díaz-Gonzalez A, Thuluvath PJ, Cárdenas A. Endoscopic retrograde cholangiography for biliary anastomotic strictures after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2014; 18:913.
92. Piardi T, Greget M, Audet M, et al. Biliary strictures after liver transplantation: is percutaneous treatment indicated? *Ann Transplant* 2011; 16:5.
93. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, et al. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:885.
94. Rizk RS, McVicar JP, Emond MJ, et al. Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:128.
95. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37:857.
96. Sheng R, Sammon JK, Zajko AB, Campbell WL. Bile leak after hepatic transplantation: cholangiographic features, prevalence, and clinical outcome. *Radiology* 1994; 192:413.
97. Maheshwari A, Maley W, Li Z, Thuluvath PJ. Biliary complications and outcomes of liver transplantation from donors after cardiac death. *Liver Transpl* 2007; 13:1645.
98. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et al. Acute rejection increases risk of graft failure and death in recent liver transplant recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(4):584–93.e2.
99. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006;44(2):489–501.
100. Demetris AJ, Murase N, Lee RG, et al. Chronic rejection. A general overview of histopathology and pathophysiology with emphasis on liver, heart and intestinal allografts. *Ann Transplant* 1997;2(2):27–44.
101. Jain A, Demetris AJ, Kashyap R, et al. Does tacrolimus offer virtual freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1,048 liver transplantations with a mean follow-up of 6 years. *Liver Transpl* 2001;7(7):623–30.
102. Blakolmer K, Jain A, Ruppert K, et al. Chronic liver allograft rejection in a population treated primarily with tacrolimus as baseline immunosuppression: long-term follow-up and evaluation of features for histopathological staging. *Transplantation* 2000;69(11):2330–6.
103. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 2009;9(4):746–57.
104. Danzinger-Isakov L, Kumar D, for AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009;9(suppl 4):S258–S262.
105. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Gulati R, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2005;69-83.
106. Coffin CS, Shaheen AA, Burak KW, Myers RP. Pregnancy outcomes among liver transplant recipients in the United States: a nationwide case-control analysis. *Liver Transpl* 2010;16:56–63.
107. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82:1698–1702.
108. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009;149A: 1241–1248.

BÖLÜM 62

KARACİĞER NAKLİ SONRASI HASTALIK NÜKSÜ VE YÖNETİMİ

Ayça EROĞLU HAKTANIR¹
Şencan ACAR²

KARACİĞER NAKLİ SONRASI HBV NÜKSÜ

Hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili karaciğer yetmezliğinde, sirozun ve HCC'nin tedavisinde karaciğer nakli altın standart yaklaşımdır. Bununla birlikte, nakil sonrası viral reaktivasyon, allogreft fonksiyonunu bozmakta ve sağkalımı olumsuz etkilemektedir.

HBV reaktivasyonu daha önceden inaktif veya kaybolmuş HBV enfeksiyonu olan bir hastada HBV DNA'nın yeniden yükselmesi veya ortaya çıkmasıdır. Yüksek doz hepatit B immüno-globulin (HBIG) ve antiviral ilaçlarla profilaksi yapılması, HBV replikasyonunu baskılayarak karaciğer trasnplantasyonunda uzun dönemde sağkalımı iyileştirmiştir. Minimal rezidü vireminin esas kaynağı HBV'nin sirküler DNA'ya (cccDNA) aşırı kovalent bağlanmasıdır. Bu da posttransplant HBV nüksüne neden olur. HBV enfeksiyonunun kontrolü HBV spesifik sitotoksik T hücreleri tarafından sağlanır ancak immün-süpresyon durumunda bu sitotoksik T hücrelerinin baskılanması ile HBV'ye karşı kontrol kaybı ile HBV reaktivasyonu meydana gelebilir.

HBIG ve daha güçlü nükleoz(t)ide analoglarının kombine kullanımı HBV nüksünü önemli ölçüde azaltmıştır.

HBV reaktivasyonu için yüksek risk faktörleri arasında HBe antijen (HBeAg) reaktivitesi, insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV) ile ko-enfeksiyon, ilaç tedavisine uyumsuzluk, karaciğer nakli esnasında HCC bulunması, anti-viral ilaç direnci bulunması, transplantasyon öncesi yüksek viral yükün olmasıdır.

Karaciğer Transplantasyonunda HBV Reaktivasyonunun Moleküler Mekanizması

HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen, revers transkripsiyon ile çoğalır. Virüsün reaktivasyonu ve yaşam döngüsü için cccDNA önemlidir. HBV tedavisine rağmen cccDNA nedeni ile HCC gelişebilmektedir. HBV enfeksiyonu öyküsü olan ancak serum HBsAg ve HBV DNA negatif donörden uygulanan nakillerde, karaciğer naklinden sonra karaciğerde hala cccDNA tespit edilebilir. Donörde tek başına anti-HBc bulunduğu da post transplant dönemde reaktivasyon riski arttı-

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, drayca_aycaeroglu@hotmail.com

² Uzm. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, sencanacar@yahoo.com

ki azaltılabilir (85). Birçok merkezde transplant öncesi en az 6 ay süreyle alkolün bırakılması şart koşulmakta olsa da aslında bu sürenin ne kadar olması gerektiği belirsizdir (86, 87).

Alkol nüksü temelde medikal tedaviye uyumsuzluk nedeniyle greft rejeksiyonu ve greft kaybına yol açabilir. Bunun dışında posttransplant malignensi, kardiyovasküler hastalık ve alkolik siroz gelişme riski nedeniyle de uzun dönem sağkalım azalmaktadır (88-90).

Psikiyatrik komorbidite varlığı, transplant öncesi alkol bırakma zamanının 6 aydan kısa olması, bekar olmak ve sigara içmek transplant sonrası alkol nüksü ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalara depresyonun da alkol nüksü açısından risk faktörü olduğunu belirtse de metaanalizlerde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Aslında bir çalışmada alkolik karaciğer hastalığı ve alkol-dışı karaciğer hastalığı nedeniyle yapılan transplant sonrası hastaların karşılaştırılmasında alkole tekrar başlama oranında değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca ılımlı alkol alımının greft fonksiyonunu veya hasta sağkalımını etkilemediği görülmüştür. Ancak ağır içicilerde kısa dönem sağkalımın belirgin kötü olduğu vurgulanmıştır. Alkolik siroz nüksü gelişen alıcılarda ise ısrarla alkol alımına devam edilmesi durumunda neredeyse %90 mortal seyrettiği belirtilmektedir.

Diğer Hastalıklar

Karaciğer enzimlerinde 1.5 katın üzerinde artış izleniyorsa primer karaciğer hastalığının nüksü olabileceği açısından hastaların ileri incelemelerinin yapılması önerilir. Alveolar ekinokok nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulananlarda yapılan bazı vaka serilerinde de nüks oranının %0-60 olabileceği belirtilmektedir.

Alfa-1-antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, Hemokromatozis ve metabolik hastalıklar nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulananlarda hastalık nüksü beklenmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cheung CK, Lo CM, Man K, et al. Occult hepatitis B virus infection of donor and recipient origin after liver transplantation despite nucleoside analogue prophylaxis. *Liver Transpl.* 2010;16(11):1314-1323.
2. Shouval D. The search for a new endpoint for antiviral prophylaxis in hepatitis B virus transplanted patients. *Dig Liver Dis.* 2010;42(8):537-538.
3. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology.* 1988;167(2):630-633.
4. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, et al. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013; 19: 268-274.
5. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol.* 2010;52(2):272-279.
6. VHSD/ Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. <https://www.vhsd.org/>
7. Tahara H, Tanaka Y, Ishiyama K, et al. Successful hepatitis B vaccination in liver transplant recipients with donorspecific hyporesponsiveness. *Transpl Int* 2009; 22: 805-813.
8. Bárcena Marugán R, García-Hoz F, Vázquez Romero M, et al. Prevention of de novo hepatitis B infection in liver allograft recipients with previous hepatitis B infection or hepatitis B vaccination. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2398-2401.
9. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, et al. Short Course of Postoperative Hepatitis B Immunoglobulin Plus Antivirals Prevents Reinfection of Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; 101: 2079-2082.
10. Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 942-948.
11. Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(7):975-983.
12. Joshi D, Pinzani M, Carey I, et al. HCV after liver transplantation-mechanisms, assessment and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(12):710-721.
13. Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *Am J Transplant.* 2008;8(2):404-411.
14. Samonakis DN, Cholongitas E, Thalheimer U, et al. Hepatic venous pressure gradient to assess fibrosis and its progression after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007;13(9):1305-1311.

15. Manousou P, Dhillon AP, Isgro G, et al. Digital image analysis of liver collagen predicts clinical outcome of recurrent hepatitis C virus 1 year after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17(2):178-188.
16. Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, et al. Role of AST to platelet ratio index in the detection of liver fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(11):1904-1908.
17. Carrión JA, Fernández-Varo G, Bruguera M, et al. Serum fibrosis markers identify patients with mild and progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2010;138(1):147-58.e1.
18. Beckebaum S, Iacob S, Klein CG, et al. Assessment of allograft fibrosis by transient elastography and noninvasive biomarker scoring systems in liver transplant patients. *Transplantation.* 2010;89(8):983-993.
19. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med.* 2013;368(18):1685-1694.
20. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology.* 2013;57(5):1752-1762.
21. Calmus Y, Duvoux C, Pageaux G, et al. Treatment of recurrent HCV infection following liver transplantation: results of a multicenter, randomized, versus placebo, trial of ribavirin alone as maintenance therapy after one year of PegIFN α -2a plus ribavirin. *J Hepatol.* 2012;57(3):564-571.
22. Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: Viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant.* 2006;6(10):2348-2355.
23. EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2015 Journal of Hepatology March 2015.
24. Watt KD, Dierkhising R, Fan C, et al. Watt KD, Dierkhising R, Fan C, et al. Investigation of PNPLA3 and IL28B genotypes on diabetes and obesity after liver transplantation: insight into mechanisms of disease. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2450-2457.
25. Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, et al. Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15: 610-618.
26. Zamora-Valdes D, Watt KD, Kellogg TA, et al. Long-term outcomes of patients undergoing simultaneous liver transplantation and sleeve gastrectomy. *Hepatology.* 2018;68:485-495.
27. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, et al. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):57-67.
28. Kerkar N, Yanni G. 'De novo' and 'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:17-24.
29. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, et al. Impairment of CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol.* 2004;41(1):31-37.
30. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver.* 2001;21(4):225-232.
31. Aguilera I, Sousa JM, Gavilán F, et al. Glutathione S-transferase T1 mismatch constitutes a risk factor for de novo immune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10(9):1166-1172.
32. Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, et al. Presence of antibodies against self human leukocyte antigen class II molecules in autoimmune hepatitis. *Int J Med Sci.* 2014;11(9):850-856.
33. Liberal R, Longhi MS, Grant CR, et al. Autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(4):346-353.
34. González-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7(4):302-310.
35. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, et al. Regulatory T cells: Mechanisms of suppression and impairment in autoimmune liver disease. *IUBMB Life.* 2015;67(2):88-97.
36. Broomé U, Olsson R, Lööf L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-615.
37. Dmitrewski J, Hubscher SG, Mayer AD, Neuberger JM. Recurrence of primary biliary cirrhosis in the liver allograft: the effect of immunosuppression. *J Hepatol* 1996;24:253-257.
38. Guy JE, Qian P, Lowell JA, Peters MG. Recurrent primary biliary cirrhosis: peritransplant factors and ursodeoxycholic acid treatment post-liver transplant. *Liver Transpl* 2005;11:1252-1257.
39. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Klupp J, Puhl G, Neuhaus R, et al. Longterm follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant* 2006;20:211-220.
40. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, Nightingale P. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:488-491.
41. Duclos-Vallee JC, Sebagh M. Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(Suppl 2):S25-S34. 257.
42. Bosch A, Dumortier J, Maucourt-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol.* 2015;63:1449-1458.
43. Angulo P, Grandison GA, Fong DG et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2011; 140:180-188.

44. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M et al. Bone mineral density before and after OLT: longterm follow-up and predictive factors. *Liver Transpl.* 2006; 12:1390–1402.
45. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2003;2:1–7.
46. Journal of Hepatology 51 (2009) 237–267 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases.
47. Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM, Fasola CG, Tillery GW, Netto GJ, et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1583–1588.
48. Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1236–1245.
49. EASL EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 145–172.
50. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl* 2008;14:181–185.
51. Lutz HH, Trautwein C, Tischendorf JJW. Primary Sclerosing Cholangitis Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(51-52):867–874.
52. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl* 2009;15:330–340.
53. Gelley F, Zadori G, Gorog D et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation – The Hungarian experience. *Interventional Medicine & Applied Science* 2014;6(1):16–18.
54. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18(1):1–15.
55. Bjoro K, Brandsaeter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2006; 26:69–79.
56. G. Mieli-Vergani, D. Vergani, U. Baumann, P. Czubkowski, D. Debray, A. Dezsofi, B. Fischler, G. Gupte, L. Hierro, G. Indolfi, J. Jahnel, F. Smets, H.J. Verkade, N. Hadzic, Diagnosis and management of paediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* (2017), <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001801>.
57. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:485–500.
58. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746–764.
59. Jeyarajah DR, Netto GJ, Lee SP, et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis after orthotopic liver transplantation: is chronic rejection part of the disease process? *Transplantation.* 1998;66:1300–1306.
60. Alexander J, Lord JD, Yeh MM, Cuevas C, Bakthavatsalam R, Kowdley KV. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:245–251.
61. Cholongitas E, Shusang V, Papatheodoridis GV, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:138–143.
62. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464–470.
63. Egawa H, Ueda Y, Ichida T, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation in Japanese registry. *Am J Transplant.* 2011;11:518–527.
64. Gordon FD, Goldberg DS, Goodrich NP, et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis in the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study: comparison of risk factors between living and deceased donor recipients. *Liver Transpl.* 2016;22:1214–1222.
65. B. Terziroli Beretta-Piccoli, G. Mieli-Vergani, D. Vergani, Serology in autoimmune hepatitis: a clinical-practice approach, *Eur. J. Intern. Med.* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.006>.
66. Vera A, Moledina S, Gunson B et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet* 2002;360:1943–1944.
67. Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010; 51:660–678.
68. Alexander J, Lord JD, Yeh MM, Cuevas C, Bakthavatsalam R, Kowdley KV. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:245–251.
69. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36:151–156.
70. Bjornsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502–508.
71. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 107–14.

72. European Association For The Study of the Liver; European Organisation For Research and treatment of cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908-943.
73. Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Yu MC, Lee WC. Characterization of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: perioperative prognostic factors, patterns, and outcome. *Asian J Surg* 2011; 34: 128-134.
74. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
75. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004; 10: 534-540.
76. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
77. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43.
78. Takada Y, Ito T, Ueda M, Sakamoto S, Haga H, Maetani Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis.* 2007;25:299-302.
79. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant.* 2018;18:172-253.
80. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg.* 2008;143:182-188.
81. Hakeem AR, Young RS, Marangoni G, Lodge J, Prasad KR. Systematic review: the prognostic role of alpha-feto-protein following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:987-999.
82. Fernandez-Sevilla E, Allard MA, Seltén J, Golse N, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Is there a place for resection?. *Liver Transplant.* 2017; 23 (4):440-447. doi:10.1002/lt.24742.
83. Miyagi S, Kawagishi N, Sekiguchi S, Akamatsu Y, Sato K, Takeda I, et al. The relationship between recurrences and immunosuppression on living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2012;44(3):797-801.
84. Neuberger J, Tang H. Relapse after transplantation: European studies. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:275-9.
85. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis Lancharat Chuncharunee¹, Noriyo Yamashiki², Ammarin Thakkestian³ and Abhasnee Sobhonslidsuk¹. Chuncharunee et al. *BMC Gastroenterology* (2019) 19:150 <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1050-9>
86. Shawcross DL, O'Grady JG. The 6-month abstinence rule in liver transplantation. *Lancet.* 2010;376:216-7.
87. Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, Yamamoto M, Umeshita K, Furukawa H, et al. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transpl.* 2014;20:298-310.
88. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhäus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2007;13:197-205.
89. Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2005;11:420-6.
90. Kawaguchi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tanaka T, Tamura S, et al. Perceptions of post-transplant recidivism in liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6:812-7.

BÖLÜM 63

KARACİĞER NAKLİ SONRASI İMMUNSUPRESYON TEDAVİLERİ

Salih TOKMAK¹

Bilal TOKA²

GİRİŞ

Karaciğer nakli, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalar içinde, kıstaslara uygun olarak seçilenler için en uygun tedavi yöntemidir. Uzun dönem sağ kalım artışı sayesinde gün geçtikçe daha çok sayıda hasta nakil merkezi dışındaki sağlık kuruluşlarına başvurmakta ve bu hastalarda görülen özel yan etkilere daha sık rastlanmaktadır. Bu özel yan etkiler 4 ana gruba ayrılabilir:

1. Akut veya kronik ret
2. İmmunsupresyona bağlı yan etkiler
 - Hipertansiyon
 - Böbrek yetmezliği
 - İnfeksiyonlar
 - Maligniteler
 - Cilt bulguları
 - Metabolik bozukluklar
 - Diyabetes mellitus
 - Obezite
 - Hiperlipidemi
 - Metabolik kemik hastalığı
3. Biliyer yan etkiler
4. Altta yatan karaciğer hastalığının yinelenmesi

Bu başlıkta immunsupresyon tedavileri ve bu tedavilere bağlı gelişen komplikasyonlar ile farklı immunsupresyon protokolleri gerektiren akut ve kronik ret tabloları detaylı olarak incelenecektir.

ÖNLEYİCİ TIBBİ UYGULAMALAR

Hastaların nakil sonrası daha sık görülen hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalığı, maligniteler gibi durumların erken tespiti için yakın takip edilmesi büyük önem arz eder. Ayrıca immunsupresyon tedavilerinin ilaç-ilaç etkileşimi riski yüksek olduğu için hastalar, hekimlerine danışmadan ilave herhangi bir ilaç kullanmamaları gerektiği konusunda uyarılmalı ve her kontrolde yeni başlanan bir ilaç tedavisi olup-olmadığı konusunda sorgulanmalıdırlar.

Malign Olmayan Hastalıklar İçin Tarama

Genel değerlendirme: Yıllık anamnez ve fizik muayene ve yılda iki kez rutin temizlik yapılacak şekilde yıllık dış muayenesi yapılmalıdır.

Hipertansiyon: Nakilden sonraki ilk altı ay boyunca, ayda bir hekim tarafından, her hafta hasta

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD, salihtokmak@duzce.edu.tr

² Uzm. Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, bilaltoka@hotmail.com

AKUT RED DURUMUNDA İMMUNSUPRESYON

Giriş

Güçlü immunosupresif ilaçların başlangıç ve idamede kullanılması ile akut red sıklığı belirgin azalmıştır. Akut red, kabaca T-hücre aracılı (TC-MR-hücre) ve antikor aracılı (AMR-humoral) olarak ikiye ayrılır. İlaç düzeyi, infeksiyonlar, biliyer veya vasküler obstrüksiyonlar gibi olası sebepleri dışladıktan sonra, kesin tanı ve reddin şiddetini belirlemek için biyopsi şarttır.

AMR çok daha nadir görülür, çoğunlukla TC-MR'ı taklit eder veya eş zamanlı görülebilir. Bu sebeple bu başlıkta TCMR tedavisinden bahsedilecektir.

Tedavi

Tedavi hedefleri; biyokimyasal testlerde ve karaciğer histolojisini düzeltmek, kronik reddi engellemek ve organın uzun dönem sağ kalımını azaltacak sonuçları engellemektir.

İmmunsupresyon Dozunu Artırmak

1. Takrolimus kan düzeyleri 3-5 ng/mL olan hastalarda, 5-7 ng/mL düzeyi hedeflenebilir.
2. Siklosporin kullananlarda takrolimusa geçiş fayda sağlayabilir.
3. Antimetabolit almayan hastalara MMF eklenebilir.

Reddin Şiddetini Belirlemek

- TCMR için üç ana histolojik bulgu vardır; karışık portal inflamatuvar infiltrat, safra kanalı epiteli inflamasyon ve hasarı, venöz endotelial inflamasyon.
- Bu bulguların her birine, şiddetine göre 1-3 arası puan verilir ve bunların toplanması ile oluşan Histopatolojik derece ve aktivite indexi (RAI), tedaviye yön veren temel faktördür.
- RAI ≤ 4 hafif ret, RAI >4 orta ve şiddetli ret olarak sınıflanır

Protokoller

RAI ≤ 4 olan hastalarda, immunsupresyon dozunu artırmak genellikle yeterlidir. Düzeltme olup olmadığını anlamak için haftalık tetkikler yinelenmelidir. Dört haftalık takipte değerleri düzelmeleyen hastalar, RAI >4 gibi tedavi verilir.

RAI >4 olanlara, yüksek doz metilprednizolon (500-1000mg/gün, 1-3 gün), idamede prednizon 4-80mg/gün, 4 haftalık sürede azaltılarak 5mg/gün idame dozuna inecek şekilde verilir. Bu tedaviye biyokimyasal cevap genellikle üç ila 5 gün içinde görülür. Eğer beşinci günde hala düzelme yoksa, yeniden biyopsi yapılır. Hala akut red ile uyumlu bulgular varsa, aynı protokol yinelenir. Eğer 5. günde yine cevap yoksa üst tedaviye geçilir. Bazı merkezler ikinci kez steroid protokolü vermeden direkt üst tedaviye geçmektedir.

Steroid dirençli akut ret tablosunda üst tedavide tipik olarak ATG, 1.5mg/kg dozda, beş ila 7 gün boyunca verilir. Doz titrasyonu, kati lenfosit sayısı ≤ 200 hücre/microL olacak şekilde ayarlanır. ATG cevapsız hastalarda basiliximab alternatif olabilir.

Hastaların yaklaşık %5' i, tüm tedavilere rağmen kronik red tablosuna ilerlemektedir ve bunlara yeniden nakil yapılması gerekebilir. Kronik red, en çok tekrarlayan akut red öyküsü olan hastalarda görülür. Özellikle nakil sonrası ilk 6 ayda akut red atağı olması, kötü prognoz göstergesidir (77).

KAYNAKLAR

1. Kallwitz ER, Loy V, Mettu P et.al. Physical activity and metabolic syndrome in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2013;19:1125-1131
2. Fairfield C, Penninga L, Powell J et.al. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD007606.
3. Bhat M, Ghali P, Wong P, et al. Immunosuppression with budesonide for liver transplant recipients with severe infections. *Liver Transpl.* 2012;18:262-263
4. Borel JF, Feurer C, Gubler HU et.al. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions.* 1976;6:468-475.

5. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E et.al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD005161.
6. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, et al. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl*. 2001;7:701-708.
7. DuBay D, Smith RJ, Qiu KG, et.al. Sirolimus in liver transplant recipients with renal dysfunction offers no advantage over low-dose calcineurin inhibitor regimens. *Liver Transpl*. 2008;14:651-659
8. Watson CJ, Gimson AE, Alexander GJ, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl*. 2007;13:1694-1702
9. Rogers CC, Johnson SR, Mandelbrot DA, et al. Timing of sirolimus conversion influences recovery of renal function in liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009;23:887-896
10. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008;14:633-638
11. Gurk-Turner C, Manitpitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation*. 2012;94:659-668
12. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2016;38:143-169
13. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, et al. Efficacy and Safety of Everolimus and Mycophenolic Acid With Early Tacrolimus Withdrawal After Liver Transplantation: A Multicenter Randomized Trial. *Am J Transplant*. 2017;17:1843-1852
14. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation--PROTECT. *Am J Transplant*. 2012;12:1855-1865
15. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012;12:3008-3020.
16. Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, et al. Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2009;9:1725-1731
17. Everson GT. Everolimus and mTOR inhibitors in liver transplantation: opening the "box". *Liver Transpl*. 2006;12:1571-1573
18. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation*. 2011;92:923-929.
19. Yoo MC, Vanatta JM, Modanlou KA, et al. Steroid-free Liver Transplantation Using Rabbit Antithymocyte Globulin Induction in 500 Consecutive Patients. *Transplantation*. 2015;99:1231-1235
20. Shapiro R, Young JB, Milford EL et.al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1993-2003. *Am J Transplant*. 2005;5:874-886
21. Cosimi AB. Clinical development of Orthoclone OKT3. *Transplant Proc*. 1987;19:7-16
22. Kovarik J, Breidenbach T, Gerbeaue et.al. Disposition and immunodynamics of basiliximab in liver allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:66-72.
23. Washburn WK, Teperman LW, Heffron TG, et al. A novel three-dose regimen of daclizumab in liver transplant recipients with hepatitis C: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Liver Transpl*. 2006;12:585-591
24. Boillot O, Mayer DA, Boudjema K, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transpl*. 2005;11:61-67
25. Dhesi S, Boland B, Colquhoun S. Alemtuzumab and liver transplantation: a review. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:245-249
26. Torbenson M, Wang J, Nichols L et.al. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol*. 1998;11:37-46.
27. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM et.al. Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis*. 1998;26:59-65.
28. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998;338:1741-1751
29. Laish I, Braun M, Mor E et.al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl*. 2011;17:15-22
30. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl*. 2015;21:889-896
31. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation*. 2000;69:781-789
32. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ et.al. Loss of nocturnal blood pressure fall after liver transplantation during immunosuppressive therapy. *Am J Hypertens*. 1995;8:598-605
33. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ et.al. Hypertension after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1995;1:20-28
34. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:331-341
35. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet*. 1994;344:423-428

36. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331:1110-1115
37. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, et al. Late hypertension after liver transplantation: a comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg.* 1998;4:328-334
38. Stegall MD, Wachs ME, Everson G, et al. Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation.* 1997;64:1755-1760
39. Neal DA, Tom BD, Luan J, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant?. *Transplantation.* 2004;77:93-99
40. Younossi Z, Stepanova M, Saab S et.al. The association of hepatitis C virus infection and post-liver transplant diabetes: data from 17 000 HCV-infected transplant recipients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:209-217
41. Singh S, Watt KD. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:779-790
42. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E et.al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005161.
43. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL, et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996;2:276-283
44. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN et.al. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation.* 2006;82:1625-1628
45. Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:686-694
46. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol.* 1996;25:64-71
47. Stegall MD, Everson GT, Schroter G, et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology.* 1997;25:173-177.
48. Dumortier J, Bernard S, Bouffard Y et.al. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in liver transplanted patients with diabetes mellitus. *Liver Transpl.* 2006;12(4):659-664
49. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et.al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* 2008;14:1648-1654
50. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR et.al. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg.* 1998;4:285-296
51. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg.* 1997;3:1-9
52. Sharpton SR, Terrault NA, Posselt AM. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in Obese Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl.* 2019;25:538-544
53. Zamora-Valdes D, Watt KD, Kellogg TA, et al. Long-term outcomes of patients undergoing simultaneous liver transplantation and sleeve gastrectomy. *Hepatology.* 2018;68:485-495
54. Morris MC, Jung AD, Kim Y, et al. Delayed Sleeve Gastrectomy Following Liver Transplantation: A 5-Year Experience. *Liver Transpl.* 2019;25:1673-1681
55. Idriss R, Hasse J, Wu T, et al. Impact of Prior Bariatric Surgery on Perioperative Liver Transplant Outcomes. *Liver Transpl.* 2019;25:217-227
56. Liu LU, Schiano TD. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clin Liver Dis.* 2007;11:397-416
57. Muñoz SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg.* 1995;1:29-38.
58. Moench C, Barreiros AP, Schuchmann M, et al. Tacrolimus monotherapy without steroids after liver transplantation--a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2007;7:1616-1623.
59. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD et.al. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001;7:93-99
60. Savvidaki E, Koukoulaki M, Benou A, et al. Ezetimibe is effective in the treatment of persistent hyperlipidemia of renal allograft recipients. *Clin Nephrol.* 2011;75:107-112
61. Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M et.al. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies [published correction appears in Liver Transpl. 2013 Jan;19:113
62. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl.* 2015;21:889-896
63. Fouad TR, Abdel-Razek WM, Burak KW et.al. Prediction of cardiac complications after liver transplantation. *Transplantation.* 2009;87:763-770
64. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349:931-940
65. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet.* 1994;344:423-428
66. Manzia TM, De Liguori Carino N, Orlando G, et al. Use of mycophenolate mofetil in liver transplantation: a literature review. *Transplant Proc.* 2005;37:2616-2617
67. Haagsma EB, Thijn CJ, Post JG et.al. Bone disease after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 1988;6:94-100

68. Rifai K, Kirchner GI, Bahr MJ, et al. A new side effect of immunosuppression: high incidence of hearing impairment after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:411-415
69. Rifai K, Bahr MJ, Cantz T et.al. Severe hearing loss after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:1918-1919.
70. Saner FH, Sotiropoulos GC, Gu Y, et al. Severe neurological events following liver transplantation. *Arch Med Res.* 2007;38:75-79
71. Neal DA, Tom BD, Gimson AE et.al. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. *Transplantation.* 2001;72:1689-1691
72. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R et.al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol.* 2003;102:121-128.
73. Keller F, Griesshammer M, Häussler U et.al. Pregnancy and renal failure: the case for application of dosage guidelines. *Drugs.* 2001;61:1901-1920
74. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:219-222
75. Collett D, Mumford L, Banner NR et.al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant.* 2010;10:1889-1896
76. Smith DM, Agura E, Netto G, et al. Liver transplant-associated graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2003;75:118-126
77. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et al. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:584-593.

BÖLÜM 64

KARACİĞER NAKLİNDE REJEKSİYON VE YAKLAŞIM

Ferhat BACAŞIZ¹

Derya ARI²

GİRİŞ

Karaciğer transplantasyonu, viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalığı, nonalkolik steatohepatit, otoimmün bozukluklar ve genetik bozuklukların neden olduğu karaciğer yetmezliği durumunda hayat kurtaran bir tedavidir (1). Cerrahi teknik, perioperatif hasta yönetimi ve immünsüpresif tedavideki ilerlemeler, kısa vadeli greft ve hasta sağkalımında çok iyi sonuçlar sağlamıştır (2). Bununla birlikte, karaciğer naklinden sonra hastaları takip eden klinisyenler, akut ve kronik transplant rejeksiyonu gibi immünolojik komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir (3). İmmünsüpresif tedavideki gelişmelere rağmen, hepatik allogreft rejeksiyonu, karaciğer nakli yapılan hastalarda morbidite ve geç greft kaybının önemli bir nedeni olmaya maalesef devam etmektedir (4,5). Karaciğer nispeten tolerojenik çevreye sahip olsa da rejeksiyon, korkulan bir komplikasyondur ve hastaların yaklaşık %25' inde transplantasyondan sonra en az bir kez rejeksiyon problemi ile karşılaşılır (6). Allograft rejeksiyonu genellikle hiperakut (antikor aracılı), akut (hücresel) veya kronik (duktopenik) olarak sınıflandırılır (7). Hi-

perakut antikor aracılıklı (alıcıda vericinin majör dokuuyumluluk kompleks (MHC) proteinlerine karşı önceden gelişmiş antikorlar nedeniyle) rejeksiyon, karaciğer transplantasyonunda oldukça nadir olduğundan esas olarak akut ve kronik rejeksiyon klinik öneme sahiptir (8). Hiperakut rejeksiyon ile karşılaşıldığında, bu durumun tedavisi acil karaciğer replantasyonudur (7).

AKUT HÜCRESEL REJEKSİYON

Akut hücresel rejeksiyon en sık karşılaşılan rejeksiyon tipidir ve greftte lenfosit aracılı bir immün reaksiyona yol açar (9). Safra epitel hücreleri, endotel hücreleri ve hepatositlere yönelik bir immünizasyon ile karakterize olan bir enflamatuvar yanıtın sonucu olarak karaciğer transplant alıcılarının yaklaşık %20 ila %40' ında saptanır (10). Karaciğer transplantasyonundan sonra yeterli düzeyde immünsüpresif ilaç alan hastaların yaklaşık %15 ila %25' inde görülür (11). Akut hücresel rejeksiyon gelişen karaciğer transplant alıcılarının yaklaşık %5 ila 10' u, immünsüpresif tedaviye rağmen şiddetli duktopenik rejeksiyona ilerler. Erken akut hücresel rejeksiyon çoğunlukla

¹ Uzm. Dr., Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ferhatbcksz@gmail.com

² Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, deryaari81@hotmail.com

ilerlemesini durdurabilir. Maalesef tanı konulduğunda, çoğu zaman geri döndürülemez (7). Bundan dolayı kronik rejeksiyon sıklıkla retransplantasyon yapılmasına ya da ölüme neden olur (8).

Karaciğer Biyopsisi

Kronik rejeksiyon tanısı için de karaciğer biyopsisi yapmak gerekir. Biyopside belirgin bir şekilde obliteratif vaskülopati ve safra kanallarında azalma tespit edilir (8,17). Kronik rejeksiyon, progresif kolestaz, fokal parankimal nekroz, mononükleer infiltrasyon, vasküler lezyonlar (intimal fibroz, subintimal köpük hücreleri, fibrinoid nekroz) ve fibrozis gibi morfolojik bulgular içerir (15). Karaciğer iğne biyopsisi ile kronik rejeksiyon tanısı koyabilmek çoğu zaman zordur. Safra kanal kaybının %50 olduğunun gösterilebilmesi ve bunun anlamlı olabilmesi için biyopsi numunesinde en az 20 portal traktüsün izlenmesi gerekir. Portal traktüslerde %50' den fazla safra kanalı kaybının olması sıklıkla karaciğerdeki hasarın geri döndürülemez düzeyde olduğu anlamına gelir (7).

AYIRICI TANI

Hepatik arter trombozu, akut selüler rejeksiyon, sitomegalovirüs ve diğer atipik virüs enfeksiyonları, karaciğer nakline yol açan hepatit B, hepatit C, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, nonalkolik steatohepatit gibi altta yatan primer hastalıkların nüksesü, kronik rejeksiyon ayırıcı tanısında yer alır (8).

Tedavi

Kronik rejeksiyon tedavisi; immünosupresyonun arttırılması ya da yanıt alınamadığında yeniden transplantasyondur. Kronik rejeksiyonda iyileşmemenin belirleyici faktörleri olarak; donör yaşı, total serum bilirubin, daha yaygın safra kanalı kaybı, küçük arteriyel kayıp ve daha yüksek total bilirubin ve aspartat aminotransferaz değerleri ön plana çıkmaktadır (22). Etkinliği nedeniyle takrolimus, çoğu karaciğer nakli programında

immünsüpresif tedavinin temel dayanağı haline gelmiştir. Şu anda takrolimus kullanan çoğu merkezde kronik rejeksiyon insidansı azalmaktadır. Kronik rejeksiyon patogenezi çok faktörlü olduğundan, immünosupresyonun artmasıyla her zaman geri döndürülemez. Bu durumda yeniden transplantasyona ihtiyaç duyulur ve retransplantasyon olmadığında sonuç kötü seyreder.

KAYNAKLAR

1. Everson, G.T. (2020). Hepatic Failure and Liver Transplantation In Lee Goldman, Andrew I. Schafer (Eds.), Goldman-Cecil Medicine (26th ed., pp. 998-1004). Philadelphia: Elsevier
2. Jadowiec, C.C. Taner, T. Liver transplantation: Current status and challenges. World J Gastroenterol. 2016; 22(18): 4438-4445. Doi: 10.3748/wjg.v22.i18.4438
3. UpToDate (2020). Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients. (09/08/2020 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-adults-long-term-management-of-transplant-recipients?search=Liver%20transplantation%20in%20adults:%20Long-term%20management%20of%20transplant%20recipients&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 adresinden ulaşılmıştır.)
4. UpToDate (2020). Liver transplantation: Diagnosis of acute cellular rejection. (09/08/2020 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-diagnosis-of-acute-cellular-rejection?search=Liver%20transplantation:%20Diagnosis%20of%20acute%20cellular%20rejection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 adresinden ulaşılmıştır.)
5. Charlton M, Levitsky J, Aql B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Transplantation. 2018;102(5):727-743. Doi: 10.1097/TP.0000000000002147.
6. Dhanasekaran R. Management of Immunosuppression in Liver Transplantation. Clin Liver Dis. 2017; 21(2):337-353. Doi: 10.1016/j.cld.2016.12.007.
7. Burton JR, Rosen HR. Diagnosis and Management of Allograft Failure. Clin Liver Dis. 2006; 10:407-435. Doi: 10.1016/j.cld.2006.05.003.
8. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, et al. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2017; 7(4): 358-366. Doi: 10.1016/j.jceh.2017.10.003.

9. Nacif LS, Gomes CDC, Mischiatti MN, et al. Transient Elastography in Acute Cellular Rejection Following Liver Transplantation: Systematic Review. *Transplant Proc.* 2018; 50(3):772-775. Doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.008.
10. Crespo G, Castro-Narro G, García-Juárez I, et al. Usefulness of Liver Stiffness Measurement During Acute Cellular Rejection in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22(3):298-304. Doi: 10.1002/lt.24376.
11. Watson AM, Bhutiani N, Philips P, et al. The role of FDG-PET in detecting rejection after liver transplantation. *Surgery.* 2018; 164(2):257-261. Doi: 10.1016/j.surg.2018.04.004.
12. UpToDate (2020). Transplantation immunobiology. (12/08/2020 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/transplantation-immunobiology?search=transplantasyon&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 adresinden ulaşılmıştır.)
13. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et al. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(4): 584-593. Doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.035.
14. Carrion A, Martin P. (2020). Liver Transplantation. In M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt, R.T. Chung, R.T. Rubin, C.M. Wilcox (eds.), *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, (11th ed., pp.144-157). Philadelphia: Elsevier.
15. Chung RT, Dienstag JL. (2018). Liver Transplantation. In J.L. Jameson, D.L. Kasper, D.L. Longo, A.S. Fauci, S.L. Hauser, J Loscalzo (eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (20th ed., pp. 2414-2422). New York: McGraw-Hill Education
16. Kumar S, Mohapatra N, Borlea DP, et al. Non invasive diagnosis of acute cellular rejection after liver transplantation– Current opinion. *Transpl Immunol.* 2018; 47:1-9. Doi: 10.1016/j.trim.2018.02.002.
17. Shaik I, Carmody IC, Chen PW (2015) Treatment of Acute and Chronic Rejection. Ronald W. Busuttil , Goran B. Klintmalm (Eds) *Transplantation of the liver* (3rd edition pp. 1317-1328) Canada Elsevier
18. Wiesner RH, Ludwig J, Krom RAF, et al. Treatment of early cellular rejection following liver transplantation with intravenous methyl prednisolone—the effect of dose on response. *Transplantation.* 1994;58:1053-1056
19. Lee J.G., Lee J., Lee J.J. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin for steroid-resistant acute rejection after liver transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3711.
20. Fernandes M.L., Lee Y.M., Sutedja D. Treatment of steroid-resistant acute liver transplant rejection with basiliximab. *Transpl Proc.* 2005;37:2179.
21. UpToDate (2020). Hepatic ductopenia and vanishing bile duct syndrome. (14.08.2020 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/hepatic-ductopenia-and-vanishing-bile-ductsyndrome?search=vanishing%20bile&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 adresinden ulaşılmıştır.)
22. Demetris A., Adams D., Bellamy C. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. *An international panel. Hepatology.* 2000;31:792–799

BÖLÜM 65

KARACİĞER REJEKSİYONLARINDA PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Şenay YILDIRIM¹

GİRİŞ

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastalığı ve fulminan hepatik yetmezliği olan hastalarda yüksek başarı oranının olduğu bir tedavi yöntemidir. Nakil işlemi öncesinde donör karaciğeri pek çok klinik, biyokimyasal ve serolojik göstergelerle taranırken şüpheli hallerde karaciğerden biyopsi alınıp histopatolojik olarak da değerlendirilir. Karaciğer nakli sonrasında enzim anomalilerinin paterni ve diğer klinik parametreler her zaman allogrefti tutan lezyonların ayrımını sağlamadığından, greftten alınan biyopsilerin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Nakil sonrasında karşılaşılan hastalıkların yelpazesi çok geniş olsa da mikroskopik incelemede 3 temel patoloji araştırılarak tanı verilmektedir: Rejeksiyon varlığı ve tipi, önceki hastalığın tekrarlama durumu, yeni ortaya çıkan bir hastalık ya da komplikasyon durumu (1,2).

Donör Karaciğerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi

Karaciğer transplantasyonu canlı vericiden ya da kadavradan yapılmaktadır. Bazı merkezlerde transplantasyon işlemi öncesinde tüm verici karaciğerlerine histopatolojik inceleme yapılırken,

bazı merkezlerde ise sadece karaciğer hastalığı şüphesi olan vericilere biyopsi yapılmaktadır (3). Eğer vericide karaciğer hastalığı şüphesi var ise transplantasyon öncesinde karaciğerden biyopsi alınabilir ya da transplantasyon cerrahisi sırasında gönderilen doku acil dondurma işlemi (frozen) ile değerlendirilebilir (1). Genel uygulamada ise canlı vericiden rutin süreçte standart karaciğer biyopsisi alınırken, kadavra vericilerinde intraoperatif frozen çalışılması tercih edilmektedir (3,4).

Patoloğun verici karaciğer spesmenlerinde değerlendirdiği ana değişkenler; makroveziküller steatoz, portal inflamasyon, lobüler nekroz ve fibrozistir. Eğer varsa kolanjit ya da granülom gibi patolojik bulgular da belirtilmelidir. Organın kullanımı için kabul edilen sınır değer kurumlar arasında değişkenlik gösterse de konservatif yaklaşımda makroveziküler yağlanma oranının %30' un üzerinde olduğu bir karaciğer nakil için uygun değildir. Malignite, siroz ve yaygın nekroz varlığında da organın takılması kontrendikedir (3).

Yağlanma derecesi frozen kesitlerde Oil Red O ya da Sudan Black boyaları ile değerlendirilebileceği gibi en iyi değerlendirme Hematoksilen Eozin (HE) boyası ile yapılır (5). Belirgin makro-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr_senayyildirim@hotmail.com

duktus lezyonları görülür. İlerleyen dönemlerde safra duktus kaybı ve periportal fibrozis gelişir. Safra duktus inflamasyonu ve safra duktus kaybı rejeksiyonlarda da görülen bulgulardır. Ancak primer biliyer sirozda portal inflamasyon ve safra duktus hasarı yama tarzı dağılım gösterirken; akut rejeksiyonda diffüz portal inflamatuvar lezyonlar görülür. Ayrıca akut rejeksiyonda venöz endotelyal inflamasyon da eşlik eder (2).

Rekürren Primer Sklerozan Kolanjit

Transplantasyon sonrası tekrarlayan primer sklerozan kolanjiti klinik olarak anastomotik darlıklar, duktus iskemisi, hepatik arter trombozu ve bakteriyel kolanjitin neden olduğu biliyer sistem hastalıklarından ayırt etmek zordur. Bunun için biyopsi yapmak gerekir. Histopatolojik olarak interlobüler safra duktuslarında fibro-obliteratif soğan zarı görünümünde destrüktif kolanjit izlenir. Portal alanlarda lenfositik infiltrat bazen belirgindir. Hafif derecede interfaz hepatit izlenebilir. Değişen derecelerde fokal duktuler proliferasyon izlenebilse de nihayetinde interlobüler safra duktuslarında kayıp gelişir (1).

Rekürren Otoimmün Hepatit

Rekürren otoimmün hepatit tanısı biyokimyasal, serolojik, histolojik bulgular ve immünsupresif tedaviye yanıt ile konur (2). Serum otoantikor titreleri (antinükleer antikorlar, anti düz kas antikorları ya da anti karaciğer/böbrek mikrozomal antikorları) tanıda tek başına yeterli olmayıp destekleyici diğer bulguların varlığında anlamlıdır (5).

Rekürren ya da de novo otoimmün hepatitte, portal inflamasyon genellikle hafif-orta şiddettedir. İnflamatuvar hücreler bazen lenfoid agregatlar oluşturan lenfositlerden ve plazma hücrelerinden oluşur. İnterfaz hepatit izlenir. Lobüllerde hafif-orta derecede inflamasyon, kolestaz, rozet formasyonları görülür (5).

Son yıllarda tekrarlayan otoimmün hepatite bağlı greft kaybı sıklığı muhtemelen tanının erken konması ve kortikosteroid tedavisine başlanmasına bağlı olarak azalmıştır (2).

Greft Versus Host Hastalığı (GVHH)

Nakledilmiş donör bağışıklık hücrelerinin alıcı karaciğerini tanıyıp saldırdığı, allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası ortaya çıkar. Genellikle kemik iliği naklinin sonrasında bağırsak, karaciğer, deri ya da diğer mukozal yüzeylerde zedelenme bulguları ile ortaya çıkar (5). Karaciğer biyopsisinde portal alanlarda hafif lenfositik infiltrasyon vardır. İnterlobüler safra duktus epitel hücrelerinde sitoplazmik vakuolizasyon, nükleer hiperkromazi ve düzensizlik, epitelyal nekrozun eşlik ettiği belirgin sitolojik atipi izlenir. Luminal distorsiyon vardır. Az sayıda lenfosit duktusun bazal membranına infiltre olabilir. Bazen terminal hepatik venüllerde fibröz tıkanma gelişebilir. Zamanla safra duktus kaybı ve değişen derecelerde portal fibrozis meydana gelebilir (1).

SONUÇ

Karaciğer transplantasyonu sonrasında pek çok patolojik süreç izlenebilmektedir. Bunlardan en sık karşılaşılanı rejeksiyonlardır. Banff sınıflamasına göre rejeksiyonlar antikor aracılı rejeksiyon, akut sellüler rejeksiyon ve kronik rejeksiyon olarak 3 sınıfa ayrılmaktadır. Ancak rejeksiyonlarda izlenen pek çok histopatolojik bulgu transplantasyona ait komplikasyonlarda ve de novo/rekürren gelişen hastalıklarda da izlenebileceğinden ayırıcı tanı yelpazesini geniş tutmalıyız.

KAYNAKLAR

1. Kanel, G.C. (2017). Pathology of liver diseases (1.baskı). India:John Wiley&Sons
2. Burt, A., Portmann, B., Ferrell, L.(2012). MacSween's pathology of the liver. (6. Baskı). China:Elsevier.
3. Gonzalez, R.S. (2016). Non-neoplastic liver pathology (1.baskı). Switzerland: Springer
4. Xiao, S.,Oshima, K.(2015). Liver allograft pathology. Saul Suster (Ed.), Liver pathology (86-104). United States:Bradford and Bigelow
5. Torbenson, M. S.(2016). Karaciğer biyopsilerinin yorumlanması. (Funda Yılmaz Barbet, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
6. Demetris, J.D, Crawford, J.M.,Isse, K., et al. (2015). Pathology of liver and hematopoietic stem cell trans-

- plantation. John R. Goldblum (Ed.), *Odze&Goldblum's surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas* (3th edition, pp.1408-1461). China: Elsevier-Saunders.
7. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997;25(3):658-663.
 8. Petrovic, L.M., Villamil, F.G., Vierling, J.M., et al. Comparison of histopathology in acute allograft rejection and recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. *Liver transplantation and surgery*. 1997;398-406
 9. Demetris, A.J., Eghtesad, B., Marcos, A., et al. Recurrent hepatitis C in liver allografts: prospective assessment of diagnostic accuracy, identification of pitfalls and observations about pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(5):658-669.
 10. Özbilgin, M., Egeli, T., Ünek, T., et al. Yükselmiş kan eozinofil sayısı canlı vericili karaciğer transplantasyonu sonrası geç ortaya çıkan akut rejeksiyonun tahmininde önemli bir belirteç olabilir mi? *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;25(3):303-310.
 11. Nacif, L.S., Pinherio, R.S., Pecora, R.A., et al. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28:212-215.
 12. D'Antiga, L., Dhawan, A., Portmann, B., et al. Late cellular rejection in pediatric liver transplantation: aetiology and outcome. *Transplantation*. 2002;73(1):80-84.
 13. Fiel, M.I., Agarwal, K., Stanca, C., et al. Posttransplant plasma cell hepatitis (de novo autoimmune hepatitis) is a variant of rejection and may lead to a negative outcome in patients with hepatitis C virus. *Liver Transplantation*. 2008;14(6):861-871.
 14. Demetris, A.J., Bellamy, C., Hübscher, S.G., et al. 2016 comprehensive update of the Banff Working Group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2016;16:2816-2835.
 15. Choudhary, N.S., Saigal, S., Bansal, R.K., et al. Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2017;7:358-366.
 16. Razonable, R.R. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol*. 2008;14(31):4849-4860.

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI VE KARACİĞER NAKLİ SONRASI KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU

Mustafa AYDEMİR¹

HafizeKIZILKAYA²

GİRİŞ

Küresel obezite ve NAFLD salgınının bir sonucu olarak karaciğer hastalığı ve DM hastalarının sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle, hepatologlar antidiyabetik ilaçların kullanımı hakkında temel bilgiye sahip olmalıdır. Karaciğer sirozu olan hastaların yaklaşık %30' unda diyabetes mellitus (DM) vardır (1). Bununla birlikte, %80 normal açlık kan glukozu olanlarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) aracılığıyla bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ya da DM olduğu tesbit edilmiştir (2).

DM ve karaciğer sirozu arasında çift yönlü bir ilişki vardır: kalıtsal tip 2 DM, kronik karaciğer hastalığı (CLD) için bir risk faktörüdür (3,4,5). Öte yandan, DM sirozun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Bu tip diyabet, hepatojen diyabet (HD) olarak bilinir (6).

DIYABET VE SİROZ

Retrospektif çalışmalar, karaciğer sirozu olan hastalarda DM'nin artmış hepatik komplikasyon ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7,8,9). DM'li dekompanse hastalarda hepatik

ensefalopati (10), portal hipertansiyon ve özofagus varislerinden kanama ile ilişkilidir (11). HBV ile karaciğer enfeksiyonu olan bir grupta, yeni (de novo) DM geliştirenlerde siroz ve hepatik komplikasyon gelişme riski daha yüksektir (12). Kronik Hepatit C'li hastalarda, diyabet tek başına hepatik komplikasyonların örneğin; asit, spontan bakteriyel peritonit, böbrek fonksiyon bozukluğunun ve hepatoselüler kanser gibi komplikasyonların bağımsız sorumlusudur (13).

DM'nin sirozlu hastaların sağkalımı üzerinde de olumsuz bir etkisi vardır. Bununla birlikte, DM ve siroz ile ilgili azda olsa prospektif çalışmalar yayınlanmıştır (14-18), (Tablo 1). Sirozlu hastalarla yapılan bir çalışmada, diyabetiklerde kümülatif sağkalım anlamlı derecede 2 yıl daha düşüktür. Serum kreatinin ve Child-Pugh skoru bağımsız ölüm öngördürücüleridir (14). Başka bir çalışmada OGTT ile açlık glisemisi normal hastaların, 5 yıllık sağkalım oranı IGT'li veya DM'li hastalarda daha düşük bulunmuştur (15). Başka bir çalışmada, anormal OGTT değerleri veya açık DM olanların kümülatif 5 yıllık sağkalım oranının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (16). Grubumuz yakın zamanda 5

¹ Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mustafactf@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, hfzkizilkaya@gmail.com

rin liberal olarak kullanılması gerektiği anlamına gelmez: bir çalışma, böbrek nakli alıcılarında ilk yıl boyunca metilprednizolon dozunun günde 10-15 mg'dan günde 5 mg'a düşürülmesinin insülin sensitivitesi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (148). Ne yazık ki, karaciğer trasplant reddi ataklarının önlenmesi ile glisemik bozukluğun önlenmesi arasında bir denge sağlamak için gereken optimal steroid dozu hala bilinmemektedir. CNİ'lara ilişkin olarak, takrolimusun incelmelerinde glikoz toleransı üzerinde olumlu bir etkisi olabilir (149), ancak farklı CNİ doz rejimlerinin PLTDM'de glisemik kontrol üzerindeki etkisini değerlendirmeyi doğrudan amaçlayan hiçbir çalışma yoktur. Birkaç çalışma takrolimustan siklosporin tedavisine geçişten sonra metabolik sonuçları değerlendirerek kayda değer faydalar bildirmiştir (150,151). PLTDM'nin kalıcılığının, immünoşüpresan değişikliği için yeterli bir gösterge olup olmadığı hala iyi bilinmemektedir.

SONUÇ

Karaciğer nakli sonrası diyabetes mellitus, potansiyel olarak felaketle sonuçlanan sık görülen bir durumdur. PLTDM taranmalı, zamanında teşhis edilmeli ve yoğun bir şekilde yönetilmelidir. LT alıcılarının bakımından sorumlu klinisyenler PLTDM ile ilgili temel kavramları göz önünde bulundurmalıdır (Tablo 3).

KAYNAKLAR

- Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Gonzalez-Gonzalez J.A., Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management *World J Gastroenterol*, 15 (2009), pp. 280-288
- Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Lavalle-Gonzalez F.J., Reyes-Cabello E., Gonzalez-Gonzalez J.A., Munoz-Espinosa L.E., Vázquez-Elizondo G., et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis: A prospective study *Ann Hepatol*, 11 (2012), pp. 240-248
- El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma *Gastroenterology*, 126 (2004), pp. 460-468
- Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease *Diabetes Care*, 30 (2007), pp. 734-743
- El-Serag H.B., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure *Gastroenterology*, 122 (2002), pp. 1822-1828
- García-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem *Ann Hepatol*, 8 (2009), pp. 13-20
- Harrison S.A. Liver disease in patients with diabetes mellitus *J Clin Gastroenterol*, 40 (2006), pp. 68-76
- de Marco R., Locatelli F., Zoppini G., Verlato G., Bonora E., Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study *Diabetes Care*, 22 (1999), pp. 756-761
- Bianchi G., Marchesini G., Zoli M., Bugianesi E., Fabbri A., Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis *Hepatology*, 20 (1994), pp. 119-125
- Butt Z., Jadoon N.A., Salariya O.N., Mushtaq K., Riaz I.B., Shahzad A., Hashmi A.M., et al. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups *J Diabetes*, 5 (2013), pp. 449-455
- Jeon H.K., Kim M.Y., Baik S.K., Park H.J., Choi H., Park S.Y., Kim B.R., et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage *Dig Dis Sci*, 58 (2013), pp. 3335-3341
- Huang Y.W., Wang T.C., Lin S.C., Chang H.Y., Chen D.S., Hu J.T., Yang S.S., et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study *Clin Infect Dis*, 57 (2013), pp. 1695-1702
- Elkrief L., Chouinard P., Bendersky N., Hajage D., Larroque B., Babany G., Kutala B., et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C *Hepatology*, 60 (2014), pp. 823-831
- Jáquez-Quintana J.O., García-Compean D., González J.A., Pérez J.Z., González F.J., Espinosa L.E., Hernández P.L., et al. The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis-a prospective study *Ann Hepatol*, 10 (2011), pp. 56-62
- Holstein A., Hinze S., Thiessen E., Plaschke A., Egberts E.H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis *J Gastroenterol Hepatol*, 17 (2002), pp. 677-681
- Nishida T., Tsuji S., Tsujii M., Arimitsu S., Haruna Y., Imano E., Suzuki M., et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis *Am J Gastroenterol*, 101 (2006), pp. 70-75
- García-Compeán D., Jáquez-Quintana J.O., Lavalle-González F.J., González-González J.A., Muñoz-Espinosa L.E., Villarreal-Pérez J.Z., Maldonado-Garza H.J. Subclinical abnormal glucose tolerance is a predic-

- tor of death in liver cirrhosis *World J Gastroenterol*, 20 (2014), pp. 7011-7018
18. Hagel S., Bruns T., Herrmann A., Stallmach A., Schmidt C. Abnormal glucose tolerance: a predictor of 30-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis *Z Gastroenterol*, 49 (2011), pp. 331-334
 19. Marra F., Bertolani C. Adipokines in the liver disease *Hepatology*, 50 (2009), pp. 957-969
 20. Crespo J., Cayón A., Fernández-Gil P., Hernández-Guerra M., Mayorga M., Domínguez-Díez A., Fernández-Escalante J.C., et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in non-alcoholic steatohepatitis patients *Hepatology*, 34 (2001), pp. 1158-1163
 21. Bertolani C., Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis *Pathophysiology*, 15 (2008), pp. 91-101
 22. García-Compeán D., Jáquez-Quintana J.O., Lavalle-González F.J., González-González J.A., Maldonado-Garza H.J., Villarreal-Pérez J.Z. Plasma cytokine levels imbalance in cirrhotic patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. A prospective study *Ann Hepatol*, 13 (2014), pp. 403-410
 23. Anty R., Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 35 (2011), pp. S10-S20
 24. Petta S., Torres D., Fazio G., Cammà C., Cabibi D., Di Marco V., Licata A., et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations *Hepatology*, 55 (2012), pp. 1317-1323
 25. Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R., Guerrero B., Lonardo A., Ruggiero L., Riello F., et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis *Atherosclerosis*, 221 (2012), pp. 496-502
 26. Amarapurkar D.N., Patel N.D., Kamani P.M. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC *Ann Hepatol*, 7 (2008), pp. 148-151
 27. Marchesini G., Ronchi M., Forlani G., Bugianesi E., Bianchi G., Fabbri A., Zoli M., et al. Cardiovascular disease in cirrhosis— a point-prevalence study in relation to glucose tolerance *Am J Gastroenterol*, 94 (1999), pp. 655-662
 28. An J., Shim J.H., Kim S.O., Lee D., Kim K.M., Lim Y.S., Lee H.C., et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study *Circulation*, 130 (2014), pp. 1353-1362
 29. Cheruvattath R., Balan V. Infections in patients with endstage liver disease *J Clin Gastroenterol*, 41 (2007), pp. 403-411
 30. Sorrentino P., Tarantino G., Conca P., Perrella A., Perrella O. Clinical presentation and prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cryptogenic cirrhosis and features of metabolic syndrome *Can J Gastroenterol*, 18 (2004), pp. 381-386
 31. Scheen A.J. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10 (2014), pp. 839-857
 32. Verbeeck R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction *Eur J Clin Pharmacol*, 64 (2008), pp. 1147-1161
 33. Gundling F., Seidl H., Strassen I., Haller B., Siegmund T., Umgelter A., Pehl C., et al. Clinical manifestations and treatment options in patients with cirrhosis and diabetes mellitus *Digestion*, 87 (2013), pp. 75-84
 34. Kwon S.Y., Kim S.S., Kwon O.S., Kwon K.A., Chung M.G., Park D.K., Kim Y.S., et al. Prognostic significance of glycaemic control in patients with HBV and HCV-related cirrhosis and diabetes mellitus *Diabet Med*, 22 (2005), pp. 1530-1535
 35. Gentile S., Turco S., Guarino G., Oliviero B., Annunziata S., Cozzolino D., Sasso F.C., et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis *Diabetes Obes Metab*, 3 (2001), pp. 33-40
 36. Nkontchou G., Cosson E., Aout M., Mahmoudi A., Bourcier V., Charif I., Ganne-Carrie N., et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (2011), pp. 2601-2608
 37. Zhang X., Harmsen W.S., Mettler T.A., Kim W.R., Roberts R.O., Therneau T.M., Roberts L.R., et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes *Hepatology*, 60 (2014), pp. 2008-2016
 38. Ahmadi H., Samir S.T. Liver disease and diabetes: Association, pathophysiology and management *Diabetes Res Clin Pract*, 104 (2014), pp. 53-62
 39. Kihara Y., Ogami Y., Tabaru A., Unoki H., Otsuki M. Safe and effective treatment of diabetes mellitus associated with chronic liver diseases with an alpha-glucosidase inhibitor, acarbose *J Gastroenterol*, 32 (1997), pp. 777-782
 40. Zillikens M.C., Swart G.R., van den Berg J.W., Wilson J.H. Effects of the glucosidase inhibitor acarbose in patients with liver cirrhosis *Aliment Pharmacol Ther*, 3 (1989), pp. 453-459
 41. Gentile S., Guarino G., Romano M., Alagia I.A., Fierro M., Annunziata S., Magliano P.L., et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3 (2005), pp. 184-191
 42. Chan N.N., Brain H.P., Feher M.D. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med*, 16 (1999), pp. 273-281
 43. Edwards C.M., Barton M.A., Snook J., David M., Mak V.H., Chowdhury T.A. Metformin-associated lactic acidosis in a patient with liver disease *QJM*, 96 (2003), pp. 315-316
 44. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E., Ricks M., Feld J.J., Borg B.B., Modi A., et al. Clinical trial: pilot study of

- metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis *Aliment Pharmacol Ther*, 29 (2009), pp. 172-182
45. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., David E., et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease *Am J Gastroenterol*, 100 (2005), pp. 1082-1090
 46. de Oliveira C.P., Stefano J.T., de Siqueira E.R., Silva L.S., de Campos Mazo D.F., Lima V.M., Furuya C.K., et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis *Hepatol Res*, 38 (2008), pp. 159-165
 47. Donadon V., Balbi M., Mas M.D., Casarin P., Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease *Liver Int*, 30 (2010), pp. 750-758
 48. Scheen A.J. Hepatotoxicity with thiazolidinediones: is it a class effect? *Drug Saf*, 24 (2001), pp. 873-888
 49. Jaakkola T., Laitila J., Neuvonen P.J., Backman J.T. Pioglitazone is metabolized by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: potential for interactions with CYP2C8 inhibitors *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 99 (2006), pp. 44-51
 50. Khatib M., Emad M., Abdelaleem A., Eslam M., Atef R., Shaker Y., Hamdy L. Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance *Liver Int*, 30 (2010), pp. 447-454
 51. Harrison S.A., Hamzeh F.M., Han J., Pandya P.K., Sheikh M.Y., Vierling J.M. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin *Hepatology*, 56 (2012), pp. 464-473
 52. Lebovitz H.E., Kreider M., Freed M.I. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction *Diabetes Care*, 25 (2002), pp. 815-821
 53. Ratz V., Giral P., Jacqueminet S., Charlotte F., Hartemann-Heurtier A., Serfaty L., Podevin P., et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled. Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial *Gastroenterology*, 135 (2008), pp. 100-110
 54. Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R., Sponseller C.A., Hampton K., Bacon B.R. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR γ ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis *J Hepatol*, 38 (2003), pp. 434-440
 55. Sanyal A.J., Mofrad P.S., Contos M.J., Sargeant C., Luketic V.A., Sterling R.K., Stravitz R.T., et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2 (2004), pp. 1107-1115
 56. Inkster B., Zammitt N.N., Frier B.M. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes *Expert Opin Drug Saf*, 11 (2012), pp. 597-614
 57. Bryan J., Crane A., Vila-Carriels W.H., Babenko A.P., Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels *Curr Pharm Des*, 11 (2005), pp. 2699-2716
 58. Khan R., Foster G.R., Chowdhury T.A. Managing diabetes in patients with chronic liver disease *Postgrad Med*, 124 (2012), pp. 130-137
 59. Goodman R.C., Dean P.J., Radparvar A., Kitabchi A.E. Glyburide-induced hepatitis *Ann Intern Med*, 106 (1987), pp. 837-839
 60. van Basten J.P., van Hoek B., Zeijen R., Stockbrügger R. Glyburide-induced cholestatic hepatitis and liver failure. Case-report and review of the literature *Neth J Med*, 40 (1992), pp. 305-307
 61. Dourakis S.P., Tzemanakis E., Sinani C., Kafiri G., Hadziyannis S.J. Glucilazide-induced acute hepatitis *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 12 (2000), pp. 119-121
 62. Chitturi S., Le V., Kench J., Loh C., George J. Glucilazide-induced acute hepatitis with hypersensitivity features *Dig Dis Sci*, 47 (2002), pp. 1107-1110
 63. Chitturi S., George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs *Semin Liver Dis*, 22 (2002), pp. 169-183
 64. Scott L.J. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus *Drugs*, 72 (2012), pp. 249-272
 65. Hatorp V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide *Clin Pharmacokinet*, 41 (2002), pp. 471-483
 66. Hatorp V., Walther K.H., Christensen M.S., Haug-Pihale G. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease *J Clin Pharmacol*, 40 (2000), pp. 142-152
 67. Choudhury S., Hirschberg Y., Filipek R., Lasseter K., McLeod J.F. Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis *J Clin Pharmacol*, 40 (2000), pp. 634-640
 68. Jespersen M.J., Knop F.K., Christensen M. GLP-1 agonists for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 9 (2013), pp. 17-29
 69. Scheen A.J. A review of gliptins in 2011 *Expert Opin Pharmacother*, 13 (2012), pp. 81-99
 70. Graef Mody U., Rose P., Retlich S., Ring A., Waldhauser L., Cinca R., Woerle H.J. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment *Br J Clin Pharmacol*, 74 (2012), pp. 75-85
 71. Golightly L.K., Drayna C.C., McDermott M.T. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors *Clin Pharmacokinet*, 51 (2012), pp. 501-514

72. Giorda C.B., Nada E., Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature *Endocrine*, 46 (2014), pp. 406-419
73. Ohki T., Isogawa A., Iwamoto M., Ohsugi M., Yoshida H., Toda N., Tagawa K., et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone *Scientific World Journal*, 2012 (2012), p. 496453
74. Harris K.B., McCarty D.J. Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus *Ther Adv Endocrinol Metab*, 6 (2015), pp. 3-18
75. Thompson A.M., Trujillo J.M. Dulaglutide: The Newest GLP-1 Receptor Agonist for the Management of Type 2 Diabetes *Ann Pharmacother*, 49 (2015), pp. 351-359
76. Garber A.J. Long-acting glucagon-like peptide receptor agonists *Diabetes Care*, 34 (Suppl. 2) (2011), pp. S279-S284
77. Scheen A.J. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus *Clin Pharmacokinet*, 53 (2014), pp. 773-785
78. Subbarayan S., Kipnes M. Sitagliptin: a review *Expert Opin Pharmacother*, 12 (2011), pp. 1613-1622
79. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials *Ann Med*, 44 (2012), pp. 375-393
80. Zhang M., Zhang L., Wu B., Song H., An Z., Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Diabetes Metab Res Rev*, 30 (2014), pp. 204-221
81. Kasichayanula S., Liu X., Zhang W., Pfister M., LaCreta F.P., Boulton D.W., et al. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single-dose study *Clin Ther*, 33 (2011), pp. 1798-1808
82. Nigro S.C., Riche D.M., Pheng M., Baker W.L. Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes *Ann Pharmacother*, 47 (2013), pp. 1301-1311
83. Macha S., Rose P., Mattheus M., Cinca R., Pinnetti S., Broedl U.C., Woerle H.J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment *Diabetes Obes Metab*, 16 (2014), pp. 118-123
84. Letiexhe M.R., Scheen A.J., Gerard P.L., Bastens B.H., Pirotte J., Belaiche J., Lefebvre P.J. Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients *J Clin Endocrinol Metab*, 77 (1993), pp. 1263-1268
85. Petrides A.S. Liver disease and diabetes mellitus *Diabetes Rev*, 2 (1994), pp. 2-18
86. Holmes G., Galitz L., Hu P., Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment *Br J Clin Pharmacol*, 60 (2005), pp. 469-476
87. Kupcova V., Arold G., Roepstorff C., Højbjørre M., Klim S., Haahr H. Insulin degludec: Pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment *Clin Drug Invest*, 34 (2014), pp. 127-133
88. Merli M., Leonetti F., Riggio O., Valeriano V., Ribaudo M.C., Strati F., Tisone G., et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation *Hepatology*, 30 (1999), pp. 649-654
89. Blanco J.J., Herrero J.I., Quiroga J., Sangro B., Gómez-Manero N., Pardo F., Cienfuegos J.A., et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival, and adverse events *Liver Transpl*, 7 (2001), pp. 226-233
90. Perseghin G., Mazzaferro V., Sereni L.P., Regalia E., Benedini S., Bazzigaluppi E., Pulvirenti A. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation *Hepatology*, 31 (2000), pp. 694-703
91. Younossi Z.M., Stepanova M., Saab S., Kalwaney S., Clement S., Henry L., Frost S., et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US *Aliment Pharmacol Ther*, 40 (2014), pp. 686-694
92. Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation*. 1995;60(9):1057-60. Epub 1995/11/15. PubMed PMID: 7491685.
93. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, González E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Journal of hepatology*. 1996;25(1):64-71. Epub 1996/07/01. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80329-1. PubMed PMID: 8836903.
94. Pham PT, Pham PC, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2007;36(4):873-90; vii. Epub 2007/11/07. doi: 10.1016/j.ecl.2007.07.007. PubMed PMID: 17983926.
95. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):Cd005161. Epub 2006/10/21. doi: 10.1002/14651858.CD005161.pub2. PubMed PMID: 17054241.
96. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL, Heffron TG, Stratta RJ, Langnas AN, et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 1996;2(4):276-83. Epub 1996/07/01. doi: 10.1002/lt.500020405. PubMed PMID: 9346661.

97. Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, Kalwaney S, Clement S, Henry L, et al. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(6):686-94. Epub 2014/07/22. doi: 10.1111/apt.12881. PubMed PMID: 25040315.
98. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation*. 2006;82(12):1625-8. Epub 2007/01/02. doi: 10.1097/01.tp.0000250361.60415.96. PubMed PMID: 17198248.
99. Stegall MD, Everson GT, Schroter G, Karrer F, Bilir B, Sternberg T, et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1997;25(1):173-7. Epub 1997/01/01. doi: 10.1002/hep.510250132. PubMed PMID: 8985286.
100. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clinical transplantation*. 2005;19(3):291-8. Epub 2005/05/10. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x. PubMed PMID: 15877787.
101. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *Journal of Surgical Research*. 2007;140(2):227-33.
102. Wallia A, Parikh ND, O'Shea-Mahler E, Schmidt K, DeSantis AJ, Tian L, et al. Glycemic control by a glucose management service and infection rates after liver transplantation. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011;17(4):546-51. Epub 2011/02/18. doi: 10.4158/ep10343.or. PubMed PMID: 21324822; PubMed Central PMCID: PMC3158277.
103. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, et al. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation*. 2010;89(2):222-6. Epub 2010/01/26. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c3c2ff. PubMed PMID: 20098286; PubMed Central PMCID: PMC2946243.
104. Pei D, Chen TW, Kuo YL, Hung YJ, Hsieh CH, Wu LY, et al. The effect of surgical stress on insulin sensitivity, glucose effectiveness and acute insulin response to glucose load. *Journal of endocrinological investigation*. 2003;26(5):397-402. Epub 2003/08/09. doi: 10.1007/bf03345193. PubMed PMID: 12906365.
105. Keegan MT, Vrchota JM, Haala PM, Timm JV. Safety and effectiveness of intensive insulin protocol use in post-operative liver transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2010;42(7):2617-24. Epub 2010/09/14. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.156. PubMed PMID: 20832556.
106. Boerner B, Shivaswamy V, Goldner W, Larsen J. Management of the hospitalized transplant patient. *Current diabetes reports*. 2015;15(4):19. Epub 2015/02/28. doi: 10.1007/s11892-015-0585-6. PubMed PMID: 25721247; PubMed Central PMCID: PMC4342522.
107. Morbitzer KA, Taber DJ, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, Bratton CF, et al. The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C. *Clinical transplantation*. 2014;28(8):862-8. Epub 2014/06/05. doi: 10.1111/ctr.12391. PubMed PMID: 24893750.
108. VanWagner LB, Lapin B, Skaro AI, Lloyd-Jones DM, Rinella ME. Impact of renal impairment on cardiovascular disease mortality after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(12):2575-83. Epub 2015/05/16. doi: 10.1111/liv.12872. PubMed PMID: 25977117; PubMed Central PMCID: PMC45204362.
109. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*. 2018;31(3):234-45. Epub 2018/08/25. doi: 10.2337/ds18-0009. PubMed PMID: 30140139; PubMed Central PMCID: PMC6092890.
110. Sivendran S, Agarwal N, Gartrell B, Ying J, Boucher KM, Choueiri TK, et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(1):190-6. Epub 2013/05/21. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.04.005. PubMed PMID: 23684373; PubMed Central PMCID: PMC4744486.
111. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2018;71(6):e13-e115. Epub 2017/11/15. doi: 10.1161/hyp.0000000000000065. PubMed PMID: 29133356.
112. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation*.

- tion and the American Society of Transplant Surgeons. 2014;14(9):1992-2000. Epub 2014/10/14. doi: 10.1111/ajt.12850. PubMed PMID: 25307034; PubMed Central PMCID: PMC4374739.
113. Kim Y, Kim JR, Choi H, Hwang JW, Jang HR, Lee JE, et al. Patients with persistent new-onset diabetes after transplantation have greater weight gain after kidney transplantation. *Journal of Korean medical science*. 2013;28(10):1431-4. Epub 2013/10/18. doi: 10.3346/jkms.2013.28.10.1431. PubMed PMID: 24133345; PubMed Central PMCID: PMC43792595.
 114. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(7):1376-81. Epub 2011/05/14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03550.x. PubMed PMID: 21564529.
 115. Erratum. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Sec. 8. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S64-S74. *Diabetes care*. 2017;40(7):985. Epub 2017/05/20. doi: 10.2337/dc17-er07b. PubMed PMID: 28522558; PubMed Central PMCID: PMC5481980.
 116. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(6):483-8. Epub 2001/07/27. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00509.x. PubMed PMID: 11472468.
 117. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;60(6):2008-16. Epub 2014/05/07. doi: 10.1002/hep.27199. PubMed PMID: 24798175; PubMed Central PMCID: PMC4218882.
 118. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(8):979-84. Epub 2008/12/20. doi: 10.4158/ep.14.8.979. PubMed PMID: 19095596.
 119. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9131):837-53. Epub 1998/09/22. PubMed PMID: 9742976.
 120. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(1):501-6. Epub 2004/10/16. doi: 10.1210/jc.2004-0699. PubMed PMID: 15483097.
 121. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nature reviews Nephrology*. 2015;11(8):465-77. Epub 2015/04/29. doi: 10.1038/nrneph.2015.59. PubMed PMID: 25917553.
 122. Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D, Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2017;31(2):69-77. Epub 2016/09/26. doi: 10.1016/j.trre.2016.09.001. PubMed PMID: 27665059.
 123. Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treatments in endocrinology*. 2003;2(6):401-14. Epub 2005/06/29. doi: 10.2165/00024677-200302060-00004. PubMed PMID: 15981944.
 124. Türk T, Pietruck F, Dolf S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(4):842-6. Epub 2006/03/17. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01250.x. PubMed PMID: 16539642.
 125. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(11):1305-7. Epub 2000/12/06. doi: 10.1172/jci11705. PubMed PMID: 11104782; PubMed Central PMCID: PMC4387251.
 126. Luther P, Baldwin D, Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(12):2135-8. Epub 2004/12/04. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00613.x. PubMed PMID: 15575920.
 127. Baldwin D, Jr., Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2004;77(7):1009-14. Epub 2004/04/17. doi: 10.1097/01.tp.0000116393.98934.6f. PubMed PMID: 15087762.
 128. Rizos CV, Kei A, Elisaf MS. The current role of thiazolidinediones in diabetes management. *Archives of toxicology*. 2016;90(8):1861-81. Epub 2016/05/12. doi: 10.1007/s00204-016-1737-4. PubMed PMID: 27165418.
 129. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9493):1279-89. Epub 2005/10/11. doi:

- 10.1016/s0140-6736(05)67528-9. PubMed PMID: 16214598.
130. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2010;30(5):463-84. Epub 2010/04/24. doi: 10.1592/phco.30.5.463. PubMed PMID: 20411998.
 131. Sadhu AR, Schwartz SS, Herman ME. THE RATIONALE FOR USE OF INCRETINS IN THE MANAGEMENT OF NEW ONSET DIABETES AFTER TRANSPLANTATION (NODAT). *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015;21(7):814-22. Epub 2015/03/20. doi: 10.4158/ep14569.ra. PubMed PMID: 25786557.
 132. Gámán G, Sárváry E, Gelley F, Doros A, Görög D, Fehérvári I, et al. New-onset diabetes mellitus and the analysis of dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2014;46(6):2177-80. Epub 2014/08/19. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.05.062. PubMed PMID: 25131134.
 133. Sanyal D, Gupta S, Das P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(Suppl 1):S203-5. Epub 2013/11/20. doi: 10.4103/2230-8210.119572. PubMed PMID: 24251159; PubMed Central PMCID: PMC3830305.
 134. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemmer G, Pleiner J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(1):115-23. Epub 2013/11/28. doi: 10.1111/ajt.12518. PubMed PMID: 24279801.
 135. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:617638. Epub 2014/05/13. doi: 10.1155/2014/617638. PubMed PMID: 24817885; PubMed Central PMCID: PMC4003765.
 136. Cariou B. Pleiotropic effects of insulin and GLP-1 receptor agonists: Potential benefits of the association. *Diabetes & metabolism*. 2015;41(6 Suppl 1):6s28-6s35. Epub 2016/01/17. doi: 10.1016/s1262-3636(16)30006-4. PubMed PMID: 26774017.
 137. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28. Epub 2015/09/18. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. PubMed PMID: 26378978.
 138. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;375(4):323-34. Epub 2016/06/15. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. PubMed PMID: 27299675.
 139. Jin J, Jin L, Luo K, Lim SW, Chung BH, Yang CW. Effect of Empagliflozin on Tacrolimus-Induced Pancreas Islet Dysfunction and Renal Injury. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017;17(10):2601-16. Epub 2017/04/20. doi: 10.1111/ajt.14316. PubMed PMID: 28422431.
 140. Wallia A, Schmidt K, Oakes DJ, Pollack T, Welsh N, Kling-Colson S, et al. Glycemic Control Reduces Infections in Post-Liver Transplant Patients: Results of a Prospective, Randomized Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(2):451-9. Epub 2016/11/23. doi: 10.1210/jc.2016-3279. PubMed PMID: 27875061; PubMed Central PMCID: PMC6283442.
 141. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(6):623-31. Epub 2009/06/12. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01060.x. PubMed PMID: 19515182.
 142. Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2015;29(2):295-301. Epub 2014/12/30. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.018. PubMed PMID: 25536866.
 143. Meneghini LF. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Endocrine*. 2013;43(3):529-34. Epub 2012/10/30. doi: 10.1007/s12020-012-9817-6. PubMed PMID: 23104148.
 144. Dhanasekaran R. Management of Immunosuppression in Liver Transplantation. *Clinics in liver disease*. 2017;21(2):337-53. Epub 2017/04/04. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.007. PubMed PMID: 28364817.
 145. Hu AB, Wu LW, Tai Q, Zhu XF, He XS. Safety and efficacy of four steroid-minimization protocols in liver transplant recipients: 3-year follow-up in a single center. *Journal of digestive diseases*. 2013;14(1):38-44. Epub 2012/11/09. doi: 10.1111/1751-2980.12008. PubMed PMID: 23134408.
 146. Ju WQ, Guo ZY, Ling X, He XS, Wu LW, Tai Q, et al. Twenty-four hour steroid avoidance immunosuppressive regimen in liver transplant recipients. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2012;10(3):258-62. Epub 2012/05/29. doi: 10.6002/ect.2010.0127. PubMed PMID: 22631063.

147. Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;4(4):Cd007606. Epub 2018/04/10. doi: 10.1002/14651858.CD007606.pub4. PubMed PMID: 29630730; PubMed Central PMCID: PMC6494590 known. Ewen M Harrison: none known. Stephen J Wigmore: none known.
148. Midtvedt K, Hjeltnes J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(12):3233-9. Epub 2004/12/08. doi: 10.1097/01.asn.0000145435.80005.1e. PubMed PMID: 15579527.
149. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(5):965-76. Epub 2011/04/07. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03486.x. PubMed PMID: 21466650.
150. Wang L, Li N, Wang MX, Lu SC. Benefits of minimizing immunosuppressive dosage according to cytochrome P450 3A5 genotype in liver transplant patients: findings from a single-center study. *Genetics and molecular research : GMR*. 2015;14(2):3191-9. Epub 2015/05/13. doi: 10.4238/2015.April.10.31. PubMed PMID: 25966085.
151. Emre S, Genyk Y, Schluger LK, Fishbein TM, Guy SR, Sheiner PA, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000;13(1):73-8. Epub 2000/04/01. doi: 10.1007/s001470050012. PubMed PMID: 10743694.
152. Abouljoud MS, Kumar MS, Brayman KL, Emre S, Bynon JS. Neoral rescue therapy in transplant patients with intolerance to tacrolimus. *Clinical transplantation*. 2002;16(3):168-72. Epub 2002/05/16. doi: 10.1034/j.1399-0012.2002.01054.x. PubMed PMID: 12010138.

BÖLÜM 67

KARACİĞER NAKLİNDE PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME

Berna BULUT ÇAKMAK¹
Elif Aktan MUTLU²

GİRİŞ

Karaciğer nakli, tedavisi tıbben mümkün olmayan hastalıklar nedeni ile görev yapamayacak durumda olan karaciğerin yerine sağlıklı karaciğerin nakledilme işlemidir. Ancak unutulmaması gereken tamamen kür sağlayan bir işlem olmadığıdır (1-3). Canlı verici ya da kadavradan karaciğer nakli yapılarak hayatta kalmanın desteklenmesi amaçlanır (4). Solid organ nakilleri 1950'lerde başlamış, 1980'lerden sonra immünsüpresif tedavilerin artması ile yaygınlaşmış ve ilk karaciğer nakli 1990 yılından sonra yapılmıştır. Ancak artan nakil ihtiyacı ve kısıtlı nakledilecek organ nedeni ile her hastaya uygulanamayabilmektedir (5,6). Nakil sürecinin; nakil öncesi değerlendirme, cerrahi işlem, nakil sonrası psikiyatrik durumlar, immünsüpresif tedavi ve hastanın tedavisinin takibine uyumundan etkilendiği gözlenmiştir (7). Bu bölümde karaciğer naklinin alıcı ve verilerde çeşitli aşamalarda psikiyatrik değerlendirilmesi gözden geçirilecektir.

NAKİL ÖNCESİ HASTALARIN PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan birçok çalışmada nakil öncesi ve sonrasındaki depresyonun, nakil sürecindeki mortalite ve morbidite riskini arttırmış olduğu ancak depresyonun tedavisi yapılırsa, psikiyatrik yakınlaması olmayan hastalarla depresyonu olan hastalar arasında mortalite ve morbidite açısından anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (8-11). Nakil için değerlendirilen hastaların sürecin başında oldukça keyifli oldukları ancak bekleme listesindeki süre uzadıkça bu duygunun yerini umutsuzluk ve mutsuzluğun aldığı, bu durumun nakil sonuçlarını etkilediği gözlenmiştir. Bunun nedenleri arasında ise değişen hayata adaptasyon zorlukları, nakil sonrasında da yakın tedavi ve takibin devamlılığının gerekliliği, sosyal izolasyon ve maddi zorlukların olabileceği düşünülmüştür (7,12,13).

Karaciğer yetmezliğinin önemli bir kısmını alkole bağlı karaciğer hastalığı oluşturmaktadır ancak bu durum iyi değerlendirilmezse nakil sonrasında da alkol kullanımı ile ilgili risk devam

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, bernabulut87@hotmail.com

² Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi aktanazer@hotmail.com

rin yönetimi vb.) ve bu anlamda vericilere farklı psikoeğitim programları düzenleyebilecekleri gösterilmiştir (111).

Nakil sonrası vericiler mutlaka primer psikiyatrik bozukluk gelişip gelişmediği yönünde de takip gerektirmektedir (112). Nakil sonrası meydana gelebilecek depresyon, anksiyete, madde kullanımı veya intihar gibi komplikasyonların olabileceği ve bu komplikasyonları öngörebilmek adına nakil öncesi iyi bir değerlendirmenin şart olduğu unutulmamalıdır. Bazı yazarlar vericinin ruhsal dayanıklılığını da bu bağlamda nakil öncesinde ölçmenin faydalı olabileceğini düşünmektedirler (113). Tüm bu girişimler nakil öncesi değerlendirmeler kadar önem taşıyan çalışmalardır. Tablo 7'de uygun verici özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 7. Nakil öncesi verici değerlendirmesinde ideal aday özellikleri

Yeterli düzeyde motivasyonunun olması
Ambivalansının olmaması
Bağışın risklerini ve faydalarını yeteri derecede anlamış olması
Psikiyatrik hastalık öyküsünün olmaması
Alkol/Madde kullanım öyküsünün olmaması
Ekonomik durumunun stabil olması
Aile/sosyal desteğinin yeterli düzeyde olması

İdeal olan aday özelliklerini her zaman sağlayabilmek zordur. Bu yüzden tüm vericileri kişisel olarak değerlendirmek en uygun yaklaşım biçimidir. Nihayetinde bazı yazarlar aktif alkol/madde kullanımının kesin kontrendike olmadığını, verici bu durumlar bakımından remisyondaysa aday olarak değerlendirilebileceğini belirtmektedirler (114).

SONUÇ

Karaciğer naklinde psikiyatrik değerlendirme çok boyutlu bir çalışma alanını kapsamaktadır. Gerek alıcılar, gerekse bağışçılar hem nakil öncesi, hem nakil sırasında hem de nakil sonrasında kapsamlı psikiyatrik değerlendirmelerden

geçmeli ve gerekirse tedavileri düzenlenmelidir. Son yıllarda sayıca çok fazla artan opioid kullanıcıları gibi özel gruplar için nakil merkezleri takip programları oluşturmali hastayı nakil listesine alıp almamayı buna göre kararlaştırmalıdır. Nakil merkezlerinde bağımlılık tedavi programlarının uygulanması planlanmalıdır. Ekibin diğer personelleri bu konuda eğitilmelidir. Vericilerin ise nakil merkezi dışında da bir merkezde, vericilerin savunuculuğunu yapacak, birimlerde takip edilmeleri sağlanmalıdır. Nakil ekibinde psikiyatristin yanı sıra, gerekirse bağımlılık alanında bir psikiyatrist daha, sosyal hizmet uzmanı, psikolog ve nakil hemşiresi de bulunmalıdır. Tüm bu çalışmaların karaciğer nakil işlemini ruhsal ve cerrahi sonuçlar açısından ileriye götüreceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lan, X., Zhang, H., Li, H. Y. Et al . Feasibility of using marginal liver grafts in living donor liver transplantation. World Journal Of Gastroenterology, 2018 24(23), 2441.
2. Shemesh, E. Assessment and management of psychosocial challenges in pediatric liver transplantation. Liver Transplantation, 2008 14(9), 1229-1236.
3. de Felício, H. C. C., da Silva, R. C. A. M., da Costa, A. M., et al. Family Members, Transplantation Candidates, and Patients Who Underwent Liver Transplantation Had Insufficient Information About the Procedure. In Transplantation Proceedings 2016 (Vol. 48, No.7,pp.2323-2327).Elsevier.
4. Dew, M. A., Rosenberger, E. M., Myaskovsky, L. et al. Depression and anxiety as risk factors for morbidity and mortality after organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transplantation, 2015 100(5), 988.
5. Duman B., Kumbasar H. (2019) Transplantasyon psikiyatrisi. Hayriye elbi, Can Cimilli, Özel Önen Sertöz, Çağatay Karşıdağ, Gülfişar Sözeri-Varma (Ed.) Komsültasyon ve Liyezon psikiyatrisi cilt-2 içinde (s. 257-265). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
6. Hayashi, P. H., & Trotter, J. F. Adult-to-adult right hepatic lobe living donor liver transplantation. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2002 16(11), 1833-1841.
7. Baghernezhad, M., Mani, A., Ayoobzadehshirazi, A., et al. Psychologic Evaluation in Liver Transplantation: Assessment of Psychologic Profile of End-Stage Liver Disease Patients Before and After Transplant. Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation. 2018

8. Zimbrea, P. C., Gan, G., Deng, Y., et al. Body Image İn Liver Transplantation Recipients. *Liver Transplantation*, 2019 25(5), 712-723.
9. Sebaaly, J. C., Fleming, J., Pilch, N., et al. Depression, resource utilization, and outcomes following liver transplant. *Progress in Transplantation*, 2016 26(3), 270-276.
10. Eftekar, M., & Pun, P. Psychiatric risk factors predicting post-liver transplant physical and psychiatric complications: a literature review. *Australasian Psychiatry*, 2016 24(4), 385-392.
11. Rogal, S. S., Dew, M. A., Fontes, P., et al. Early treatment of depressive symptoms and long-term survival after liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2013 13(4), 928-935.
12. Saracino, R. M., Jutagir, D. R., Cunningham, A., et al. Psychiatric comorbidity, health-related quality of life, and mental health service utilization among patients awaiting liver transplant. *Journal of pain and symptom management*, 2018 56(1), 44-52.
13. Medved, V., Medved, S., & Skočić Hanžek, M. Transplantation psychiatry: an overview. *Psychiatria Danubina*, 2019 31(1), 18-25.
14. Onishi, Y., Kimura, H., Hori, T. et al. Risk of alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology*, 2017 23(5), 869.
15. Schneekloth, T. D., Niazi, S. K., & Simonetto, D. A. Alcoholic hepatitis: appropriate indication for liver transplantation?. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2017 22(6), 578-583.
16. Pegum, N., Connor, J. P., Young, R. M., et al. Psychosocial functioning in patients with alcohol-related liver disease post liver transplantation. *Addictive behaviors*, 2015 45, 70-73.
17. Onghena, L., Develtere, W., Poppe, C., et al. Quality of life after liver transplantation: State of the art. *World journal of hepatology*, 2016 8(18), 749.
18. Kaçmaz, N., & Barlas, G. Ü. Karaciğer Nakli Yapılan Hasta ve Hasta Yakınlarının Psikososyal Durumlarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. *Journal of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemşireleri Dernegi*, 2014 5(1)
19. Yates, W. R., LaBrecque, D. R., & Pfab, D. Personality disorder as a contraindication for liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *Psychosomatics*, 1998 39(6), 501-511.
20. Ursic-Bedoya, J., Faure, S., Donnadieu-Rigole, H. et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: lessons learned and unresolved issues. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2015 21(39), 10994.
21. Surman, O. S. Psychiatric aspects of liver transplantation. *Psychosomatics*, 1994 35(3), 297-307.
22. Moayed, M. S., Ebadi, A., Khodaveisi, M., et al. Factors influencing health self-management in adherence to care and treatment among the recipients of liver transplantation. *Patient preference adherence*, 2018 12, 2425.
23. Noyan, M. A., Sertöz, Ö. Ö., Elbi, ve ark. Canlıdan organ naklinde ruhsal değerlendirme/Psychiatric assesment in living donation. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2011 12(1), 84.
24. Rothenhäusler, H. B., Ehrentraut, S., Kapfhammer, H. Pet al. Psychiatric and psychosocial outcome of orthotopic liver transplantation. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2002 71(5), 285-297.
25. Garcia, C. S., Lima, A. S., La-Rotta, E. I. G. et al. Social support for patients undergoing liver transplantation in a Public University Hospital. *Health and quality of life outcomes*, 2018 16(1), 35.
26. Messias, E., & Skotzko, C. E. Psychiatric assessment in transplantation. *Revista de saude publica*, 2000 34(4), 415-420.
27. Jowsey, S. G., & Schneekloth, T. D. Psychosocial factors in living organ donation: clinical and ethical challenges. *Transplantation Reviews*, 2008 22(3), 192-195.
28. Grover, S., & Sarkar, S. Liver transplant—psychiatric and psychosocial aspects. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 2012 2(4), 382-392.
29. Jowsey S. G., Taylor, M. L., Schneekloth T. D., et al. Psychosocial challenges in transplantation. *Journal of Psychiatric Practice**, 2001 7(6), 404-414
30. Corbett, C., Armstrong, M. J., Parker, R. Et al. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation*, 2013 96(7), 593-600.
31. Özçürümez, G., Tanrıverdi, N., & Zileli, L. Böbrek transplantasyonu ve psikiyatri. *Klinik Psikiyatri*, 2003 6(4), 225-34
32. Rogal, S. S., Landsittel, D., Surman, O., et al. Pretransplant depression, antidepressant use, and outcomes of orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2011 17(3), 251-260.
33. Kumar, B. A., & Mattoo, S. K. Organ transplant & the psychiatrist: An overview. *The Indian journal of medical research*, 2015 141(4), 408.)
34. Potts, S., & Masterton, G. Transplant psychiatry. *Psychiatry*, 2009 8(6), 228-232. Doi: 10.1016/j.mppsy.2009.03.013
35. Niazi, S. K., Schneekloth, T. D., Vasquez, A. R., et al. Impact of psychiatric comorbidities on outcomes of elderly liver transplant recipients. *Journal of psychosomatic research*, 2018 111, 27-35.
36. Chen, J., Wang, H., He, Z. Eta l. Analysis of Risk Factors for Postoperative Delirium After Liver Transplantation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2020 16, 1645.
37. Lescot, T., Karvellas, C. J., Chaudhury, P., et al. Postoperative delirium in the intensive care unit predicts worse outcomes in liver transplant recipients. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2013 27.
38. Meller, W., Welle, N., Sutley, K., et al. Depression and liver transplant survival. *Psychosomatics*, 2017 58(1), 64-68.

39. Gülen, H., & Karaca, A. Organ transplantasyonu sürecinde donör eğitimi ve hemşirelik bakımı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018 8(2), 83-88
40. Ithman, M., Malhotra, K., Bordoloi, M., et al. Treatment-Refractory Mania with Psychosis in a Post-Transplant Patient on Tacrolimus: A Case Report. *Clinical Medicine & Research*, 2018 16(1-2), 47-49.
41. Surman, O. S., Cosimi, A. B., & DiMartini, A. Psychiatric care of patients undergoing organ transplantation. *Transplantation*, 2019 87(12), 1753-1761.
42. Jin, S. G., Yan, L. N., Xiang, B. Et al. Posttraumatic stress disorder after liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2012 11(1), 28-33.
43. Sever, M., & İl, S. (2019). Kök Hücre Nakli sürecinde Aile Merkezli Onkolojik Sosyal Hizmet Uygulaması *Journal of Society & Social Work*, 2019 30(2).
44. Zhu, X, Cortes, C.R, Mathur, K, Tomasi, D, et al. Model-free functional connectivity and impulsivity correlates of alcohol dependence: a resting-state study. *Addiction biology*, 2017; 22(1), 206-217.
45. Alkol kullanım bozukluğunda tanı ve tedavi kılavuzu. Editör Cüneyt Evren. 2016. İstanbul. Yerküre tanıtım ve yayıncılık hizmetleri A.Ş. ISBN: 978-975-6125-97-7. Pp:20-21.
46. Witkiewitz, K, Wilson, A.D, Pearson, M.R, et al. Temporal stability of heavy drinking days and drinking reductions among heavy drinkers in the COMBINE study. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 2017; 41(5), 1054-1062.
47. Balcıoğlu, Y.H, Öncü, F, & Balcıoğlu, İ. Alkol kullanımı ile ilişkili psikiyatrik bozukluklarda ceza sorumluluğunun belirlenmesine yönelik uygulamalar. *Journal of Forensic Medicine*, 2017; 31, 3.
48. Karakaya, İ, Gürel, Ş.C, Ayhan, Y, ve ark. Alkol Bağımlılarında Nitrik Oksit Sentaz-1 Ekzon 1f-VNTR Gen Polimorfizmi'nin Bağımlılık ile İlişkili Klinik Özellikler, Dürtüsellik ve Eşlik Eden Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Belirtileri Üzerine Etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2019; 30(2):82-9
49. Varma, V, Webb, K, & Mirza, D.F. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2010; 16(35), 4377.
50. World Health Organization. The ICD Classification of Mental and Behavioural Disorders, Geneva, 1992
51. McCallum, S, & Masterton, G. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review of psychosocial selection criteria. *Alcohol and alcoholism*, 2006; 41(4), 358-363.
52. Lim, J, Curry, M.P, & Sundaram, V. Risk factors and outcomes associated with alcohol relapse after liver transplantation. *World journal of hepatology*, 2017; 9(17), 771
53. Pageaux, G.P, Michel, J, Coste, V, et al. Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut*, 1999; 45(3), 421-426.
54. Tandon, P, Goodman, K.J, Ma, M.M, et al. A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. *American Journal of Gastroenterology*, 2009; 104(7), 1700-1706.
55. Koca, Y.B, Aslan, Y, Yüksel, O, ve ark. İşyerleri ve alkollü mekânlar için tasarlanmış alkolmetre cihazı. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Uluslararası Mühendislik Teknolojileri ve Uygulamalı Bilimler Dergisi*, 2018; 1(1), 11-14.
56. Keten, A, Kanburoğlu, Ç, Tümer, A.R, ve ark. Adli Bilimlerde Alkol Alımının Belirlenmesinde Kullanılan Belirteçler. *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences*, 2011; 8(1), 37-45.
57. Choe, Y.M, Lee, B.C, Choi, I.G, et al. Combination of the CAGE and serum gamma-glutamyl transferase: an effective screening tool for alcohol use disorder and alcohol dependence. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2019; 15, 1507.
58. Maner, B.S, & Moosavi, L. (2019). Mean Corpuscular Volume (MCV). In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
59. Ducker, G.S, & Rabinowitz, J.D. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell metabolism*, 2017; 25(1), 27-42.
60. Cravo, M.L, Gloria, L.M, Selhub, J, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B (-1) 2, and vitamin B-6 status. *The American journal of clinical nutrition*, 1996; 63(2), 220-224.
61. Gürler, M, & Altuntas, A. Postmortem biyokimya/Postmortem biochemistry, 2014; *Dicle Tıp Dergisi*, 41(4), 773.
62. Hock, B, Schwarz, M, Domke, I, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), γ -glutamyl-transferase (γ -GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction*, 2005; 100(10), 1477-1486.
63. Reynaud, M, Schellenberg, F, Loiseux-Meunier, M.N, et al. Objective Diagnosis of Alcohol Abuse: Compared Values of Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT), γ -Glutamyl Transferase (GGT), and Mean Corpuscular Volume (MCV). *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2000; 24(9), 1414-1419.
64. Niemelä, O. Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. *International journal of environmental research and public health*, 2016; 13(2), 166.
65. Sarvan, M, Ketin, S, Maksimović, R, & Biočanin, R. Early detection of potential chronic alcoholism by determining the level of IgA, MCV and Transferrin. *Acta Medica Medianae*, 2020; 59(1).
66. Perney, P, Bismuth, M, Sigaud, H, et al. Are preoperative patterns of alcohol consumption predictive of relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease?. *Transplant international*, 2005; 18(11), 1292-1297.
67. Mackie, J, Groves, K, Hoyle, A, et al. (2001) Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retro-

- spective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transplantation* 2001; 7, 418-427.
68. De Gottardi, A, Spahr, L, Gelez, P, et al. A simple score of predicting alcohol relapse after liver transplantation: results from 387 patients over 15years. *Archives of Internal Medicine*, 2007; 167(11),1183-1188.
 69. Telles-Correia, D, & Mega, I. Candidates for liver transplantation with alcoholic liver disease: Psychosocial aspects. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015;21(39), 11027.
 70. Lim, J, & Sundaram, V. Risk factors, scoring systems, and interventions for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clinical liver disease*, 2018; 11(5), 105.
 71. DiMartini, A, Day, N, Dew, M.A, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transplantation*, 2006; 12(5), 813-820.
 72. Geniş, B, Coşar, B, & Arıkan, Z. Alkol Bağımlılığı Olan Erişkin Hastalarda Hastanede Kalış Süresini Etkileyen Faktörler. *Bağımlılık Dergisi*, 2020; 21(1), 24-33.
 73. Pacek, L.R, Storr, C.L, Mojtabai, R, et al. Comorbid alcohol dependence and anxiety disorders: A national survey. *Journal of dual diagnosis*, 2013; 9(4), 271-280
 74. Buckner, J.D, Schmidt, N.B, Lang, A.R, et al. Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. *Journal of psychiatric research*, 2008; 42(3), 230-239.
 75. Gorka, S.M, Nelson, B.D, & Shankman, S.A. Startle response to unpredictable threat in comorbid panic disorder and alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*, 2013; 132(1-2), 216-222.
 76. Goldstein, B, Bradley, B, Ressler, K.J, et al. Associations between posttraumatic stress disorder, emotion dysregulation, and alcohol dependence symptoms among inner city females. *Journal of Clinical Psychology*, 2017; 73(3), 319-330.
 77. Stokes, P.R, Kalk, N.J, & Young, A.H. Bipolar disorder and addictions: the elephant in the room. *The British Journal of Psychiatry*, 2017; 211(3), 132-134.
 78. Kelly, M., Chick, J, Gribble, R, et al. Predictors of relapse to harmful alcohol after orthotopic liver transplantation. *Alcohol and Alcoholism*, 2006; 41(3), 278-283.
 79. Egawa, H, Nishimura, K, Teramukai, S, et al. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transplantation*, 2014; 20(3), 298-310.
 80. López-Lazcano, A.I, Gual, A, Colmenero, J, et al. Active Smoking Before Liver Transplantation in Patients with Alcohol Use Disorder: Risk Factors and Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9(9), 2710
 81. Dimartini, A, Dew, M.A, Javed, L, et al. Pretransplant psychiatric and medical comorbidity of alcoholic liver disease patients who received liver transplant. *Psychosomatics*, 2004; 45(6), 517-523
 82. Kling, C.E, Perkins, J.D, Carithers, R.L, et al. Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States. *World journal of hepatology*, 2017; 9(36), 1315.
 83. Telles-Correia, D, & Mega, I. Candidates for liver transplantation with alcoholic liver disease: Psychosocial aspects. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015; 21(39), 11027.
 84. Lombardo -Quezada, J, Colmenero, J, Lopez-Pelayo, H, et al. Prediction of Alcohol Relapse Among Liver Transplant Candidates With Less Than 6 Months of Abstinence Using the High -Risk Alcoholism Relapse Score. *Liver Transplantation*, 2019; 25(8),1142-1154.
 85. Weinrieb, R.M, Van Horn, D.H, Mclellan, A.T, et al. Alcoholism treatment after liver transplantation: lessons learned from a clinical trial that failed. *Psychosomatics*, 2001; 42(2), 110-116
 86. Ögel, K, Koç, C, Karalar, B, et al. Effectiveness of an addiction treatment program called SAMBA: A pilot study. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2011; 21(Suppl 2), 150-151
 87. Kelly, J.F, Magill, M, & Stout, R.L, “How do people recover from alcohol dependence? A systematic review of the research on mechanisms of behavior change in Alcoholics Anonymous.” *Addiction Research & Theory* 2009; 17(3), 236-259.
 88. Saatçioğlu, O, Evren, C, & Çakmak, D. Alkol kullanım bozuklukları tanıma testinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türkiye’de Psikiyatri*, 2002;4:107-113.
 89. Saunders, J.B, Aasland, O.G, Babor, T.F, et al. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, 1993; 88(6), 791-804
 90. Gibbs, L.E. (1983). Validity and reliability of the Michigan Alcoholism Screening Test: A review. *Drug and alcohol dependence*, 1983; 12(3), 279-285.
 91. Coskunol, H, Bagdiken, I, Sorias, S, ve ark. Michigan alkolizm tarama testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi*, 1995; 34, 15-18
 92. Ewing, J.A. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *Jama*, 1984; 252(14), 1905-1907.
 93. Dhalla, S, & Kopec, J.A. The CAGE questionnaire for alcohol misuse: a review of reliability and validity studies. *Clinical and Investigative Medicine*, 2007; 33-41.
 94. Arslan, S. (2018). Üniversite Öğrencilerinde Alkol Kullanım Sıklığı, Çevresel-Ailevi Risk Faktörleri ve Cinsiyet Farklılıkları (Master’s thesis, İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.
 95. Ogel, K, Evren, C, Karadağ, F, et al. Bağımlılık Profil İndeksinin (BAPİ) geliştirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2012; 23:264-273
 96. Nickels, M, Jain, A, Sharma, R, et al. Polysubstance abuse in liver transplant patients and its impact on survival outcome. *Experimental and Clinical Transplantation*, 2007; 5(2), 680.

97. Kanchana, T.P, Kaul, V, Manzarbeitia, C, et al. Liver transplantation for patients on methadone maintenance. *Liver Transplantation*, 2002; 8(9), 778-782
98. Kotwani, P, Saxena, V, Dodge, J.L, et al. History of marijuana use does not affect outcomes on the liver transplant waitlist. *Transplantation*, 2018; 102(5), 794
99. Fleming, J.N, Lai, J.C, Te, H.S, et al. Opioid and opioid substitution therapy in liver transplant candidates: A survey of center policies and practices. *Clinical transplantation*, 2017; 31(12), e13119.
100. Wakeman, S.E, Ladin, K, Brennan, T, et al. (2018). Opioid use disorder, stigma, and transplantation: a call to action. *Ann Intern Med*, 2018;169:188-189. doi:10.7326/M18-1099.
101. Izci, F, Findikli, E, Zincir, S, et al. Psychiatric evaluation of organ donor candidates in a university hospital and their anxiety, depression and quality of life levels. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2017; 30(1), 48
102. Miller, C.M, Durand, F, Heimbach, J.K, et al. The international liver transplant society guideline on living liver donation. *Transplantation*, 2016; 100(6), 1238-1243.
103. Hays, R, & Matas, A.J. Ethical review of the responsibilities of the patient advocate in living donor liver transplant. *Clinical liver disease*, 2016; 7(3), 57.
104. Gordon, E.J, Daud, A, Caicedo, J.C, et al. Informed consent and decision-making about adult-to-adult living donor liver transplantation: A systematic review of empirical research. *Transplantation*, 2011; 92(12):1285-1296.
105. Nadalin, S, Malago, M, Radtke, A, et al. Current trends in live liver donation. *Transpl Int*, 2007; 20:312-330
106. Fujita, M, Slingsby, B.T, & Akabayashi, A. Three patterns of voluntary consent in the case of adult-to-adult living related liver transplantation in Japan. *Transplantation proceedings*, 2004; 36(5), 1425-1428.
107. Jendrisak, M.D, Hong, B, Shenoy, S, et al. Altruistic living donors: evaluation for nondirected kidney or liver donation. *American Journal of Transplantation*, 2006; 6(1), 115-120.
108. Walter, M, Papachristou, C, Danzer, G, et al. Willingness to donate: an interview study before liver transplantation. *Journal of medical ethics*, 2004; 30(6), 544-550
109. Weng, L.C, Huang, H.L, Lee, W.C, et al. Psychological profiles of excluded living liver donor candidates: An observational study. *Medicine*, 2018; 97(52).
110. Potts, S, & Masterton, G. Transplant psychiatry. *Psychiatry*, 2009; 8(6), 228-232
111. Krespi, M.R, Tankurt, A, Acarlı, K, et al. Post-donation evaluation of life of donors of liver transplantation. *Cogent Psychology*, 2016;3(1),1262724
112. Wang, S.H, Lin, P.Y, Wang, J.Y, et al. Mental health status after living donor hepatectomy. *Medicine*, 2017; 96(19).
113. Rudow, D.L, Iacoviello, B.M, & Charney, D. Resilience and personality traits among living liver and kidney donors. *Progress in Transplantation*, 2014; 24(1), 82-90.
114. Bramstedt, K.A. Alcohol abstinence criteria for living liver donors and their organ recipients. Current opinion in organ transplantation, 2008; 13(2), 207-210.

BÖLÜM 68

KARACİĞER HASTALIKLARI VE FİTOTERAPİ

Ali ÖZKESKİN¹

GİRİŞ

Sindirim sistemi hastalıkları tüm iç organ hastalıklarının %10-15' ini oluşturmaktadır. Hepatobiliyer hastalıklar sindirim sistemi patolojilerinde en yüksek yeri kaplamaktadır. Avrupa ve Amerikada sindirim sistemi şikayeti ile başvuran hastaların %25' i hepatobiliyer hastalık tanısı almaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre tüm dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatobiliyer sistem hastalıklarından müzdariptir.

Karaciğer; büyüme, bağışıklık, beslenme, enerji metabolizması ve üreme dahil bütün fizyolojik süreçlerle bağlantılıdır. Safra sentezi ve salgısı, albumin, protrombin ve humoral immün yanıt elemanlarının üretimi karaciğerde yapılmaktadır (1-4).

KARACİĞER HASTALIKLARINA BİTKİSEL YAKLAŞIM

Kronik karaciğer hastalıklarının tedavisinde konvansiyonel tıp yöntemlerinin kullanılması yan etki ve maliyete karşılık etkinliğinin düşük olması nedeniyle son zamanlarda alternative veya tamamlayıcı tıp uygulamalarına ilgiyi artırmıştır. Kanıta dayalı tedavi protokolünün ye-

rine yapılan tedavilere alternatif, beraberinde yapılan tedavi ve uygulamalara tamamlayıcı tıp uygulamaları olarak isimlendirilmektedir. Avrupa ve amerikada yapılan saha çalışmalarında en çok tercih edilen tamamlayıcı tıp yöntemi olarak bitkisel ürünlerin kullanımı bariz fark yaratmıştır. Hastaların %65' inin bitkisel tedavi ürünü kullandığı gözlemlenmiştir (5,6). Tüm dünyada bitkisel tedavi ürünlerine 2004 yılında 550 milyar dolar harcanırken günümüzde bu rakamın 1 milyar doları geçtiği düşünülmektedir (7).

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı yazılı kayıtlara göre çinde milattan önce 5000 yılında Mısırdan ise millattan önce 3000 yıllarına dayanmaktadır (8). Dünya nüfusunun yaklaşık $\frac{3}{4}$ ' ü tedavi amaçlı bitkisel ürün veya geleneksel tıp yönteminden faydalanmaktadır. Bilindiği gibi konvansiyonel tedavi yöntemleri kanıta dayalı çok sayıda randomize klinik çalışma sonucu etkinliği kanıtlanarak standardize edilmektedir. Fakat geleneksel tedavi yöntemlerinde bazı bitkilerin etkinlikleri gösterilebilsede kanıt düzeyindeki yetersizlikler, standardizasyon ve toksikolojik değerlendirme eksiklikleri nedeniyle tedavi endikasyonu ile kullanımları yasal olarak sınırlıdır.

Son yıllarda bitkilerin tedavi ve hastalıklardan korunmada kullanılması dünya çapında hızla

¹ Uzm. Dr., Acıbadem Ataşehir Hastanesi, aliozkeskin@gmail.com

kaynaklanmaktadır. Çalışmalar özellikle kurkumin üzerine yoğunlaşmıştır (47). Yapılan hayvan çalışmaları kurkumin'in emiliminin zayıf olduğu ve %40-75 civarında sindirim sisteminden değişmeden atıldığını göstermektedir (48,49). İnsanda 2 gr oral zerdeçal alımı sonrası kanda eser miktarda kurkumin ölçülebilmektedir. Karabiber zerdeçalın biyoyararlanımını ve emilimini anlamlı olarak artırmaktadır (50). Kurkuminin karbon tetraklorid, galaktozamin, pentobarbital, benzen ve asetaminofene karşı karaciğeri koruyucu etkileri yapılan hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (51-55). Alkole bağlı gelişen karaciğer hasarının erken döneminde kurkumin karaciğer hasarını oksidatif stresi azaltarak ve NF-kappa B inhibisyonu sayesinde düzelttiği görülmüştür (63). Zerdeçal karaciğer koruyucu etkisini içeriğinde bulunan suda ve yağda çözünebilir antioksidan ve antiinflamatuvar etkili komponentlerinden kaynaklandığı bilinmektedir (56). Hem kurkumin hemde uçucu yağların çok güçlü anti-inflamatuvar etkisi mevcuttur (57,58). Oral alınan kurkumin akut inflamasyon üzerinde kortizol ve fenilbutazon kadar etkin olduğu görülmüştür (59). Kurkumin aynı zamanda karaciğer üzerine koloretik etkisi ile safra asit üretimini yüzde yüz oranında artırdığı, safra tuzu, kolesterol ve bilirubin safra ile atılımını artırarak safra taşı oluşumunu önlediği görülmüştür (47,60). Zerdeçalın antiviral etkisini araştıran çalışmalarda hepatit B ve C virüsü ile enfekte karaciğer hücresinde viral replikasyonu baskıladığı görülmüştür (61,62).

SONUÇ

Bitkisel tedavi ürünleri antioksidan, antiinflamatuvar, antifibrotik ve antiviral etkileri nedeniyle karaciğer hastalıklarının korunmasında ve tedavisinde yer bulmaya başlamıştır. Bitkisel tedavi ürünlerinin hastalıkların tedavi protokollerinde yer bulması için kanıt düzeyi güçlü randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavi edici etkilerinin yanında toksik veya konvansiyonel ilaçlar ile etkileşime girebileceği unutulmamalıdır. Kontrollü ve standardize ol-

maması nedeniyle günümüzde besin desteği adı altında sınıflandırılmasına neden olmaktadır.

Silimarinin amanita phalloides mantar zehirlenmesinde Avrupada intravenöz olarak başarı ile kullanılmasının yanında karaciğer rejenerasyonunu artırıcı protein sentezini artırması ve anti-inflamatuvar etkisi görülmüştür. Yeşil çayın yüksek antioksidan özelliğinin yanında bazı çalışmalarda kronik hepatit C hastalarında viral yükü azalttığı görülmüştür. Meyan kökü Japonya ve Hindistan'da intravenöz formda kronik hepatit C ve siroz hastalarında fibrozisi azalttığı ve karaciğer rejenerasyonunu artırdığı gerekçesi ile yaygın kullanılmaktadır. Zerdeçal yüksek anti-inflamatuvar etkisinin yanında koloretik etki ile safra sıvı sentezi ve atılımını artırarak safra taşı oluşumunu ve safra taşının çözünmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar umut verici olsada randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dey, Priyanka, Manas Ranjan Saha, and Arnab Sen. "Hepatotoxicity and the present herbal hepatoprotective scenario." *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)* 7.4 (2013).
2. Razavi, Homie. "Global epidemiology of viral hepatitis." *Gastroenterol Clin North Am* 49 (2020): 179-189.
3. Mueller, Sebastian, Gunda Millonig, and Helmut K. Seitz. "Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination." *World journal of gastroenterology: WJG* 15.28 (2009): 3462.
4. Lohse, Ansgar W., et al. "EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis." *J Hepatol* 63.4 (2015): 971-1004.
5. Flora KD, Rosen HR, Brenner KG. The use of neuro-pathic remedies for chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2654-5
6. Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, La Breque DR, Morgan T, Wright EC, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 2391-7.
7. Gunjan, Manish, et al. "Marketing trends & future prospects of herbal medicine in the treatment of various disease." *World Journal of Pharmaceutical Research* 4.9 (2015): 132-155.
8. Abeloff MD, et al. *Abeloff's Clinical Oncology*, 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier. 2008.

9. Scott Luper, N. D. "A review of plants used in the treatment of liver disease: part two." *Alternative Medicine Review* 4.3 (1999): 178-189.
10. Morazzoni, Paolo, and Ezio Bombardelli. "Silybum marianum (Carduus marianus)." *Fitoterapia* 66.1 (1995): 3-42.
11. Wagner, H., et al. "Zur Struktur von silychristin, einem zweiten silymarin-isomeren aus silybum marianum." *Tetrahedron letters* 12.22 (1971): 1895-1899.
12. Kvasnička, F., et al. "Analysis of the active components of silymarin." *Journal of Chromatography A* 990.1-2 (2003): 239-245.
13. Floersheim, G. L., et al. "Effects of penicillin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of Amanita phalloides." *Toxicology and applied pharmacology* 46.2 (1978): 455-462.
14. Kröncke, K. D., et al. "alpha-Amanitin uptake into hepatocytes. Identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins." *Journal of biological chemistry* 261.27 (1986): 12562-12567.
15. Vogel, Günther, et al. "Protection by silibinin against Amanita phalloides intoxication in beagles." *Toxicology and applied pharmacology* 73.3 (1984): 355-362.
16. Floersheim, G. L. "Treatment of human amatoxin mushroom poisoning." *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience* 2.1 (1987): 1-9.
17. Mourelle, M., et al. "Prevention of CCl₄-induced liver cirrhosis by silymarin." *Fundamental & clinical pharmacology* 3.3 (1989): 183-191.
18. Boigk, Gabriele, et al. "Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats." *Hepatology* 26.3 (1997): 643-649.
19. Ferenci, P et al. "Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver." *Journal of hepatology* vol. 9,1 (1989): 105-13. doi:10.1016/0168-8278(89)90083-4
20. Parés, Albert, et al. "Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial." *Journal of Hepatology* 28.4 (1998): 615-621.
21. Jacobs, Bradley P., et al. "Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis." *The American journal of medicine* 113.6 (2002): 506-515.
22. Wheeler, Derek S., and William J. Wheeler. "The medicinal chemistry of tea." *Drug development research* 61.2 (2004): 45-65.
23. Obermeier, M. T., R. E. White, and C. S. Yang. "Effects of bioflavonoids on hepatic P450 activities." *Xenobiotica* 25.6 (1995): 575-584.
24. Lee, Lan-Sook, et al. "Quantitative analysis of major constituents in green tea with different plucking periods and their antioxidant activity." *Molecules* 19.7 (2014): 9173-9186.
25. Tyler, V. E., L. R. Brady, and J. E. Robbers. "Pharmacognosy. 9th edit." *Lea and Fabiger, Philadelphia* (1988).
26. Miyagawa, Chika, et al. "Protective effect of green tea extract and tea polyphenols against the cytotoxicity of 1, 4-naphthoquinone in isolated rat hepatocytes." *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 61.11 (1997): 1901-1905.
27. Sai, K., et al. "Protective effects of green tea on hepatotoxicity, oxidative DNA damage and cell proliferation in the rat liver induced by repeated oral administration of 2-nitropropane." *Food and chemical toxicology* 36.12 (1998): 1043-1051.
28. Kushnerova, N. F., et al. "Effect of natural complexes of biologically active substances on liver regeneration in alcohol poisoning." *Voprosy meditsinskoi khimii* 41.2 (1995): 20-23.
29. Sugiyama, Kimio, et al. "Green tea suppresses D-galactosamine-induced liver injury in rats." *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 62.3 (1998): 609-611.
30. Bu-Abbas, A., et al. "Stimulation of rat hepatic UDP-glucuronosyl transferase activity following treatment with green tea." *Food and Chemical Toxicology* 33.1 (1995): 27-30.
31. Sohn, O. S., et al. "Effects of green and black tea on hepatic xenobiotic metabolizing systems in the male F344 rat." *Xenobiotica* 24.2 (1994): 119-127.
32. Khan, Sikandar G., et al. "Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: possible role in cancer chemoprevention." *Cancer Research* 52.14 (1992): 4050-4052.
33. Yamaguchi, Koushi, et al. "Inhibitory effects of (-)-epigallocatechin gallate on the life cycle of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)." *Antiviral research* 53.1 (2002): 19-34.
34. Ciesek, Sandra, et al. "The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry." *Hepatology* 54.6 (2011): 1947-1955.
35. Sinija, V. R., and Hari N. Mishra. "Green tea: Health benefits." *Journal of Nutritional & Environmental Medicine* 17.4 (2008): 232-242.
36. Suzuki, Hiroshi, et al. "Cianidanol therapy for HBe-antigen-positive chronic hepatitis: a multicentre, double-blind study." *Liver* 6.1 (1986): 35-44.
37. Kanai, Koichi, et al. "Treatment of chronic hepatitis B with recombinant leukocyte interferon and cyanidanol." *Gastroenterologia Japonica* 23.1 (1988): 44-48.
38. Seeff, Leonard B., et al. "Complementary and alternative medicine in chronic liver disease." *Hepatology* 34.3 (2001): 595-603.
39. Rossum, TGJ Van, and RA De Man. "Glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 12.3 (1998): 199-205.
40. YOSHIKAWA, MASAHIRO, et al. "Effects of glycyrrhizin on immune-mediated cytotoxicity." *Journal of gastroenterology and hepatology* 12.3 (1997): 243-248.

41. Yamamura, Yoshikazu, et al. "The pharmacokinetics of glycyrrhizin and its restorative effect on hepatic function in patients with chronic hepatitis and in chronically carbon-tetrachloride-intoxicated rats." *Biopharmaceutics & drug disposition* 18.8 (1997): 717-725.
42. Abe, Y., et al. "Effectiveness of interferon, glycyrrhizin combination therapy in patients with chronic hepatitis C." *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine* 52.7 (1994): 1817-1822.
43. Huntley, Alyson L., Joanna Thompson Coon, and Edzard Ernst. "Complementary and alternative medicine for labor pain: a systematic review." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191.1 (2004): 36-44.
44. Arase, Yasuji, et al. "The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients." *Cancer* 79.8 (1997): 1494-1500.
45. Dhiman, Radha K., and Yogesh K. Chawla. "Herbal medicines for liver diseases." *Digestive diseases and sciences* 50.10 (2005): 1807-1812.
46. Leung A. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics*. John Wiley & Sons, New York, NY, 1980:313- 314.
47. Ammon, H. P. T., and M. L. Anazodo. "1992. Curcumin: A potent inhibitor of leukotriene B₄ formation in rat peritoneal polymorphonuclear neutrophils (PMNL). *Planta Medica*. 58: 226. Ammon, HPT, Safayhi, H., Mack, T. and Sabieraj, J. 1993. Mechanism of." *Medica* 57 (1991): 1-7.
48. Wahlström, Bo, and G. Blennow. "A study on the fate of curcumin in the rat." *Acta pharmacologica et toxicologica* 43.2 (1978): 86-92.
49. Ravindranath, Vijayalakshmi, and Nanjundiah Chandrasekhara. "Absorption and tissue distribution of curcumin in rats." *Toxicology* 16.3 (1980): 259-265.
50. Shoba, Guido, et al. "Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers." *Planta medica* 64 (1998): 353-356.
51. Xiang, Z. X., et al. "Protective effects of an ethanolic extract and essential oil of *Curcuma kwangsinensis* S. against experimental liver lesions in mice." *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica* 14.5 (1989): 303.
52. Deshpande, U. R., et al. "Protective effect of turmeric (*Curcuma longa* L.) extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats." *Indian journal of experimental biology* 36.6 (1998): 573.
53. Kiso, Yoshinobu, et al. "Antihepatotoxic principles of *Curcuma longa* rhizomes." *Planta medica* 49.11 (1983): 185-187.
54. Piper, John T., et al. "Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver." *The international journal of biochemistry & cell biology* 30.4 (1998): 445-456.
55. Donatus, Imono Argo, and Nico PE Vermeulen. "Cytotoxic and cytoprotective activities of curcumin: effects on paracetamol-induced cytotoxicity, lipid peroxidation and glutathione depletion in rat hepatocytes." *Biochemical pharmacology* 39.12 (1990): 1869-1875.
56. Chou, J. W., and H. C. Wei. "Chun-Kuo." *Preliminary study on the anti-oxidative components of some species grown in Taiwan. Nung Yeh Hua Hsueh Hui Chih* 21 (1983): 97-103.
57. Chandra, Dinesh, and S. S. Gupta. "Anti-inflammatory and anti-arthritis activity of volatile oil of *Curcuma longa* (Haldi)." *The Indian journal of medical research* 60.1 (1972): 138.
58. Mukhopadhyay, A., et al. "Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats." *Agents and actions* 12.4 (1982): 508-515.
59. Ramprasad, C. "Curcuma longa and bile secretion-Quantitative changes in the bile constituents induced by sodium curcumin." *J. Sci. Industr. Res.* 16 (1957): 108-110.
60. Zorofchian Moghadamtousi, Soheil, et al. "A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin." *BioMed research international* 2014 (2014).
61. Rechtman, Maya Moulé, et al. "Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α ." *FEBS letters* 584.11 (2010): 2485-2490.
62. Kim, KyeongJin, et al. "Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway." *FEBS letters* 584.4 (2010): 707-712.
63. D. Thong-Ngam, S. Samuhasaneeto, O. Kulaputana, D. Suyasanont, and N. Klaikeaw, "Curcumin decreased oxidative stress, inhibited nf- κ b activation, and improved liver pathology in ethanol-induced liver injury in rats," *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2009, Article ID 981963, 8 pages, 2009.

BÖLÜM 69

KARACİĞER HASTALIKLARINDA OZON TERAPİSİ

Hatice HAMARAT¹
Ali TÜREYEN²

GİRİŞ

Son yıllarda tamamlayıcı tıp tedavileri hem hastalar tarafından hem de tıp alanında fazlaca dikkat çekmektedir. Bu tedavilerden biri de Ozon terapisi. Ozon, vücutta önemli tepkimelere sebep olarak antiinflamatuvar ve antioksidatif etki oluşturarak bazı hastalıkların iyileşmesi safhasında katkı sunmaktadır. Özellikle kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmünite ilişkili hastalıklar, kronik yaralar da kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Karaciğer hastalıkları da otoimmünite ve inflamasyon zeminde gelişmektedir. Bu nedenle özellikle Ülseratif Kolit, Siroz hatta Hepatit hastalarında bile Ozon tedavisi denenmiştir. Biz bu yazımızda modern tıp çerçevesinde yapılan son bilimsel araştırmalardan yararlanarak, Ozon'un karaciğer hastalıklarında kullanımından bahsettik.

Karaciğer hastalıkları ve Ozon tedavisi ile yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar daha çok hayvan çalışmalarıdır veya az sayıda hasta ile yapılmıştır. Araştırmalarda bazı karaciğer hastalıklarında Ozon tedavisinin, hastalığın iyileşmesine katkı sağlayarak faydalı olduğundan bahsedilmiştir. Ancak tedavide direk

katkı sağlamadığı veya tedavi edici olmadığının altı çizilmiştir. Özellikle daha kesin sonuçlar için daha büyük ve daha çeşitli çalışmalara ihtiyaç olduğundan bahsedilmiştir. Bu nedenle karaciğer hastalıklarının da Ozon tedavisiyle ilgili daha kuvvetli ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ozon ve Biyolojik Etkileri

Ozon, oksijenin yüksek enerjili elektrik akımı ve ultraviyole (uv) ışınlarına maruziyeti sonucu oluşan 3 atomlu bir moleküldür. Suda çözüldüğünde güçlü bir buruk aroması ve 48 mg / mol moleküler ağırlığı ile mavi bir renge sahiptir. Ozon molekülü, atomlar arası 1.25°A olan bir döngüsel yapıya sahiptir. Çözünürlüğü, 49/100 ml su (0°C'de), yani oksijen çözünürlüğünden 10 kat daha fazladır (4.89 / 100 ml su) (1). Organik moleküller ile temas ettiğinde paradoksal aktivite gösteren bir oksidandır (2).

Bakterisidal, virüsidal ve mantar öldürücü etkileri vardır. Bu nedenle, bu mikroorganizmaları etkisiz hale getirmek ve organizmanın antioksidan sistemlerini aktive etmek için kullanılır. Vücudun patojenlere karşı ilk savunma sistemi doğuştan gelen bağışıklık sistemidir. Bu

¹ Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, hklncal@hotmail.com

² Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi, alitureyen26@hotmail.com

SONUÇ

Ozon, medikal tedaviyi desteklemek amacıyla birçok hastalıkta çok uzun yıllardır kullanılmaktadır. Özellikle inflamasyon zeminin de gelişen hastalıklar da inflamasyonun azaltılmasını sağlayan sitokinler salgılanmasına aracılık etmesi, dokularda stres sonrası oluşan serbest oksijen radikallerini dokuda oksijenizasyonu artırarak antioksidatif etki oluşturarak azaltılmasına katkıda bulunması, hastalıkları tedavi etmede önemlidir. Bu özellikle rinden yola çıkarak birçok hastalık için denenmiş ve denenmeye de devam edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ozonun medikal kullanımı sırasında herhangi bir komplikasyon oluşmadığı aksine hastalıkların iyileşme sürecine katkı sağladığı belirtilmiştir. Ancak buna rağmen ozonun kullanımında düşük dozlarda başlayarak kullanılması, güvenli kullanımını artıracığı şeklinde ifade edilmiştir. Ozonun karaciğer hastalıklarında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar da sonuçlar, ozon kullanımının faydalı olduğu şeklindedir. Ancak daha yüksek kanıtlar için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu ifade edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bocci V. Ozone, A New Medical Drug. Siena: Springer; 2005. pp. 13
2. Jiang HJ, Chen N, Shen ZQ, Yin J, Qiu ZG, Miao J, Yang ZW, Shi DY, Wang HR, Wang XW, Li JW, Yang D, Jin M. Inactivation of poliovirus by ozone and the impact of ozone on the viral genome. *Biomed Environ Sci* 2019; 32:324-333.
3. Van Westerloo DJ, Giebelen IAJ, Florquin S et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *Journal of Infectious Diseases*.2005;191:2138-2148.
4. Martin-Barrasa JL, Cordovez MC, Espinosa de los Monteros y ZA et al. Rectal pretreatment with ozonized oxygen (O₃) aggravates clinic status in septic rats treated with amoxicillin/clavulanate. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.2015;33:469-475.
5. Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *International Immunopharmacology*.2004;4:327-347.
6. Vaillant JD, Fraga A, Diaz MT, Mallok A, Viebahn Hansler R et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases proinflammatory cytokines levels and oxidative stress in PG/PS induced arthritis in rats. *European Journal of Pharmacology* .2013;714:318-324.
7. Borovika LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*.2000;25:458-462.
8. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *Journal of Clinical Investigation*.2007;117:289-296.
9. Song XM, Li JG, Wang YL et al. The protective effect of the cholinergic antiinflammatory pathway against septic shock in rats. *Shock*.2008;30:468-472.
10. Silva RA, Garotti JE, Silva RS, Navarini A, Pacheco AM Jr. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. *Acta Cir Bras* 2009; 24: 124-127.
11. L. Valdenassi, M. Franzini, G. Ricevuti et al. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.2020;24:4059-4061.
12. Vaillant JD, Fraga A, Diaz MT et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases proinflammatory cytokines levels and oxidative stress in PG/PS induced arthritis in rats. *European Journal of Pharmacology*.2013;714:318-324.
13. Yu G, Bai ZM, Chen ZY, Chen H et al. The NLRP3 inflammasome is a potential target of ozone therapy aiming to ease chronic renal inflammation in chronic kidney disease. *International Immunopharmacology* .2013;43:203-209.
14. Zamora ZB, Borrego A, Lopez OY et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on TNF-alpha release and antioxidant prooxidant intracellular balance in mice during endotoxic shock. *Mediators of Inflammation*.2005;1:16-22.
15. Sagai M, Bocci V. Mechanism of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical Gas Research*.2011;1:29. doi:1186/2045-9912-1-29.
16. Aslaner A, Cakir T, Celik B et al. The protective effect of intraperitoneal medical ozone preconditioning and treatment on hepatotoxicity induced by methotrexate. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*.2015;8:13303-13309.
17. Schulz S, Rodriguez ZZ, Mutters R et al. Repetitive pneumoperitoneum with ozonized oxygen as a preventive in lethal polymicrobial sepsis in rats. *European Surgical Research* .2003;35:26-34.
18. Altman N. Ozone: Life-Threatening Pollutant or Powerful Healing Agent? *FAST, Bio-Oxidative Therapies: Oxygen, Ozone and H₂O₂*; 1990. Editorial Healing Arts Press. pp. 3-12
19. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy: State of the art. *Archives of Medical Research*. 2006;37:425-435

20. William PA, Kendall HN, Christopher FS, Jon FM, Louis IJ, Giuseppe SL, Davies JA. Free radical biology and medicine: It's a gas, man!! *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;291(3):R491-R511
21. Shoemaker JM. Ozone therapy: History, physiology, indications, results. Nottingham; 2005. Available from: http://www.fullcircleequine.com/oz_therapy.pdf
22. Rowe n R. Ozone therapy as a primary and sole treatment for acute bacteria infection: case report. *Med Gas Res* 2018; 8: 121-124.
23. Rowe n R. Ozone therapy in conjunction with oral antibiotics as a successful primary and sole treatment for chronic septic prosthetic joint: review and case report. *Med Gas Res* 2018; 3: 8: 67-71. Letter to the Editor 4061
24. Briè A, Boudaud N, Mss ihid A, Loutreul J, Bertrand I, Gantze r C. Inactivation of murine norovirus and hepatitis A virus on fresh raspberries by gaseous ozone treatment. *Food Microbiol* 2018; 70: 1-6.
25. Murray BK, Ohm ine S, Tome r DP, Jense n KJ, Johnson FB, Kirsi JJ, Robison RA , O'Neill KL. Virion disruption by ozone-mediated reactive oxygen species. *J Virol Methods* 2008; 153: 74-77.
26. Nogales CG, Ferrari PA, Kantarovich EO et al. Ozone therapy in medicine and dentistry. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2008;9:75-84.
27. Silva RA, Garotti JER , Silva RSB et al. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2009; 24:124-127.
28. Madrid Declaration on Ozone Therapy. International Meeting of Ozone Therapy Schools. AEPRMO. Madrid, España: Spanish Association of Medical Professionals in Ozone Therapy (AEPRMO); 2010
29. McCabe ED. Point of view: A case for ozone therapy. *AIDSPatient Care Magazine* 1992;6:6.
30. Rilling S, Veibahn R. *The Use of Ozone in Medicine*. New York: Haug, 1987.
31. Pryor WA, Godber SS. Noninvasive measures of oxidative stress status in humans. *Free Radical Biology & Medicine*. 1991;10:177-184. DOI: 10.1016/0891-5849(91)90073-C Ozone Dosage is the Key Factor of Its Effect in Biological Systems <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.7684353>
32. Morgan DJ, Mclean AJ. Therapeutic implication of impaired hepatic oxygen diffusion in chronic liver disease. *Hepatology* 1991; 14: 1280-2.
33. Clavo B, Pérez JL, López L, Suárez G, Lloret M, Rodríguez V, Macías D, Santana M, Morera J, Fiuza D, Robaina F, Günderoth M. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med* 2003; 9: 251-6.
34. Clavo B, Perez JL, Lopez L, Suarez G, Lloret M, Rodriguez V, Macias D, Santana M, Hernandez MA, Martin-Olive R, Robaina F. Ozone therapy for tumor oxygenation: a pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004; 1: 93-8.
35. Ajamieh HH, Menendez S, Martinez-Sanchez G, Candelario Jalil E, Giuliani AL, Fernandez OSL. Effect of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischemia reperfusion. *Liver Int* 2004; 24: 55-62.
36. Peralta C, León OS, Xaus C, Prats N, Sala Planell E, Puig-Parellada P, Gelpí E, Roselló-Catafau J. Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia reperfusion: antioxidant-pro-oxidant balance. *Free Rad Res* 1999; 31: 191-6.
37. Knoch HG, Klug W. Ozone-oxygen therapy in proctology. *Ter Arkh* 1990; 62: 93-8.
38. Zaky S, Fouad EA, Kotb HİM et al. The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study). *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 03851:1365-2125.
39. Duchateau GS, Zuidema J, Merkus FW. Bioavailability of propranolol after oral, sublingual and intranasal administration. *Pharmacokin Res* 1988; 3: 108-11.
40. Mclean AJ, Morgan DJ. Clinical pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacokinet* 1991; 1: 42-69.
41. Adalı Y, Eroğlu HA, Makav M et al. Efficacy of ozone and selenium therapy for alcoholic liver injury: An experimental model. *In vivo*. 2019;33:763-769.
42. Gul H, Uysal B, Cakir E et al. The protective effects of ozone therapy in a rat model of acetaminophen-induced liver injury. *Environ Toxicol Pharmacol* 34(1): 81-86, 2012. PMID: 22459800. DOI: 10.1016/j.etap.2012.02.006
43. Tezcan AH, Ozturk O, Ustebay S, Adalı Y and Yagmur H: The beneficial effects of ozone therapy in acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Pharmacol Rep* 70(2): 340-345, 2018. PMID: 29477043. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.11.003
44. Gultekin FA, Bakkal BH, Guven B, Tasdoven I, Bektas S, Can M and Comert M: Effects of ozone oxidative preconditioning on radiation-induced organ damage in rats. *J Radiat Res* 54(1): 36- 44, 2013. PMID: 22915786. DOI: 10.1093/jrr/rrs073
45. Gallo R. The AIDS virus. *Sci Am* 1987;256:46-74.
46. Bocci V. Ozone as a bioregulator: Pharmacology and toxicology of ozone therapy today. *J Biol Regul Homeost Agents* 1996;10:31-53.
47. Schwarz KB. Oxidative stress during viral infection: A review. *Free Radicals Biol Med* 1996;21:641-649.
48. Zaky S, MSc, MD, Kamel SE et al. Preliminary Results of Ozone Therapy as a Possible Treatment for Patients with Chronic Hepatitis C. *The journal of alternative and complementary medicine*. 2011;17:259-263.
49. Hoofnagle JH. Therapy of viral hepatitis. *Digestion* 1998;59:563-578.
50. Mawsouf M, Tanbouli T, El-Tayar W. Hepatitis C—a pilot study. In: *Ozone Handbook: Background, Prevention, Therapy*. Viebahn-Honslar Knoch, Eco. Med. 2005:1-11.

51. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, et al. Studies on the biological effect of ozone: 5. Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy. *Biotherapy* 1994;7:83–90.
52. Yamamoto M. The effects of ozone on treatment of 4 patients suffering from hepatitis C. *Bull Japan Res Assoc Med Use Ozone* 1996;3:1–2.
53. Viebahn R. *The Use of Ozone in Medicine*. 3rd revised ed. Heidelberg: Karl F. Haug Publishers, 1999:77–78.
54. Li B, Liu C, Wang L et al. The value of ozone in CT-guided Drainage of multiloculated pyogenic liver abscesses: A randomized controlled study. *Hindawi Canadian journal of gastroenterology and hepatology* .2018; rticle ID 1236974, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2018/1236974>
55. J. Thomas, S. R. Turner, R. C. Nelson, and E. K. Paulson, "Postprocedure sepsis in imaging-guided percutaneous hepatic abscess drainage: How often does it occur?" *American Journal of Roentgenology*, vol. 186, no. 5, pp. 1419–1422, 2006.
56. F.-F. Chou, S.-M. Sheen-Chen, Y.-S. Chen, and M.-C. Chen, "Single and multiple pyogenic liver abscesses: Clinical course, etiology, and results of treatment," *World Journal of Surgery*, vol. 21, no. 4, pp. 384–389, 1997.
57. S.-C. Chen, Y.-T. Lee, S.-J. Tsai et al., "Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Cancer Patients with Pyogenic Liver Abscess," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 15, no. 11, pp. 2036–2043, 2011.
58. B. Li, C. Liu, Y. Li et al., "Computed tomography-guided catheter drainage with urokinase and ozone in management of empyema," *World Journal of Radiology*, vol. 9, no. 4, pp. 212–216, 2017.
59. A. M. Elvis and J. S. Ekta, "Ozone therapy: a clinical review," *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, vol. 2, no. 1, pp. 66–70, 2011.
60. G. Gupta and B. Mansi, "Ozone therapy in periodontics," *Journal of Medicine and Life*, vol. 5, no. 1, pp. 59–67, 2012.
61. Aslaner A, Çakır T, Çelik B et al. The protective effect of intraperitoneal medical ozone preconditioning and treatment on hepatotoxicity induced by methotrexate. *Int J Clin Med* .2015;8(8):13303-13309.
62. Bleyer WA. Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treat Rev* 1977; 4: 87-101.
63. Sener G, Ekşioğlu-Demiralp E, Cetiner M, Er- can F, Yeğen BC. Beta-glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects. *Eur J Pharmacol* 2006; 542: 170-8.
64. Uz E, Oktem F, Yilmaz HR, Uzar E, Özgüner F. The activities of purine-catabolizing enzymes and the level of nitric oxide in rat kidneys subjected to methotrexate: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem* 2005; 277: 165-70.
65. Schulz S, Rodriguez ZZ, Mutters R, Menendez S, Bette M. 2003. Repetitive pneumoperitoneum with ozonized oxygen as a preventive in lethal polymicrobial sepsis in rats. *Eur Surg Res* 35:26–34.
66. Rodriguez ZZ, Guanche D, Alvarez RG et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on different hepatic biomarkers of oxidative stress in endotoxic shock in mice .*Toxicology Mechanisms and Methods*.2011;21;3,236-240.
67. Jiao XJ, Peng X. Clinical study of medical ozone therapy in chronic hepatitis B of 20 patients. *Clinical Trial.Chinese*. 2008;22(6);484-5.
68. Peralta C, Leon SO, Xaus C et al. Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: Antioxidant-prooxidant balance. *Free Radic Res*. 1999 Sep;31(3):191-6.
69. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R et al. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *American Journal of pathology*.1994: 145; 1421-1431.
70. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *American Journal of Medicine*. 1991;91;31-38

ERİŞKİN KARACİĞER HASTALIKLARINDA YOĞUN BAKIM DESTEĞİ VE MONİTÖRİZASYON

Oya FERAH¹

GİRİŞ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) ve kronik karaciğer yetmezliği (KKY) akut alevlenme tabloları, altta yatan nedene spesifik tedaviye ek olarak yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yakın takip ve destek tedaviye ihtiyaç duyabilmektedir. Her iki klinik tablo ve nedene yönelik uygulanan spesifik tedaviler ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Bu bölümde, her iki klinik tablonun yoğun bakım ünitesindeki takip, monitörizasyon ve destek tedavi gereksinimlerinden bahsedilmiştir.

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

AKY, 26 hafta öncesine kadar herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın yeni gelişen hepatosellüler disfonksiyon nedeniyle hepatik ensefalopati ve koagülopati ile karakterize, hızlı bir şekilde multiorgan yetmezliğine (MOY) ilerleyebilen klinik tablodur (1,2). Etiyolojide; asetaminofen zehirlenmesi, viral hepatitler, Wilson hastalığı, mantar zehirlenmesi, otoimmün hepatitler, ilaç kaynaklı karaciğer yetmezliği, Budd-Chiari Sendromu, iskemi, malignite, hamilelikte akut yağlı karaciğer, preeklampsi ve HELLP sendromu başlıca nedenlerdir (2,3). Bu ciddi ve hızlı ilerle-

yen tabloda erken tanı konmalı ve etiyolojiye yönelik tedavi hızlıca başlanmalıdır. YBÜ'ne yatış endikasyonları genellikle; evre 2 ve üzeri hepatik ensefalopati, hemodinamik instabilite ve böbrek yetmezliği ile birlikte seyreden metabolik asidozudur (4).

KRONİK KARACİĞER YETMEZLİĞİNDE AKUT ALEVLENME

KKY'de akut alevlenme; sirotik hastalarda, var olan karaciğer yetmezliğinin üzerine eklenen sekonder karaciğer hasarı veya MOY'a zemin hazırlayan sistemik faktörler nedeniyle ortaya çıkan akut hepatik dekompanzasyon tablosudur ve 28 günlük mortalite oranı yüksektir. Sıklıkla gastrointestinal kanama veya bakteriyel enfeksiyonlar bu tabloya neden olsa da alkolik hepatit, yeni eklenen viral hepatit, portal ven trombozu gibi karaciğerle ilişkili veya travma, cerrahi operasyon gibi karaciğerden bağımsız nedenler de olabilir (3,5). Bu hastalar genellikle yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi gerektirirler (6). Tedavide ana hedefler; akut alevlenme nedenine spesifik tedavi uygulamak, ek karaciğer hasarını engellemek, sistemik inflamatuvar yanıtı hafifletmek ve ortaya çıkan organ yetmezliklerine yönelik destek tedavisi sağlamaktır (7).

¹ Dr Öğr. Üyesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Grup Florence Nightingale Hastaneleri, ferahoya@gmail.com

toksikasyonunda karaciğer transplantasyonuna gitmeksizin tamamıyla iyileşmeye zaman kazandırdığı gösterilmiştir (105). KKY akut alevlenmede homojen olarak sağkalıma etkisi bulunmamasına rağmen tip 1 hepatorenal sendromda ve MELD>30 olan hasta grubunda sağkalıma katkısı mevcuttur (106).

YÜKSEK VOLÜMLÜ PLAZMA DEĞİŞİMİ

Yüksek volümlü plazma değişimi/plazmafe-rez, özellikle immünolojik bozukluklarda kullanılan bir tedavi olup ideal vücut ağırlığının yaklaşık %15'inin (8-12 L) taze donmuş plazma ile değişimdir ve seans süresi yaklaşık 9 saattir (107). AKY'de; hepatik ensefalopatiyi azaltır, hemodinamik iyileşme sağlar ve güvenli kullanılabilir (108-110). Serum bilirubin, amonyak, sitokin düzeylerinde ve INR'de düşüş sağlarken transplantasyondan bağımsız sağkalımı artırır (111). KKY akut alevlenmedeki etkileri üzerine literatürde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

BİYOARTİFİSİEL EKSTRAKORPOREAL KARACİĞER DESTEK SİSTEMLERİ (BA-ECLS)

BA-ECLS, karaciğerin detoksifikasyon ve sentez fonksiyonlarını yerine getirmek üzere yapay hepatositler içeren hibrid sistemlerdir. Günümüzde domuz hepatositleri veya ölümsüzleştirilmiş insan hepatositleri kullanılmaktadır. BA-ECLS sistemleri şunlardır (112);

1. İnsanda faz 2-3 çalışmasında olan sistemler (Food and Drug Administration [FDA] onayı yok)
 - Domuz hepatositleri içeren HepatAssist sistemi,
 - İnsandan derive C3A hepatoblastoma hepatositi içeren ELAD sistemi
2. İnsanda faz 1 çalışmasında olan sistemler (FDA onayı yok)
 - Modular ECLS (MELS)

- Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver (AMC-BAL)
- Bioartificial Liver Support System (BLSS)

Literatürde sadece HepatAssist ve ELAD çalışmaları mevcut olup standart medikal tedaviye göre sağkalıma herhangi bir etkileri gösterilememiştir, sağkalım dışında farklı parametrelere dair herhangi bir veri bulunmamaktadır (91).

SONUÇ

Karaciğer hastalıklarında YBÜ'de takip ve tedavi gerektiren tanı grubu genellikle AKY ve KKY akut alevlenmedir. Mortalite oranı yüksek olan bu hasta grubu, YBÜ'de yakın takip ve tedavide multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Her iki tabloda da karaciğer yetmezliğine, diğer organ yetersizlikleri eklenebilir ve kötü prognozla seyreder. Spesifik tedaviye ek olarak organ destek sistemlerini de içeren yoğun destek tedavisi gerekmektedir. Karaciğer transplantasyonu kesin tedavi yöntemidir. Asetaminofen kaynaklı AKY'de spontan iyileşme de olabilir. Spontan düzelmeye veya karaciğer transplantasyonuna kadar karaciğer destek sistemleri ile zaman kazanılarak köprüleme sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Blackmore L, Bernal W. Acute liver failure. Clin Med (Lond) 2015;15(05):468-472.
2. Rajaram P, Subramanian R. Acute Liver Failure. Semin Respir Crit Care Med 2018; 39:513-522.
3. Siddiqui MS, Stravitz RT. Intensive care unit management of patients with liver failure. Clin Liver Dis. 2014 Nov;18(4):957-78.
4. Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. Curr Opin Crit Care. 2008 Apr;14(2):179-88.
5. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. Curr Opin Crit Care. 2011;17:165-169
6. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the Critically Ill Patient with Cirrhosis: A Multidisciplinary Perspective. J Hepatol. 2016 Mar;64(3):717-35.

7. Asrani SK, Simonetto DA, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 November; 13(12): 2128–2139.
8. Escorsell A, Castellote J, Sánchez-Delgado J, et al. Management of acute liver failure. Clinical guideline from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;42(1):51–64.
9. Koeze J, Keus F, Dieperink W, et al. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol*. 2017 Feb 20;18(1):70.
10. Kerbert AJ, Engelmann C, Jalan R. Neurocritical Care Management of Hepatic Encephalopathy and Coma in Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39:523–537.
11. Schmidt L, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*. 2002 Sep;36(3):659–65.
12. Bernal W. Lactate is important in determining prognosis in acute liver failure. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):209–10.
13. Willars C. Update in intensive care medicine: acute liver failure. Initial management, supportive treatment and who to transplant. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Apr;20(2):202–9.
14. Galbois A, Das V, Carbonell N, et al. Prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit: which consequences for liver transplantation? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 455–466.
15. Feltracco P, Brezzi M, Barbieri S, et al. Intensive care unit admission of decompensated cirrhotic patients: prognostic scoring systems. *Transplant Proc* 2011; 43: 1079–1084.
16. Lindvig KP, Teisner AS, Kjeldsen J, et al. Allocation of patients with liver cirrhosis and organ failure to intensive care: Systematic review and a proposal for clinical practice. *World J Gastroenterol* 2015 August 7; 21(29): 8964–8973.
17. McPhail MJ, Shawcross DL, Abeles RD, et al. Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1353–1360.e8.
18. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(02): 715–735.
19. Kok B, Karvellas CJ. Management of Cerebral Edema in Acute Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:821–829.
20. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19(3–4):345–349.
21. Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32(4, Pt 1):734–739.
22. Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000; 31(01):30–34.
23. Drolz A, Jäger B, Wewalka M, et al. Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med* 2013;39(07):1227–1237.
24. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003;114(03):188–193.
25. Montagnese S, Schiff S, Amodio P. Quick diagnosis of hepatic encephalopathy: fact or fiction? *Hepatology* 2015;61(01): 405–406.
26. Rama Rao KV, Norenberg MD. Brain energy metabolism and mitochondrial dysfunction in acute and chronic hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2012;60(07):697–706.
27. Bosoi CR, Rose CF. Oxidative stress: a systemic factor implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28(02):175–178.
28. Rama Rao KV, Norenberg MD. Glutamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: the Trojan horse hypothesis revisited. *Neurochem Res* 2014;39(03):593–598.
29. Wright G, Shawcross D, Olde Damink SW, et al. Brain cytokine flux in acute liver failure and its relationship with intracranial hypertension. *Metab Brain Dis* 2007;22(3–4):375–388.
30. Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010;140(06):918–934.
31. Larsen FS, Wendon J. Brain edema in liver failure: basic physiologic principles and management. *Liver Transpl* 2002;8(11): 983–989.
32. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66(05):1047–1081.
33. Bernal W, Auzinger G, Sizer E, et al. Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28(02):188–200.
34. Mohsenin V. Assessment and management of cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure. *J Crit Care* 2013;28(05):783–791.
35. Grek A, Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care*. 2016 Oct;27(4):420–429.
36. Bingaman WE, Frank JJ. Malignant cerebral edema and intracranial hypertension. *Neurol Clin* 1995;13(03):479–509.
37. Cardoso FS, Marcelino P, Bagulho L, et al. Acute liver failure: an up-to-date approach. *J Crit Care* 2017;39:25–30.
38. Eefsen M, Dethloff T, Frederiksen HJ, et al. Comparison of terlipressin and noradrenalin on cerebral perfusion,

- intracranial pressure and cerebral extracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. *J Hepatol* 2007;47 (03):381–386.
39. Harry RA, Auzinger G, Wendon JA. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36:395– 402.
 40. Polson J, Lee WM. American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41(05):1179–1197.
 41. Stravitz RT, Larsen FS. Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7 Suppl):S258–64.
 42. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, et al. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2009;35(08):1390–1396.
 43. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16(04): 389–402.
 44. Weiss E, Paugam-Burtz C, Jaber S. Shock Etiologies and Fluid Management in Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:538–545.
 45. Jophilin L, Koch D. Takotsubo cardiomyopathy following acute liver failure. *Hepatology*. 2015;61(4): 1430–1431.
 46. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(05):1151–1157.
 47. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(03):177–186.
 48. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(07):1426–1437.
 49. Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 2013;17:217.
 50. O'Brien Z, Cass A, Cole L, et al; RENAL Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Clinical Trials Group. Higher versus lower continuous renal replacement therapy intensity in critically ill patients with liver dysfunction. *Blood Purif* 2018;45(1-3):36–43.
 51. Bernal W, Wong T, Wendon J. High-volume continuous veno-venous haemofiltration in hyper-acute liver failure: a pilot study. *Crit Care* 1999; 3 (Suppl 1):212.
 52. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int* 2014; 34:42–48.
 53. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013;59:482–489.
 54. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl* 2012;18:539–548.
 55. Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T, et al. Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl* 2008;14:665–671.
 56. Crager S. Critically Ill Patients with End-Stage Liver Disease. *Emerg Med Clin N Am* 37 (2019) 511–527.
 57. Meltzer J, Brentjens TE. Renal failure in patients with cirrhosis: hepatorenal syndrome and renal support strategies. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010, 23:139–144.
 58. Krag A, Bendtsen F, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59:105–110.
 59. Gonwa TA, Klintman GB, Levy M, et al. Impact of pre-transplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59:361– 365.
 60. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40:55–64.
 61. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in nontransplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47:288–295.
 62. Akriviadis E, Botla R, Shakil O, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:1637–1648.
 63. Sort P, Navasa M, Castells L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403–409.
 64. Fernandez J, Navasa M, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
 65. Krag A, Moller S, Henriksen JH, et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863–1871.
 66. Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107466.
 67. Audimoolam VK, McPhail MJ, Willars C, et al. Predicting fluid responsiveness in acute liver failure: a prospective study. *Anesth Analg* 2017;124(02):480–486.
 68. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:69–75.

69. Kirsch CM, Chui DW, Yenokida GG, et al. Case report: hepatic hydrothorax without ascites. *Am J Med Sci* 1991;302(2):103–6.
70. Chen CH, Shih CM, Chou JW, et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. *Liver Int* 2011;31(3):417–24.
71. Allison MG, Shanholtz CB, Sachdeva A. Hematological Issues in Liver Disease. *Crit Care Clin* 32 (2016) 385–396.
72. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440–5.
73. Rajwani K, Fortune BE, Brown Jr RS. Critical Care Management of Gastrointestinal Bleeding and Ascites in Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:566–577.
74. Dzik WH, Kirkley SA. Citrate toxicity during massive blood transfusion. *Transfus Med Rev* 1988;2(02):76–94.
75. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, et al. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008;106(04):1062–1069.
76. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian J Anaesth* 2014;58(05):543–551.
77. Kermode JC, Zheng Q, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood* 1999;94(01):199–207.
78. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest* 2010;137(01):209–220.
79. Tobian AA, Sokoll LJ, Tisch DJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion* 2008;48(06):1143–1150.
80. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(3):922–38.
81. Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014;20(7):1790–6.
82. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353(9147):139–42.
83. Garcia-Paga'n JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58(1):45–50.
84. Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336–1348.
85. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57(04):1651–1653.
86. Plautha M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):285–94.
87. Perumpail BJ, Li AA, Cholankeril G, et al. Optimizing the Nutritional Support of Adult Patients in the Setting of Cirrhosis. *Nutrients.* 2017 Oct 13;9(10):1114.
88. Benedum J. The early history of the artificial kidney. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38:681–8.
89. Evans TW. Review article: albumin as a drug–biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):6–11.
90. Garcia Martinez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Ann. Intensive Care* (2018) 8:109.
91. MacDonald AJ, Karvellas CJ. Emerging Role of Extracorporeal Support in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Developments. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:625–634.
92. Mitzner SO, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277–86.
93. Meijers B, Laleman W, Vermeersch P, et al. A prospective randomized open-label crossover trial of regional citrate anticoagulation vs. anticoagulation free liver dialysis by the Molecular Adsorbents Recirculating System. *Crit Care.* 2012;16(1):20.
94. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in different liver detoxification devices. *Artif. Organs* (2006) 30(4):276–284.
95. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* (2007) 46(6):1853–1862.
96. Heemann U, Treichel U, Look J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36(4, Pt 1):949–958.
97. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9(03):290–297.
98. Stadlbauer V. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure (AoCLF). *Crit Care* 2006;10:1–20.
99. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006;10:R108.

100. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al; RELIEF Study Group. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57(03):1153–1162.
101. Karvellas CJ, Bagshaw SM, McDermid RC, et al. A case-control study of single-pass albumin dialysis for acetaminophen-induced acute liver failure. *Blood Purif* 2009;28(03):151–158.
102. Sponholz C, Matthes K, Rupp D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure—a prospective, randomised crossover study. *Crit Care* 2016;20:2.
103. Agarwal B, Shaw S, Shankar Hari M, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with liver disease: is circuit life different? *J Hepatol*. 2009;51(3):504-9.
104. Ryska M, Laszikova E, Pantoflicek T, et al. Fractionated plasma separation and adsorption significantly decreases intracranial pressure in acute liver failure: experimental study. *Eur. Surg. Res.* 42(4), 230–235 (2009).
105. Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, et al. Treatment of *Amanita phalloides* intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus(R)). *J Gastrointestin Liver Dis* 2012;21(2):171–6.
106. Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142(4):782–9.e3.
107. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2012;2012:7–12.
108. Larsen FS, Hansen BA, Ejlersen E, et al. Cerebral blood flow, oxygen metabolism and transcranial Doppler sonography during highvolume plasmapheresis in fulminant hepatic failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(03):261–265.
109. Larsen FS, Ejlersen E, Hansen BA, et al. Systemic vascular resistance during high-volume plasmapheresis in patients with fulminant hepatic failure: relationship with oxygen consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(09):887–892.
110. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effect of plasma exchange on serum tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and cytokine concentrations in patients with fulminant hepatitis. *Blood Purif* 2000;18(01):50–54.
111. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64(01):69–78.
112. Kandiah PA, Subramanian RM. Extracorporeal Devices. *Crit Care Clin* 35 (2019) 135–150.

BÖLÜM 71

ERİŞKİN KARACİĞER NAKLİ SONRASI YOĞUN BAKIM VE MONİTORİZASYON

Elif BİNBOĞA¹

GİRİŞ

Karaciğer nakli (KN) 1963 yılından günümüze kadar gelen süreçte son dönem karaciğer yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliğinin en etkin tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Endikasyonları arasında karaciğer tümörleri, parazitik karaciğer hastalıkları, bazı koagülasyon bozuklukları, metabolik hastalıklar ve masif karaciğer travmaları da yer almaktadır. Cerrahi teknik, postoperatif yoğun bakım, organ prezervasyonu, postoperatif immünsüpresif tedavilerdeki gelişmeler ile erken ve uzun dönem sağkalımı artar (1).

Günümüzde bir çok merkezde karaciğer transplantasyon vakaları için beklenen yoğun bakım yatış süresi 24 saatten azdır. Bununla birlikte bazı merkezlerde ameliyat sonrası hastalar yoğun bakım yatışı olmaksızın servise alınır (2). Yoğun bakım yatış süresinin azaltılması anestezi sonrası derlenmeden weanine kadar proaktif bir yaklaşım gerektirir. Ayrıca önemli sayıda hasta önceden var olan koşullar, olumsuz intraoperatif olaylar veya nakil sonrası komplikasyonlar nedeni ile postoperative dönemde yoğun bakıma ihtiyaç duymaktadır.

Karaciğer nakli sıklığının giderek artması sonucu olarak nakil hastalarının postoperatif erken

dönem yoğun bakım yönetimleri de hızlı bir şekilde gelişme göstermiştir. Olguların yoğun bakım yönetiminde; akut kardiyorespiratuvar stabilizasyon, ağır koagülopatinin regülasyonu, erken weaning, uygun sıvı-elektrolit tedavisi, renal sistemin korunması, greft rejeksiyonun önlenmesi ve enfeksiyon profilaksisi/tedavisi büyük önem taşır. Erken postoperatif dönem kritik bir süreç olduğundan yakın monitörizasyon, kardiyorespiratuvar fonksiyonların stabilizasyonu, greft fonksiyonunun sık değerlendirilmesi, komplikasyonların erken tanınması ve ekstrahepatik organ yetersizliklerinin hızlı tedavisi mortalite/morbiditenin azaltılabilmesi için zorunludur. Postoperatif yoğun bakım için deneyimli personel ve ileri teknoloji mekanik desteğe gereksinim vardır. Yapılan çok merkezli kontrollü klinik çalışmalarla postoperatif bakım yönetiminin multidisipliner bir yaklaşımla yapılması gerektiği bütün nakil merkezleri tarafından kabul görmektedir.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE HASTA KABULU

Hastaların değerlendirilmesi ameliyathanede başlar. Cerrahi sırasında gelişen klinik durumlar açısından (kanama, hemodinamik ve pulmoner

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Doktor Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.elifgur@hotmail.com

kasyonunun göstergesidir. Ultrason ve / veya abdominal BT taramaları duktal genişleme veya safra koleksiyonunu gösterebilir. Kaçak, spontan gerileyebilir veya tedavi gerektirebilir. Tedavi seçenekleri arasında endoskopik-retrograd pankreatografi ile stent uygulama, eksternal perkütan transhepatik kolanjiyografi drenajı veya cerrahi onarım yer alır.

Biliyer obstrüksiyon; iskemi, teknik sorunlar ve kısmi allogreftlerden kaynaklanan kanal boyutunun küçük olmasından kaynaklanabilir (85). Biliyer darlıklar genellikle endoskopik veya perkütan balon dilatasyonu, stentleme veya cerrahi reeksplorasyon ile tedavi edilir.

REJEKSİYON

Akut rejeksiyon, normalde ameliyattan sonra ortalama 7-14 günde ortaya çıkar. Hiperakut greft rejeksiyonu, KT'de çok nadirdir ve önceden oluşturulmuş antikorlar nedeniyle gelişir. Akut rejeksiyon genellikle T hücresi aracılığıdır ve karaciğerin safra kanallarına ve vasküler endoteliumuna zarar verir. Rejeksiyon, greft disfonksiyonu ile ilişkilidir ve greft sağkalımını olumsuz etkiler. Bilirubin ve transaminazlar her zaman artar ve T-tüpünden gelen safra ince ve daha açık renkli hale gelebilir. Tanı karaciğer biyopsisi ile konur. Tedavi, rejeksiyonun ciddiyetine ve hastanın altta yatan tanısına bağlıdır (86). Hafif rejeksiyon, hasta siklosporin kullanıyorsa, başlangıçtaki immünosüpresif dozlarda, nabız steroidlerinde, mikofenolat kullanımında ve / veya takrolimusa geçişte bir artışa yanıt verebilir. Daha şiddetli rejeksiyon, tekrarlanan steroid bolusları ve antilenfosit globulini gerektirir. Nadiren akut rejeksiyon yeniden transplantasyon gerektirir.

SONUÇ

Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar için etkili ve değerli bir tedavi yöntemidir. KN uygulanan hastaların yoğun bakım yönetimi çok yönlü bir takip ve multidisipliner yaklaşımı gerektirir. Erken postoperatif dönem çok hassas bir

süreç olduğundan yakın monitörizasyon, etkin takip ve tedavi, komplikasyonların erken tanınması mortalite/morbiditenin azaltılabilmesi için zorunludur.

KAYNAKLAR

1. Shi X, Peng Z. Biliary complications in orthotopic liver transplantation: mechanism, diagnosis and treatment. *Journal of Nanjing University* 2009;23:87-92
2. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, et al. Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation. *Liver Transpl* 2002;8:676-681.
3. Krenn CG, Hoda R, Nikolic A et al. Assessment of ventricular contractile function during orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2004;17:101.
4. Daniela K, Michael Z, Florian I et al. Influence of retrograde flushing via the caval vein on the postreperfusion syndrome in liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18: 638.
5. Arranz J, Soriano A, Garcia I, et al. Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1beta) on hemodynamic performance during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1884.
6. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al. Postreperfusion syndrome: Hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care* 1993; 8: 154.
7. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179-190.
8. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008;85:1766-72.
9. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:539-49.
10. Glauser FL. Systemic hemodynamic and cardiac function changes in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Chest* 1990;8:1210-5.
11. Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl* 2014;20:54-62.
12. Randall HB, Klintmalm GB. Postoperative intensive care unit management: Adult liver transplant recipients. In: Busttil RW, Klintmalm GK (eds). In *Transplantation of the Liver*. Elsevier Inc. 2005
13. Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(3):515-523.
14. Lee HC, Ryu HG, Jung CW. Performance measurement of intraoperative systolic arterial pressure to predict

- in-hospital mortality in adult liver transplantation. *Sci Rep* 2017;7(1):7030.
15. Prasad V, Toschi N, Canichella A, et al. Intraoperative hemodynamics predict postoperative mortality in orthotopic liver transplantation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:989–992.
 16. Rocca GD, Costa MG, Feltracco P, et al. Continuous right ven- tricular end diastolic volume and right ventricular ejection fraction during liver transplantation: a multi-center study. *Liver Transplant*. 2008;14(3):327–332.
 17. David JK. Liver transplantation. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM (eds). *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Pennsylvania: Elsevier Inc, 2005.
 18. Doğruer K, Ocak İ, Kocak B. et al Karaciğer Transplan- tasyonunda Yoğun Bakım Yönetimi Yoğun Bakım Der- gisi 2007;7(4):417-425
 19. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liverinduced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
 20. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopul- monary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163-9.
 21. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, et al. Prospec- tive evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergo- ing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192–197.
 22. Pastor CM, Schiffer E. Therapy Insight: hepatopulmo- nary syndrome and orthotopic liver transplantation. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:614–621.
 23. Randall HB, Klintmalm GB. Postoperative intensive care management: adult liver transplant recipients. In: Busut- til BW, Klintmalm KG (eds). *Transplantation of the Liv- er*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:833-51.
 24. Golfieri R, Giampalma E, Morselli Labate AM, et al. Pulmonary complications of liver transplantation. Ra- diological appearance and statistical evaluation of risk factors in 300 cases. *Eur Radiol* 2000;10:1169-83.Özet
 25. Pirat A, Özgür S, Torgay A,et al. Risk factors for post- operative respiratory complications in adult liver trans- plant recipients. *Transplant Proc* 2003;36:218-20.
 26. Faenza S, Bernardi E, Cuppini F, et al. Intensive care complications in liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:2618-21.
 27. Saner FH, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. Intensive care unit management of liver transplant patients: a for- midable challenge for the intensivist. *Transplant Proc* 2008;40:3206-8.
 28. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Med*. 2014, 12, 145.
 29. Rossi AP, Vella JP. Acute Kidney Disease After Liver and Heart Transplantation. *Transplantation* 2016, 100, 506–514.
 30. ong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working Party pro- posal for a revised classification system of renal dysfunc- tion in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.
 31. Francoz C, Glotz D, Moreau R, et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52: 605–613.
 32. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Inju- ry Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31
 33. Meltzer J, Brentjens TE. Renal failure in patients with cirrhosis: hepatorenal syndrome and renal support strategies. *Curr Opin Anaesthesiol* 201;23:139-44
 34. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognos- is. *J Hepatol* 2012;56:810–818.
 35. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End- stage re- nal disease (ESRD) after orthotopic liver transplanta- tion (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treat- ment. *Transplantation* 2001;72:1934–1939.
 36. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
 37. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651–2659.
 38. Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syn- drome. *Lancet*, 2003. 362(9398): p. 1819-27.
 39. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidiscipli- nary perspective. *J Hepatol*. 2016;64:717-35.
 40. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and manage- ment of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the Internation- al Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62:968-74.
 41. Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A ran- domized controlled study. *Hepatology*. 216;63:9833-92.
 42. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology*. 2016;150:1579-89e2.
 43. Nadim MK, Annanthapanyasut W, Matsuoka L, et al. In- traoperative hemodialysis during liver transplantation: a decade of experience. *Liver Transpl*. 2014;20:756-64.
 44. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis. *Transplantation*. 2001;71:1424-8.
 45. Reddy MS, Kaliamoorthy I, Rajakumar A, et al. Dou- ble-blind randomized controlled trial of the routine pe- rioperative use of terlipressin in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2017;23:1007-14.
 46. Gavalda J, Vidal E, Lluberas C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:27–33.

47. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058–2070.
48. Safdar N, Said A, Lucey MR, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis* 2004;39: 517–525.
49. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96: 333–360.
50. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3–26.
51. Singh N, Wagener MM, Marino IR, et al. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 2002;73:63–67.
52. Osawa M, Ito Y, Hirai T, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2007;13:566–570.
53. Patel R, Portela D, Badley AD, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926–934.
54. Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:842–858.
55. Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S227–S233.
56. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657–1665.
57. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581–587.
58. Yehia BR, Blumberg EA. *Mycobacterium tuberculosis* infection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1129–1135.
59. Saner FH, Nadalin S, Radtke A, et al. Liver transplantation and neurological side effects. *Metabolic brain disease*. 2009; 24(1):183–7.
60. Rompianesi G, Montalti R, Cautero N, et al. Neurological complications after liver transplantation as a consequence of immunosuppression: univariate and multivariate analysis of risk factors. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2015; 28(7):864–9.
61. Bernhardt M, Pflugrad H, Goldbecker A, et al. Central nervous system complications after liver transplantation: common but mostly transient phenomena. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015; 21(2):224–32.
62. Vizzini G, Asaro M, Miraglia R, et al. Changing picture of central nervous system complications in liver transplant recipients. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011; 17(11):1279–85.
63. Alonso J, Cordoba J, Rovira A. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2014; 35(2):136–52.
64. Long LL, Li XR, Huang ZK, et al. Relationship between changes in brain MRI and (1)H-MRS, severity of chronic liver damage, and recovery after liver transplantation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2009; 234(9):1075–85
65. Ahluwalia V, Wade JB, White MB, Gilles HS, Heuman DM, Fuchs M, et al. Liver transplantation significantly improves global functioning and cerebral processing. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016; 22(10):1379–90.
66. Nandhakumar A, McCluskey SA, Srinivas C, et al. Liver transplantation: Advances and perioperative care. *Indian J Anaesth* 2012;56:326–35.
67. Akan M. Critical Care Management after Adult Liver Transplantation *J Turk Soc Intens Care* 2017;15:1–20 DOI: 10.4274/tybdd.79188
68. Clevenger B, Mallett SV. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28;20(20):6146–58. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6146.
69. Coakley M, Reddy K, Mackie I, et al. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20:548–553.
70. Schumann R. Intraoperative resource utilization in anesthesia for liver transplantation in the United States: a survey. *Anesth Analg*. 2003;97:21–28, table of contents.
71. Sabate A, Dalmau A, Koo M, et al. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:1523–1525.
72. Meybohm P, Zacharowski K, Weber CF. Point-of-care coagulation management in intensive care medicine. *Crit Care*. 2013;17:218.
73. Agarwal A, Sharma N, Vij V. Point-of-care coagulation monitoring during liver transplantation. *Trends in Anaesth and Crit Care*. 2013;3:42–48.
74. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2000;70:1347–1352.
75. Sanchez AJ, Aranda MJ. Nutrition in hepatic failure and liver transplantation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2007;72:365–370.

76. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease. *Clinical Nutrition*. 2006;25:285–294.
77. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl*. 2006;12:1310–1316.
78. Hasse JM. Nutrition in clinical practice. Gastrointestinal disorders and their connections to nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:259.
79. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl*. 2007;13:227–233.
80. Nissen N, Colquhoun S. Graft failure: etiology, recognition and treatment. In: Busuttil R, Klintmalm G, eds, editors. *Transplantation of the Liver*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 915–926.
81. Alamo JM, Gómez MA, Pareja F, et al. Morbidity and mortality in liver retransplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:2475–2477.
82. Crippin J. Pathogenesis/pathology of organ dysfunction. In: Norman DJ, Suki WN, eds, editors. *Primer on Transplantation*. Mt Laurel, NJ: American Society of Transplant Physicians; 1998. p. 321–327.
83. Bellido CB, Martínez JM, Gómez LM, et al. Indications for and survival after liver retransplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:637–640.
84. Duailibi DF, Ribeiro MAF. Biliary complications following deceased and living donor liver transplantation: A Review. *Transplant Proc*. 2010;42:517–520.
85. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg*. 2008;25:245–257.
86. Kemmer N, Neff G. Recipient-based approach to tailoring immunosuppression in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:1731–1737.

KARACİĞER HASTALIKLARI VE CERRAHİ PROSEDÜRLER, HANGİ HASTALIK HANGİ PROSEDÜR?

İmam Bakır BATI¹
Umut TÜYSÜZ²

GİRİŞ

Bu bölüm bir bakıma cerrahi bölümlerin giriş özeti şeklinde ele alındı. Aşağıda karaciğerin benign/malign hastalıkları, enfeksiyöz hastalıkları, portal hipertansiyon ve benzerleri gibi durumlarda yapılan prosedürleri, örneğin karaciğer naklini ne zaman kimlere yapıyoruz gibi genel başlıklar ve özet bilgilerle karaciğer hastalıklarının medikal ve cerrahi tedavisini özetlemeye çalışacağız. Bu hastalıkların ayrıntıları geniş olarak kitabın bölümlerinde bahsedilecektir. Ayrıca yine Akademisyen Kitabevi tarafından yayınlanan “Karaciğer Pankreas Safra Yolları Cerrahisinde Temel Konular Ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar” kitabında da değerli ve tamamlayıcı güncel bilgilerden yararlanılmıştır.

KARACİĞER SİROZU VE PORTAL HİPERTANSİYON

Karaciğer sirozu, normal karaciğer dokusunun azalarak yerini rejenerasyon nodülleri, yaygın fibroz ve nekroz dokusuyla doldurmasıdır. Portal hipertansiyon karaciğer sirozunun en sık

görülen komplikasyonlarından biridir. Portal sistemden karaciğer’e gelen kan fibrozis den dolayı bir direnç ile karşılaşır ve portal basıncın artmasına sebep olur. Portal hipertansiyon Baveno III uzlaşısı raporuna göre portal basınç gradyentinin >10mm olmasıdır. Karaciğer sirozunun en sık görülen nedenleri arasında hepatitler, alkol ve steatohepatit olmasına karşın başka birçok nedenleri vardır. Portal hipertansiyonun en az %80’ni sirozdaki kaynaklanır. Karaciğer sirozunun yukarıda belirtildiği üzere hastalık ilerleyici ve kronik bir süreç olduğundan tedavisi yoktur. Yani siroz gelişmiş bir karaciğeri tedavi ile düzeltmek mümkün değildir. Sirozun tedavisinde öncelikle etiyojiyi araştırmak gerekir. Etiyojiye hastamüdahaleler ile erken saptanan sirozun ilerlemesi yavaşlatılabilir. Alkolün bırakılması, aniviral tedaviler, kilo verme, kan şekeri regülasyonu (ki bu hastalarda gelişen metabolik sendromun etkin yönetimi zordur) ve sirozun komplikasyonları ile mücadele fayda sağlasa da son dönem karaciğer yetmezliğini etkilememektedir. Sirozun etkin tedavisi karaciğer naklidir. Prediktif değeri arttırılmış MELD-NA (Model for End Stage Liver Disease) skoru 15 ve üzeri olan veya tedaviye

¹ Uzm. Dr., Acıbadem Hastanesi, imam.bati@acibadem.com.tr

² Uzm. Dr., Hamidiye Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, umutuyusuz@gmail.com

Total Tümör Volüm kriterlerine göre total tümör volümü 115 cm³ ve AFP<400 ng/ml olan hastalara transplantasyon uygulanmış hastalarda 4 yıllık hastalıksız sağkalım 68, Milan kriterleri dışı posttransplant 4 yıllık sağkalım %74,6 olarak tespit edilmiş (36).

HCC olguları transplantasyon ile hem altta yatan karaciğer hastalığı tedavi edilmekte hem mevcut tümör ortadan kalkmaktadır. Transplantasyon kriterlerini belirlemede farklı kriterler bulunmasına rağmen endikasyon belirlemede nüks ve sağkalım gözetilerek multidisipliner değerlendirmeler sonucunda hasta bazlı karar verilmelidir.

KARACİĞER MALİGN TÜMÖRLERİ VE DOWNSTAGING

Bilindiği gibi Milan kriterlerine (MK) göre damar invazyonu olmayan 5 cm'den küçük tek tümör ya da 3 cm'den küçük olan en fazla üç tümör olması karaciğer nakline uygun olabilmek temel şart olarak kabul edilmiştir. Tümör boyutlarının bu değerlerden büyük olması hastayı downstaging tedavisine aday yapmaktadır. Bu tedavi deki amaç her ne kadar hastayı MK içinde tutmak ve dolayısıyla nakile uygun olmasını sağlamak olsa da aynı zamanda transplantasyon başarısının da yüksek olacağı hastalar hedeflenmelidir.

Downstaging tedavisinde radyofrekans ablasyon(RFA) ve trans-arteriyel kemo-embolizasyon (TAKE) gibi lokal tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır. Perkütan etanol enjeksiyonu (PEI) yerine artık çoğu merkezde RFA, mikrodalga ablasyon (MWA) gibi termal ablasyon yöntemleri tercih edilmektedir. Transarterial radyo-embolizasyon(TARE) etkili olduğu gösterilmiştir. Downstaging için hangi tedavinin seçileceği hem kanserin morfolojik özelliklerine hem de hastanın durumuna göre yapılmalıdır ve her tekniğin risk/fayda sonuçları hekim tarafından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047-1081. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.003
2. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2012;55(3):965-967. doi:10.1002/hep.25551 3.
3. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:142.
4. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol.* 2013;59(1):74-80. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.010
5. Wisplinghof H, Appleton DI. Bacterial infection of the liver. In: Weber O, Protzer U, editors. *Comperative Hepatitis*. Basel: Birkhauser Verlag; 2008.p.143-60.
6. Benedetti NJ; Desser T, Jeffrey RB. Imaging of Hepatic Infections, *Ultrasound Quarterly*, 2008;24:267Y27
7. Lardiére-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, et al. Hepatic abscess: Diagnosis and management. *J Visc Surg.* 2015;152(4):231-243. doi:10.1016/j.jvisc-surg.2015.01.013
8. Johannsen EC, Sifri CD, Madoff LC. Pyogenic liver abscesses. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(3):547-vii. doi:10.1016/s0891-5520(05)70120-3
9. Adehossi EBFK, Baladin B, Berrebi A et al. *Maladies Infectieuses et tropicales*. Vivactis Plus; 2011 çp.764-8
10. Benhamou JP, Erlinger S. *Maladies du foie et de voies biliaires*. 5eme edition Flammarion; 2007
11. Jeffrey RB Jr, Tolentino CS, Chang FC, Federle MP. CT of small pyogenic hepatic abscesses: the cluster sign. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151(3):487-489. doi:10.2214/ajr.151.3.487
12. Kuligowska E, Connors SK, Shapiro JH. Liver abscess: sonography in diagnosis and treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 1982;138(2):253-257. doi:10.2214/ajr.138.2.253
13. *Service des maladies parasitaires et service de lutte antivectorielle*. 2004
14. Biava MF, Dao A, Fortier B. Laboratory diagnosis of cystic hydatid disease. *World J Surg.* 2001;25(1):10-14. doi:10.1007/s002680020002
15. Zarzosa MP, Orduña Domingo A, Gutiérrez P, et al. Evaluation of six serological tests in diagnosis and postoperative control of pulmonary hydatid disease patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;35(4):255-262. doi:10.1016/s0732-8893(99)00079-6
16. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferreirós J, Pedrosa CS. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics.* 2000;20(3):795-817. doi:10.1148/radiographics.20.3.g00ma06795
17. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radi-*

- ology. 1981;139(2):459-463. doi:10.1148/radiology.139.2.7220891
18. Nazligul Y, Kucukazman M, Akbulut S. Role of chemotherapeutic agents in the management of cystic echinococcosis. *Int Surg*. 2015;100(1):112-114. doi:10.9738/INTSURG-D-14-00068.1
 19. Czermak BV, Unsinn KM, Gotwald T, et al. Echinococcus multilocularis revisited. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(5):1207-1212. doi:10.2214/ajr.176.5.1761207
 20. Bresson-Hadni S, Franza A, Miguet JP, et al. Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis of the liver: report of 17 cases. *Hepatology*. 1991;13(6):1061-1070.
 21. Samuelson J, Vonlichterberg F. Infectious diseases. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editors. *Pathologic basis of disease*. 5th ed. 1994. p.305-77
 22. Patel SA, Castillo DF, Hibbeln JF, Watkins JL. Magnetic resonance imaging appearance of hepatic schistosomiasis, with ultrasound and computed tomography correlation. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(1):113-116.
 23. Keiser J, Utzinger J. Chemotherapy for major food-borne trematodes: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(8):1711-1726. doi:10.1517/14656566.5.8.1711
 24. Hien TT, Truong NT, Minh NH, et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(3):388-392.
 25. SEWELL JH, WEISS K. Spontaneous rupture of hemangioma of the liver. A review of the literature and presentation of illustrative case. *Arch Surg*. 1961;83:729-733. doi:10.1001/archsurg.1961.01300170085016
 26. Wright TL, Venook AP, Millward-Sadler GH. GH M-S. Hepatic tumours. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, editors. *Wright's liver and biliary disease*, Vol 2. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders;1992. p.1079-1121.
 27. Ferraz AA, Sette MJ, Maia M, et al. Liver transplant for the treatment of giant hepatic hemangioma. *Liver Transpl*. 2004;10(11):1436-1437. doi:10.1002/lt.20250
 28. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of complications of portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(1):30-35. doi:10.1007/s11894-008-0006-y
 29. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
 30. Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(1):1-17. doi:10.1016/j.soc.2014.09.001
 31. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683-1691. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055
 32. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S75-S87. doi:10.1016/S0168-8278(12)60009-9
 33. Wang DY, Liu L, Qi XS, et al. Hepatic Re-resection Versus Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Initial Resection: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(13):5573-5578. doi:10.7314/apjcp.2015.16.13.5573
 34. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699. doi:10.1056/NEJM199603143341104
 35. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-1403. doi:10.1053/jhep.2001.24563
 36. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. 2015;62(1):158-165. doi:10.1002/hep.27787

BÖLÜM 73

BENİGN KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Kuntay KAPLAN¹
Yusuf Murat BAĞ²

GİRİŞ

Benign karaciğer tümörleri genellikle asemptomatik olup, farklı sebeplerle yapılan görüntüleme yöntemleri sonrasında saptanırlar. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve kullanımın artması, daha sık yapılan sağlık kontrolleri benign karaciğer tümörlerinin insidansında artışa sebep olmuştur. Bu kitlelerin ayırıcı tanıları, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından çok önemlidir. Özellikle karaciğerin malign tümörlerinden ve metastazlarından ayrımı çok önemlidir. Benign bir tümörün malign olarak algılanması gereksiz cerrahi işlemlere sebep olabilir veya tam tersi durumda ise tedavinin gecikmesi ve hasta için çok daha ciddi durumlar oluşmasına sebep olabilir. Tümörün radyolojik olarak tanımlanmasında, sıklıkla ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) kullanılmakta olup, genellikle yeterli olmaktadır. Fakat bazı durumlarda histopatolojik inceleme ayırıcı tanı için gerekli olabilir.

Benign karaciğer tümörleri, solid ve kistik olabilmektedir. Hepatosit, biliyer, endotelial veya diğer mezenkimal hücrelerden köken alırlar ve

genellikle asemptomatiklerdir. Fakat büyük tümörler, bası semptomları, ağrı, tromboz gibi sebepler ile semptom verebilirler. Kanama, rüptür gibi akut komplikasyonlara, hatta nadiren de olsa akut hemorajik şok tablosu ile acil cerrahi gerektirecek durumlara sebep olabilirler.

BENİGN KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Solid Tümörler

Kavernöz Hemanjiomlar

Karaciğerin en sık görülen solid tümörleridir. Vasküler endotel hücrelerin hamartamatöz proliferasyonu ile oluşan lezyonlardır ve vakaların %10' u multiple olabilir (1). Karaciğerin her segmentinde ve değişik boyutlara ulaşabilen lezyonlardır. Ebadları, küçük (<1cm) boyutlardan, dev (>25cm) boyutlara kadar değişebilir. Semptomlar genellikle tümörün boyutu ve yerleşim yeri ile ilgilidir. Tanı kesinleştiği takdirde, küçük, asemptomatik lezyonlar için tedavi gerekmez. Hemanjiomun oldukça dayanıklı bir kapsülü bulunmaktadır. Bu kapsül ile karaciğer arasındaki cerrahi plan enükleasyon için kolaylaştırıcı bir faktördür.

¹ Uzm. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, kntykaplan@hotmail.com

² Uzm. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, yusufmuratbag@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Ishak KG, Rabin L. Benign tumors of the liver. *Med Clin North Am.* 1975;59:995–1013.
2. Gemer O, Moscovici O, Ben-Horin CL, et al. Oral contraceptives and liver hemangioma: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1199–1201.
3. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1328–47; quiz 1348
4. Glinkova V, Shevah O, Boaz M, et al. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut.* 2004;53:1352–1355.
5. Ozakyol A, Kebapci M. Enhanced growth of hepatic hemangiomas in two adults after postmenopausal estrogen replacement therapy. *Tohoku J Exp Med.* 2006;210:257–261.
6. Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, et al. Cavernous hemangioma of the liver: factors affecting disease progression in general hepatology practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:354–358.
7. Sakamoto Y, Kokudo N, Watadani T, Shibahara J, Yamamoto M, Yamaue H Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. Proposal of size-based surgical indication criteria for liver hemangioma based on a nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24:417–425.
8. Miura JT, Amini A, Schmock R, et al. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB (Oxford)* 2014;16:924–928.
9. Mocchegiani F, Vincenzi P, Coletta M, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatic haemangioma with specific reference to the risk of rupture: A large retrospective cross-sectional study. *Dig Liver Dis.* 2016;48:309–314.
10. Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, Bertino G, Di Carlo I. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol.* 2014;13:327–339.
11. McFarland EG, Mayo-Smith WW, Saini S, Hahn PF, et al. Hepatic hemangiomas and malignant tumors: improved differentiation with heavily T2-weighted conventional spin-echo MR imaging. *Radiology.* 1994;193:43–47.
12. Yoon SS, Charny CK, Fong Y, et al. Diagnosis, management, and outcomes of 115 patients with hepatic hemangioma. *J Am Coll Surg.* 2003;197(3):392
13. Bajenaru N, Balaban V, Săvulescu F, Campeanu I, et al. Hepatic hemangioma -review- *J Med Life.* 2015; 8 : 4–11.
14. Monica L, Luis C, Salim S. Hepatic hemanjioma: What internists need to know *Wold J gastroenterol.* 2020 Jan 7;26 (1):11-20.
15. Herman P, Pugliese V, Machado MA, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. *World J Surg.* 2000 Mar;24(3):372-6.
16. Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, et al. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* 2003; 229 (1) 75-79
17. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver 1985; 5 (6) 1194-1200
18. Nguyen BN, Fléjou JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver : a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999; 23 (12) 1441-1454
19. Naganuma H, Ishida H, Ogawa M, et al. Focal nodular hyperplasia: our experience of 53 Japanese cases. *J Med Ultrason* (2001). 2017 Jan;44(1):79-88.
20. Masand PM. Magnetic resonance imaging features of common focal liver lesions in children. *Pediatr Radiol.* 2018 Aug;48(9):1234-1244.
21. Scardapane A, Ficco M, Sabbà C, et al. AA. Hepatic nodular regenerative lesions in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: computed tomography and magnetic resonance findings. *Radiol Med.* 2013 Feb;118(1):1-13.
22. Diana LG, José PL, Rafael S. et al. *GE Port J Gastroenterol.* 2020 Jan ; 27 (1): 37–42 •
23. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *Jama* 1979;242(7):644-8.
24. Assy N, Nasser G, Djibre A, et al. Characteristics of common solid liver lesions and recommendations for diagnostic work up. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (26) 3217-3227 •
25. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas : a systematic review including more than 1600 adenomas cases . *HPB (Oxford)* 2010; 12 (8) 509-522
26. Gore RM, Pickhardt PJ, Morteale KJ, et al. Management of Incidental Liver Lesions on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:1429.016 Nov ; 281 (2): 639–45.
27. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515e24.
28. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481e9.
29. Yang MJ, Hernandez-Gonzalo D, Thomas EM. Case of extensive hepatic adenomatosis in a renal transplant patient. *J Surg Case Rep.* 2018 Aug; 2018 (8): rjy195.
30. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481e9.

31. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007; 46 (3) 740-748.
32. Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AK, et al. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *RadioGraphics* 2011;31:1529e43.
33. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011;53:1182e91.
34. Chen YW, Jeng YM, Yeh SH, et al. P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology* 2002;36:927e35.
35. Shanbhogue AK, Prasad SR, Takahashi N, et al. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management. *Radiology* 2011;258:673e93.
36. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008;48:808e18.
37. Smerieri N, Fiorentini G, Ratti F, et al. Laparoscopic left hepatectomy for mucinous cystic neoplasm of the liver. *Surg Endosc*. 2018 Feb;32(2):1068-1069.
38. Dixon E, Sutherland FR, Mitchell P, et al. Cystadenomas of the liver: a spectrum of disease. *Can J Surg* 2001; 44 (5) 371-376.
39. Qian LJ, Zhu J, Zhuang ZG, et al. Spectrum of multilocular cystic hepatic lesions: CT and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2013 Sep-Oct;33(5):1419-33.
40. Manouras A, Markogiannakis H, Lagoudianakis E, et al. Biliary cystadenoma with mesenchymal stroma: report of a case and review of the literature. *World J. Gastroenterol*. 2006 Oct 07;12(37):6062-9.
41. Erdogan D, Busch OR, Rauws EA, et al. Obstructive jaundice due to hepatobiliary cystadenoma or cystadenocarcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2006 Sep 21;12(35):5735-8.
42. Fragulidis GP, Vezakis AI, Konstantinidis CG, et al. Diagnostic and Therapeutic Challenges of Intrahepatic Biliary Cystadenoma and Cystadenocarcinoma: A Report of 10 Cases and Review of the Literature. *Int Surg*. 2015 Jul;100(7-8):1212-9.
43. Arnaoutakis DJ, Kim Y, Pulitano C, et al. Management of biliary cystic tumors: a multi-institutional analysis of a rare liver tumor. *Ann. Surg*. 2015 Feb;261(2):361-7.
44. Banshodani M, Ishiyama K, Amano H, et al. Hepatic angiomyolipoma with minimal intratumoral fat content. *Case Rep Gastroenterol*. 2009;3:324-331.
45. Tsui WM, Colombari R, Portmann BC, et al. Hepatic angiomyolipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:34-48.
46. Prasad SR, Wang H, Rosas H, et al. Fat-containing lesions of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25:321-331.
47. Yeh CN, Chen MF, Hung CF, et al. Angiomyolipoma of the liver. *J Surg Oncol*. 2001;77:195-200.
48. Fukuda Y, Omiya H, Takami K, et al. Malignant hepatic epithelioid angiomyolipoma with recurrence in the lung 7 years after hepatectomy: a case report and literature review. *Surg Case Rep*. 2016;2:31.
49. Deng YF, Lin Q, Zhang SH, et al. Malignant angiomyolipoma in the liver: a case report with pathological and molecular analysis. *Pathol Res Pract*. 2008;204:911-918.
50. Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nobuoka T, et al. Growth of hepatic angiomyolipoma indicating malignant potential. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:1328-1330.
51. Rajaram V, Knezevich S, Bove KE, et al. DNA sequence of the translocation breakpoints in undifferentiated embryonal sarcoma arising in mesenchymal hamartoma of the liver harboring the t(11;19)(q11;q13.4) translocation. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46:508-513.
52. Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: not all nodules are created equal. *Hepatology*. 2006;44:7.
53. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology*. 1990;11:787-797.
54. Wanless IR, Godwin TA, Allen F, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. A morphometric study of nine cases with an hypothesis on the pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:367-379.

BÖLÜM 74

KARACİĞER MALİGN TÜMÖRLERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Hüseyin ALAKUŞ¹
Ümit ÖZDEMİR²

GİRİŞ

Karaciğerin malign tümörleri primer (karaciğer kaynaklı malign tümörler) ve metastastik (ekstrahepatik primer kanserin karaciğere yayılması) tümörler olarak 2 gruba ayrılabilir. Karaciğerde hepatositlerden köken alan primer kanserler hepatosellüler karsinomlar (HCC veya hepatoma) olarak bilinir iken safra kanallarından köken alan kanserler kolanjiokarsinomlar olarak adlandırılırlar. Kolanjiokarsinomlar intrahepatik, perihiler ve ekstrahepatik kolanjiokarsinomlar olarak 3 alt gruba ayrılmaktadır.

KARACİĞERİN PRİMER MALİGN TÜMÖRLERİ

Hepatosellüler Karsinoma

Hepatosellüler karsonoma (HCC) dünya çapında en yaygın beşinci kanserdir ve primer karaciğer malignitelerinin %70'inden daha fazlasını oluşturmaktadır (1). HCC karaciğerin en sık görülen primer malignitesidir (2-4).

HCC tipik olarak sirozun arka planında görülür. Ameliyat öncesi hastaların komorbidite ve ge-

nel durumu değerlendirildikten sonra karaciğer fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerekir. Karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için en yaygın olarak kullanılan sistem Child-Pugh sistemidir. Bu sınıflandırma sisteminde değerlendirilen parametreler; toplam bilirubin, albümin, protrombin zamanı, asit ve ensefalopati varlığı veya yokluğudur. Child-Pugh A sınıfı karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar genellikle hepatik rezeksiyonu iyi tolere ederler. B sınıfı hastalar ise küçük rezeksiyonları tolere edebilirken majör rezeksiyonları tolere edemezler. Child-Pugh C sınıfı karaciğer fonksiyonu olan hastalar ise anestezi ve laparomiden dolayı önemli bir risk altındadır ve sadece potansiyel ortotopik karaciğer nakli için aday olarak kabul edilirler.

HCC hastaları için çok sayıda sistemik ve lokal tedavi seçeneği mevcut olmakla birlikte kuratif amaçlı seçenekler çoğunlukla cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli, ve ablasyon tedavilerini içermektedir (5). HCC tedavisi karmaşıktır ve en iyi şekilde multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir. HCC gelişen sirozu olmayan hastalar için rezeksiyon tercih edilen tedavi yöntemi-
midir.

¹ Uzm. Dr., Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.alakus@hotmail.com

² Uzm. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, uozdemir2001@yahoo.com

seçilmiş hastalarda ileri değerlendirilmeden sonra gündeme gelmelidir. Standart tedavi olması için daha çok randomize kontrollü çalışmaya ve kanıta ihtiyaç vardır (53).

NET karaciğer metastazları için kriyoterapi, perkütan etanol enjeksiyonu ve radyofrekans ablasyon(RFA), mikrodalga ablasyon ve interstisyel lazer termoterapi gibi çok sayıda minimal invaziv ablatif tedavi metodları mevcuttur. Bunların arasında komplikasyonlarının daha az olması ve kullanımda kolaylık nedeniyle RFA en sık olarak kullanılanıdır. Rezeksiyon yapılamayan tümörlerde uygulanır ve 3 cm ve altındaki tümörlerde komplet ablasyonu sağlayabilir. 5 cm üzerindeki metastazlarda komplet ablasyonu sağlama oranı düşüktür. RFA tümörün ürettiği hormonların metabolizma üzerindeki negatif etkilerinin de gerilemesine neden olur.

Diğer Malignitelerin Metastazlarında Karaciğer Rezeksiyonu

Sarkomlar

Gastrointestinal stromal tümörlerde karaciğer metastazın gelişmesi durumunda tümörün lokalizasyonuna ve yaygınlığına göre primerin rezeke edilmesiyle beraber karaciğer rezeksiyonu planlanabilir, literatürde rezeksiyonun RFA'ya sağkalımda üstünlük sağladığı bildirilmiştir (54). GİST'ler için imatinib mesilat hedeflenmiş tedavisinin ortaya çıkışından sonra karaciğer rezeksiyonu imatinib ile gerilemeyen büyük metastazların rezeksiyonu için kullanılmaya başlanmıştır. İmatinib'e cevap vermeyen GİSTlerde rezeksiyonun faydası da sınırlıdır (55).

Meme Kanseri

Meme kanseri karaciğer metastazı olan hastalarda karaciğer rezeksiyonun sağkalımı uzattığına dair randomize kontrollü çalışmalara dayanan kanıtlar yoktur. İzole karaciğer metastazı olan seçilmiş hastalarda karaciğer rezeksiyonu multidisipliner karar ile denenebilir. Hangi hastaların rezeksiyona aday olduğu konusu yeni çalışmalarla araştırılmaya muhtaçtır (56).

Melanom

Evre IV melanomu olan hastaların %10-20'sinde karaciğer metastazları mevcuttur. Pek çok hastada ekstrahepatik metastazlar veya yaygın karaciğer metastazları nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılamaz. İzole karaciğer rezeksiyonu olan sınırlı sayıda seçilmiş hastada rezeksiyon faydalı olabilir.

Gastropankreatik Kanserler

Mide kanserinin karaciğer metastazında pek çok hasta için karaciğer rezeksiyonu yapmak hastalığın yaygınlığı nedeniyle mümkün olmaz. Literatürde az sayıda hasta ile yapılan kısıtlı çalışmalar mevcuttur. Bu sonuçlarla mide kanserinin karaciğer rezeksiyonundan fayda sağladığı açık değildir. Yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Pankreatik kanserlerin karaciğer metastazlarının rezeksiyonu hakkında literatürde az sayıda çalışma yer almaktadır. Hastaliksız ve tüm sağkalım sonuçları iyi değildir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alınarak agresif olmayan tümör biyolojisine sahip seçilmiş hastalarda rezeksiyon tartışmaya açılabilir (57).

Renal Karsinom

Renal karsinomlarda karaciğer metastazı geliştiğinde genellikle rezeksiyon ihtimali ortadan kaybolmuştur ve sağkalım düşüktür. Ancak izole rezektabl karaciğer metastazı ile presente olan az sayıda hastada rezeksiyon ile sağkalıma fayda sağlanabilir (58).

KAYNAKLAR

1. Tsilimigras DI, Bagante F, Moris D, et al. Defining the chance of cure after resection for hepatocellular carcinoma within and beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer guidelines: A multi-institutional analysis of 1,010 patients. *Surg (United States)*. 2019;166(6):967-974. doi:10.1016/j.surg.2019.08.010
2. Wilson GC, Geller DA. Evolving Surgical Options for Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2019;28(4):645-661. doi:10.1016/j.soc.2019.06.006

3. Corey KE, Kaplan LM. Obesity and liver disease. The epidemic of the twenty-first century. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):1-18. doi:10.1016/j.cld.2013.09.019
4. Chiang CJ, Yang YW, Chen J De, et al. Significant reduction in end-stage liver diseases burden through the national viral hepatitis therapy program in Taiwan. *Hepatology*. 2015;61(4):1154-1162. doi:10.1002/hep.27630
5. Akateh C, Black SM, Conteh L, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment strategies for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3704-3721. doi:10.3748/wjg.v25.i28.3704
6. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y
7. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of Hepatocellular Cancer after Resection: Patterns, Treatments, and Prognosis. *Ann Surg*. 2015;261(5):947-955. doi:10.1097/SLA.0000000000000710
8. Pawlik TM, Esnaola NF, Vauthey J-N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Similar long-term results despite geographic variations. *Liver Transplant*. 2004;10(S2):S74-S80. doi:10.1002/lt.20052
9. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2005;140(5):450-458. doi:10.1001/archsurg.140.5.450
10. Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT. *J Hepatol*. 2014;61(1):82-88. doi:10.1016/j.jhep.2014.03.012
11. Schiffman SC, Woodall CE, Kooby DA, et al. Factors associated with recurrence and survival following hepatectomy for large hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis. *J Surg Oncol*. 2010;101(2):105-110. doi:10.1002/jso.21461
12. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplant*. 2011;17(S2):S44-S57.
13. Tian X, Dai Y, Wang DQ, et al. Transarterial chemoembolization versus hepatic resection in hepatocellular carcinoma treatment: A meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4431-4440. doi:10.2147/DDDT.S86629
14. Mazzaferro V, Regalia, Enricodoci R, Andreola S, et al. Carcinomas in Patients With Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699. doi:10.1056/NEJM199603143341104
15. Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: Analysis of the German registry. *Ann Surg*. 2008;247(1):104-108. doi:10.1097/SLA.0b013e318154bf5d
16. El-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2019;28(4):587-599. doi:10.1016/j.soc.2019.06.002
17. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin*. 2014;23(2):231-246.
18. Adam R, Wicherts DA, De Haas R, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: Is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1829-1835. doi:10.1200/JCO.2008.19.9273
19. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013. *Cancer*. 2019;125(9):1489-1498.
20. Chapman MH, Webster GJM, Bannoo S, Johnson GJ, Wittmann J, Pereira SP. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: A 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(9):1051-1058. doi:10.1097/MEG.0b013e3283554bbf
21. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in Parathyroid Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26(1):151-166. doi:10.1016/j.mric.2017.08.009
22. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;50(1):158-164. doi:10.1016/j.jhep.2008.08.013
23. Schrumpf E, Boberg KM. Hepatic and extrahepatic malignancies and primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2003;52(2):165. doi:10.1136/gut.52.2.165
24. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):149. doi:10.1186/s12876-017-0696-4
25. Jeong S, Tong Y, Sha M, Gu J, Xia Q. Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: A malignancy of distinctive characteristics between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(10):17292-17300. doi:10.18632/oncotarget.14079
26. Tao LY, He XD, Xiu DR. Hepatitis B virus is associated with the clinical features and survival rate of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(6):682-687. doi:10.1016/j.clinre.2016.04.001
27. Wang Z, Sheng YY, Dong QZ, Qin LX. Hepatitis B virus and hepatitis C virus play different prognostic roles in intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):3038-3051. doi:10.3748/wjg.v22.i10.3038
28. Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: The carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol*. 2008;14(5):666-674. doi:10.3748/wjg.14.666
29. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: Thirty-one-year ex-

- perience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007;245(5):755-762. doi:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3
30. Poston G, Adam R, Vauthey JN. Downstaging or down-sizing: Time for a new staging system in advanced colorectal cancer? *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2702-2706. doi:10.1200/JCO.2006.05.8404
 31. Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, et al. A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of preoperative and post-operative variables. *Cancer.* 2001;92(9):2374-2383. doi:10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2374::AID-CN-CR1585>3.0.CO;2-L
 32. Van Den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, et al. Liver failure after partial hepatic resection: Definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008;28(6):767-780. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x
 33. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival? *Ann Surg.* 2005;241(5):776-785. doi:10.1097/01.sla.0000161981.58631.ab
 34. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg.* 2002;137(6):675-681. doi:10.1001/archsurg.137.6.675
 35. Yeh CN, Yeh T Sen, Chen TC, Jan YY, Chen MF. Gross pathological classification of peripheral cholangiocarcinoma determines the efficacy of hepatectomy. *J Gastroenterol.* 2013;48(5):647-659. doi:10.1007/s00535-012-0666-0
 36. Jonas S, Thelen A, Benckert C, et al. Extended liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A comparison of the prognostic accuracy of the fifth and sixth editions of the TNM classification. *Ann Surg.* 2009;249(2):303-309. doi:10.1097/SLA.0b013e318195e164
 37. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi REM, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates in surgery.* 2016;68(1):7-11.
 38. Bird NC, Mangnall D, Majeed AW. Biology of colorectal liver metastases: a review. *Journal of surgical oncology.* 2006;94(1):68-80.
 39. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of surgery.* 2005;241(5):715.
 40. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases: A Systematic Review and Metaanalysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2005;104(12):2658-70.
 41. Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. *The Cancer Journal.* 2010;16(2):103-10.
 42. Zalinski S, Abdalla EK, Mahvash A, Vauthey J-N. A marking technique for intraoperative localization of small liver metastases before systemic chemotherapy. *Annals of surgical oncology.* 2009;16(5):1208-11.
 43. van der Pool AE, Lalmahomed ZS, Özbay Y, de Wilt JH, Eggermont AM, Jzermans J, et al. 'Staged' liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases: differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Disease.* 2010;12(10Online):e229-e35.
 44. Hillebrand J, Wille-Jørgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer—a systematic review. *Colorectal Disease.* 2009;11(1):3-10.
 45. Feng Q, Wei Y, Zhu D, Ye L, Lin Q, Li W, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable—a meta-analysis. *PloS one.* 2014;9(8):e104348.
 46. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey J-N, Conrad C. Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival. *Annals of surgery.* 2016;263(1):146-52.
 47. Martin AN, Narayanan S, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Stukenborg GJ, et al. Clinical factors and post-operative impact of bile leak after liver resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2018;22(4):661-7.
 48. Cao HT, Phuoc V, Ismael H, Denbo JW, Passot G, Yamashita S, et al. Rate of organ space infection is reduced with the use of an air leak test during major hepatectomies. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2017;21(1):85-93.
 49. Primrose J. Surgery for colorectal liver metastases. *British journal of cancer.* 2010;102(9):1313-8.
 50. Luo L, Yu Z, Huang J, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2014;40(9):1036-48
 51. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Kim Y, Wagner D, Sasaki K, et al. Association of BRAF mutations with survival and recurrence in surgically treated patients with metastatic colorectal liver cancer. *JAMA surgery.* 2018;153(7):e180996-e.
 52. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2008;87(1):47-62.
 53. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *Journal of hepatology.* 2007;47(4):460-6.

54. Pawlik TM, Vauthey J-N, Abdalla EK, Pollock RE, Ellis LM, Curley SA. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Archives of surgery*. 2006;141(6):537-44.
55. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Annals of surgery*. 2007;245(3):347.
56. Singletary SE, Walsh G, Vauthey J-N, Curley S, Sawaya R, Weber KL, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *The oncologist*. 2003;8(3):241-51.
57. Martin RC, Klimstra DS, Brennan MF, Conlon KC. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma? *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9(1):35-40.
58. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World journal of surgery*. 2007;31(4):802-7.

BÖLÜM 75

KARACİĞER CERRAHİSİNE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Muzaffer Önder ÖNER¹

Mehmet CAKA²

GİRİŞ

Hepatik cerrahi komplikasyonlarını, intra-operatif ve postoperatif dönemde görülenler olarak incelemek mümkündür. Hepatektomiler sonrası görülen komplikasyonları, hemorajiler, infeksiyonlar, safra kaçakları, asit, plevral efüzyonu da kapsayan pulmoner komplikasyonlar, tromboflebik olaylar ve karaciğer yetmezliği ana başlıklarında sıralayabiliriz.

Karaciğerin fonksiyonel anatomisinin daha iyi anlaşılması ve gelişen teknik imkanlar nedeniyle giderek daha fazla hepatik rezeksiyonlar uygulanmaktadır. Anatomik yapısı ve hayati fonksiyonları sebebiyle karaciğer rezeksiyonları zor operasyonlardır. Bu tür komplikasyon oranı yüksek operasyonların tam teşekkülü merkezlerde, bu konuda ileri derecede eğitim almış cerrahlar tarafından yapılması da morbidite ve mortalite oranlarının azalmasında önemli rol oynamıştır.

Karaciğer cerrahisi multidisipliner çalışma sayesinde hastaların yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalışları kısalacak, mortalite ve morbidite oranları ciddi oranda azalacaktır.

Karaciğer cerrahi sonrası öncelikle kanamanın takibi ve yeterli beslenmenin sağlanması hedeflenir.

Bu bağlamda eşlik eden koagülopati, ensefalopati ve kanamaların tedavi edilmesi önem arz etmektedir.

Karaciğer cerrahisinde ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki en büyük tehlike kanamadır. Hepatektomide en önemli komplikasyon hepatik arter trombozudur. Erken postoperatif dönemde veya geç postoperatif dönemde görülebilir ve ağır hasarlar verebilirken asemptomatikte seyredebilir. Hepatik arter trombozu karaciğer parankiminde iskemi ve nekroza sebep olurken bunu karaciğer enzimlerinde yükselme, PT'de uzama ile kendini gösterir. Hepatik arter trombozu pediatrik, split ve canlı donör transplantasyonlarında daha sık görülür (1-3).

Hepatektomilerden sonra sık karşılaşılan komplikasyonlar; ateş, safra kaçağı, hemoraji, plevral efüzyonları da içeren pulmoner komplikasyonlar, subfrenik ya da intraabdominal enfeksiyonlar ve karaciğer yetmezliğidir.

Karaciğerin primer ya da sekonder malign tümörleri, hepatik rezeksiyonların en sık nedenle-

¹ Uzm. Dr., Van Eğitim ve Araştırma hastanesi, zkudrooner@gmail.com

² Uzm. Dr., Van Eğitim ve Araştırma hastanesi, w.mehmet@hotmail.com

sağlanır. Major bir hepatektomiden sonra karaciğerde metabolize olan ilaçların klirensi azaldığı için, ağrıya yönelik ilaçların seçimi ve dozajı ona göre düzenlenmelidir. Biliyer-enterik anastomoz yapılmamışsa, oral diyetle postoperatif üçüncü günde başlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Stringer MD, Marshall MM, Muiesan P, et al. Survival and out-come after hepatic artery thrombosis complicating pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 2001;36:888-91.
2. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg* 1999;229:313-21.
3. Testa G, Massimo M, Silvio N, et al. Complications and out-comes in adult living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2001;6:367-70.
4. Jin S, Fu Q, Gerile Wuyun, Tu Wuyun. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7983-91.
5. Wu M, Zhang Z. Prevention and treatment of complications after hepatectomy. *Zhonghua Wai Ke Zazhi*. 2002;40:332-5.
6. Pringle JH. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg*. 1908;48:541-9.
7. Qian NS, Liao YH, Cai SW, Raut V, Dong JH. Comprehensive application of modern technologies in precise liver resection *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12: 244-50.
8. Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Tokai H, Hidaka M, Soyama A, et al. Two-surgeon technique using saline-linked electric cautery and ultrasonic surgical aspirator in living donor hepatectomy its safety and efficacy. *Am J Surg*. 2009;197:e25-7.
9. Benzon E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392:45-54.
10. Shimada M, Matsumata T, Akazawa K, Kamakura T, Itasaka H, Sugimachi K, et al. Estimation of risk of major complications after hepatic resection. *Am J Surg*. 1994;167:399-403.
11. Bo JG, Yang XP. Precise orientation and hepatectomy in the management of biliary tract hemorrhage. *Zhonghua Yi Xue Zazhi*. 2009;89:1408-10.
12. Miura F, Asano T, Amano H, Yoshida M, Toyota N, Wada K, et al. Management of postoperative arterial hemorrhage after pancreato- biliary surgery according to the site of bleeding: re-laparotomy or interventional radiology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16:56-63.
13. Chan KM, Lee CF, Wu TJ, et al. Adverse outcomes in patients with postoperative ascites after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2012;36:392.
14. Barisione G, Rovida S, Gazzaniga GM, Fontana L. Upper abdominal surgery: does a lung function test exist to predict early severe postoperative respiratory complications? *Eur Respir J*. 1997;10:1301-8.
15. Gass GD, Olsen GN. Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality. *Chest*. 1986;89:127-35.
16. Hong SK, Hwang S, Lee SG, Lee LS, Ahn CS, Kim KH, et al. Pulmonary complications following adult liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:2979-81.
17. Tsai KY, Chen HA, Wang WY, Huang MT. Risk factors analysis of postoperative pleural effusion after liver resection. *Dig Surg*. 2019;36(6):514-21.
18. Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149:680.
19. Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, et al. Risk factors for major morbidity after liver resection for Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2013;100:122.
20. Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, et al. Incidence and management of bile leakage after partial liver resection. *Dig Surg*. 2008;25:60.
21. Cooper A, Aloia T. Surgical resection for hepatocellular carcinoma. *Transl Cancer Res*. 2013;2:450.
22. Di Bisceglie AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998;28:1161.
23. Wu CC, Ho WL, Yeh DC, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: is it unjustified in impaired liver function? *Surgery*. 1996;120:34.
24. Li GZ, Speicher PJ, Lidsky ME, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma: do contemporary morbidity and mortality rates demand a transition to ablation as first-line treatment? *J Am Coll Surg*. 2014;218:827.
25. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28:767.
26. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149: 713-24.
27. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 1995;21:240.
28. Lodge JP, Dasgupta D, Prasad KR, et al. Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg*. 2008;247: 238.

BÖLÜM 76

ERİŞKİN CANLI VERİCİLİ KARACİĞER NAKLİNDE CERRAHİ

Ender ANILIR¹

Birkan BOZKURT²

GİRİŞ

Günümüzde son dönem karaciğer yetmezliği-nin tedavisinde altın standart olarak kabul edilen karaciğer transplantasyonu, cerrahi tekniklerde-ki ve perioperatif yöntemlerdeki ilerlemeler ile giderek daha fazla yapılmaktadır. Yeterli kadvra bulma konusunda çaresiz olan dünya organ bulmada yeni yaklaşımlar geliştirmeye çalıştı ve yetişkin bir canlı vericiden başka bir yetişkine sol lob nakli ilk olarak Makuuchi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. 1993 yılında Japonya'da başarılı oldu. Bu büyük ameliyatın komplikasyonlarını azaltmak ve daha pratik hale getirmek için cerrahi tekniğin iyileştirilmesi için çaba gösterildi ve Fan ve ark. 1996 yılında medial hepatic ven ile birlikte ilk sağ lob transplantasyonunu gerçekleştirdi. İlk başarılı sağ lob transplantasyonu Wachs ve arkadaşları tarafından 1997 yılında komplikasyonları azaltmak için medial hepatic ven kullanılmadan gerçekleştirildi ve operasyonun sonuçları oldukça başarılıydı. Bu çabalar, 1997'den sonra Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da nakil sayısında hızlı bir artışla sonuçlandı (1).

Yetişkin sağ karaciğer canlı vericili karaciğer nakli (LDLT), sol lob ve sol lateral segmente göre daha karmaşık ve teknik olarak zorlu prosedürlerden biridir ve hem verici hem de alıcı operasyonlarında açıklanan çok sayıda teknik varyasyon vardır. Bu bölümde, benimsenen standart teknikler, ipuçları ve püf noktaları önemli varyasyonlarla birlikte anlatılacaktır.

DONÖR AMELİYATI

Donör Sağ Hepatektomi

Karın kesisi, ters T ya da Mercedes olarak adlandırılan insizyon, sağa dönen L insizyon ya da greft çıkarılması ve karaciğer eksplorasyonunun yeterli yapılabileceği hastalarda orta hat insizyonu olarak yapılabilir. Ayrıca bilateral subkostal insizyonun kullanıldığı ekoller de mevcuttur. Biz Mercedes ya da uygun hastalarda orta hat insizyonunu tercih ediyoruz (1). Bookwalter retraktörünün iki kavisli kaşıkları, kostal kenarlar tarafından yapılan açıklığı açmak için göğüs kafesini yanal ve öne doğru çeker. Ligamentum teres bağlanır ve bölünür ve falsiform ligament indirilir. Ameliyat öncesi yapılan karaciğere ait değerlen-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Grup Florence Nightingale Hastaneleri, dr.enderanilir@gmail.com

² Prof. Dr., Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Grup Florence Nightingale Hastaneleri, birkan.bozkurt@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Birkan Bozkurt, Murat Dayangac, Yaman Tokat. Living Donor Liver Transplantation. *Chirurgia (Bucur)*. May-Jun 2017;112(3):217-228.
2. Chung-Mau Lo, See-Ching Chan. Transplantation Of The Liver, 3th edition. Chapter 50. Adult Living Donor Right Hepatectomy and Recipient Operation. Page 667-674.
3. Fan ST, Lo CM, Liu CL. Technical refinement in adult-to-adult living donor liver transplantation using right lobe graft. *Ann Surg*. 2000;231(1):126-131.
4. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg*. 2000;135(3): 336-340.
5. Chan SC, Lo CM, Liu CL, et al. Tailoring donor hepatectomy per segment 4 venous drainage in right lobe live donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10(6):755-762.
6. Talia B. Baker and Juan Carlos Caicedo. Living-donor liver transplantation: indications, outcomes, and surgical considerations. *Blumgart's Surgery*, Chapter 117, page: 1816-1833.
7. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Safety of donor right hepatectomy without abdominal drainage: a prospective evaluation in 100 consecutive liver donors. *Liver Transpl*. 2005;11(3):314-319.
8. Chan SC, Lo CM, Liu CL, et al. Versatility and viability of hepatic venoplasty in live donor liver transplantation using the right lobe with the middle hepatic vein. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4(4):618-621.
9. Chan AC, Lo CM, Chok KS, et al. Life made easy: simplifying reconstruction for dual portal veins in adult right lobe live donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(5):547-549.
10. Vellar ID. Preliminary study of the anatomy of the venous drainage of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts and its relevance to the practice of hepatobiliary surgery. *ANZ J Surg*. 2001;71(7): 418-422.
11. Testa G, Malago M, Nadalin S, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate versus University of Wisconsin solution in living donor liver transplantation: results of a prospective study. *Liver Transpl*. 2003;9(8):822-826.
12. Fan ST, Yong BH, Lo CM, et al. Right lobe living donor liver transplantation with or without venovenous bypass. *Br J Surg*. 2003;90(1):48-56.
13. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw Jr BW. A growth factor in fine vascular anastomoses. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159(2):164-165.
14. Mori K, Nagata I, Yamagata S, et al. The introduction of microvascular surgery to hepatic artery reconstruction in living-donor liver transplantation—its surgical advantages compared with conventional procedures. *Transplantation*. 1992;54(2):263-268.
15. Wei WI, Lam LK, Ng RW, et al. Microvascular reconstruction of the hepatic artery in live donor liver transplantation: experience across a decade. *Arch Surg*. 2004;139(3):304-307.
16. Chan SC, Lo CM, Ng KK, et al. Portal inflow and pressure changes in right liver living donor liver transplantation including the middle hepatic vein. *Liver Transpl*. 2011;17(2):115-121.
17. Man K, Fan ST, Lo CM, et al. Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intragraft gene expression. *Ann Surg*. 2003;237(2):256-264.
18. Chan SC, Lo CM, Chok K, et al. Modulation of graft vascular inflow guided by flowmetry and manometry in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011;10(6):649-656.
19. Chan SC, Lo CM, Chik BH, et al. Flowmetry-based portal inflow manipulation for a small-for-size liver graft in a recipient with spontaneous splenorenal shunt. *Clin Transplant*. 2010;24(3): 410-414.
20. Chan SC, Fan ST, Chok KS, et al. Increasing the recipient benefit/ donor risk ratio by lowering the graft size requirement for living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(9):1078-1082.
21. Fan ST. Caudal shifting of hepatic vein anastomosis in right liver living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7(6):654-657.
22. Liu CL, Lo CM, Chan SC, et al. Internal hernia of the small bowel after right-lobe live donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18(2):211-213.
23. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Biliary reconstruction and complications of right lobe live donor liver transplantation. *Ann Surg*. 2002;236(5):676-683.
24. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg*. 2004;239(2):194-201.
25. Cunningham JD, Fong Y, Shriver C, et al. One hundred consecutive hepatic resections. Blood loss, transfusion, and operative technique. *Arch Surg*. 1994; 129:1050-1056.
26. Hashimoto T, Kokudo N, Orii R, et al. Intraoperative blood salvage during liver resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2007; 245:686-691.
27. Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, et al. Sling suspension of the liver in donor operation: a gradual tape-repositioning technique. *Transplantation*. 2003; 76:803-807.
28. Couinaud CM. A simplified method for controlled left hepatectomy. *Surgery*. 1985;97:358-361.
29. Takasaki K, Kobayashi S. Subsegmentectomy and small lot resection by Glisson sheath binding method. *Geka Shinryo*. 1986;28:349 (in Japanese).
30. Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, et al. Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonean sheath code transection at the hepatic hilus. *Int Surg*. 1990;75:73-77.

BÖLÜM 77

KADAVERİK KARACİĞER NAKLİNDE CERRAHİ

Ender ANILIR¹

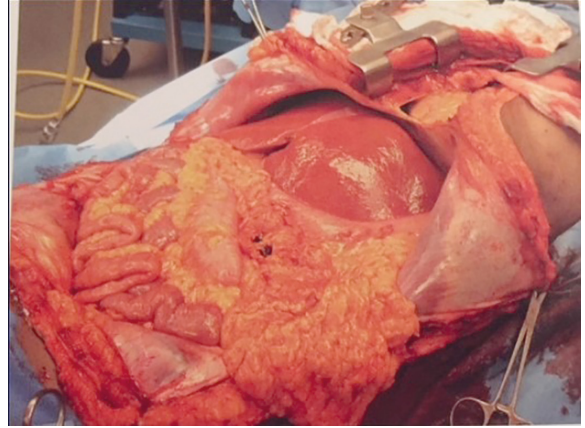
Ahmet KARAYİĞİT²

DONÖR CERRAHİSİ

Kadaverik donörden alınan tüm karaciğerin nakli ilk kez Thomas Starzl tarafından 1963 yılında tanımlanmıştır (1). Kadaverik donör ameliyatında karaciğerin dışında genellikle kalp, pankreas, böbrekler gibi başka organlarda alınır. Bu nedenle farklı bölümlerden ekipler koordine- li bir şekilde çalışmalı, bir organ alınırken diğer bir organın zarar görmemesi için en üst düzeyde dikkat gösterilmelidir (2).

Organın boyutu, vericinin vücut ağırlığı ile karşılaştırılarak tahmin edilmeli ve herhangi bir anatomik varyasyon varsa not edilmelidir. Hepsi olmasa da çoğu merkez biyopsi yaptırmayı tercih etmektedir. Karaciğer harvesting iki farklı şekilde yapılabilir. Birinci yöntem En blok insitu perfüzyon ve harvesting, ikinci yöntem karaciğer ve hil- ler yapıların adım adım mobilizasyonu ve izolasyonu (3). Akciğer ve kalp harvesti planlanıyorsa genellikle jugulumdan pubise kadar uzanan bir kesi yapılır. Sternotomi hem kalp ve akciğerlerin alınmasını sağlar hem de karaciğere erişimi kolaylaştırır (Şekil 1). Ancak akciğer ve kalp değerlendirilmeyecekse sıklıkla sternotomiye ihtiyaç kalmaz. Falsiform ligaman umbilikal ven bağlanarak karın duvarına ve diyafragma ya-

kın bir şekilde hepatik venlere kadar kesilir. Batın eksplorasyonunda karaciğerin şekil ve kenar düzeni, renk, boyut, parankimin sertlik derecesi, mikro ve makrosteatoz açısından parankim muayenesi yapılmalıdır (4). Aorta klemp koyulana kadar organların perfüzyonunun bozulmaması için hipotansiyondan kaçınılmalı, gereksiz kanamalara yol açmadan çalışılmalıdır (2).



Şekil 1. Harvesting batın eksplorasyonu ve sternotomi

Sağ medial viseral rotasyon manevrası olan Cattel-Braasch manevrası genişletilmiş Kocher manevrasını da kapsayarak hepatodudenal ligamandan başlar treitz ligmanında sonlanır (5). Bu

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Grup Florence Nightingale Hastaneleri, dr.enderanilir@gmail.com

² Uzm. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi drkarayigitahmet@gmail.com

nun back table'da gerçekleştirilmesi durumunda ortaya çıkabilecek, replace sağ hepatic arterin malrotasyonunu önlemektir.

Safra Anastomozu

Safra kanalının birden çok olmasını önlemek önemlidir çünkü fazla safra kanalı postoperatif dönemde safra tıkanıklığının önemli bir nedenidir. Verici sistik kanal, (common hepatic kanalın uzunluğunu korumasına izin verilirse) kanalı sıkıştıran ve safra tıkanıklığına ve ciddi uzun vadeli sonuçlara neden olabilecek sitoklesis gelişimini önlemek için kalan common hepatic kanala serbestçe boşaltılmalıdır. Sistik kanal common hepatic kanala boşalmazsa, eksize edilmelidir. Safra anastomozu, tek tek vey devamlı 6-0 mono-filaman emilebilir sütür, polidioksanon (PDS; Ethicon, Somerville, NJ) veya poliglikonat (Maxon; Covidien, Mansfield, MA) ile dikilir. Geçtiğimiz yıllarda UCLA grubu, başarılı sonuçlar veren safra anastomozu için bir teknik kullanmaktaydı. 1997'den beri T tüp kullanmamaktadırlar. İlk yıl bazı sızıntılar yaşamalarına rağmen; mevcut safra komplikasyon oranlarının daha önce T tüplerinde olanın yarısı kadar olduğunu belirtmişlerdir. Bunun en büyük avantajı, sfinkter spazmından kaynaklanan kanal tıkanıklığının ortadan kalkması ve T tüpü çekildiğinde oluşan sızıntının engellenmesidir. T tüp kullanılıyorsa, pürse-string sütür ile sabitlenerek safra kanalından çıkarılmaktadır. Safra kanalı boyutunda herhangi bir eşitsizlik ve düzensizlik varsa veya hem verici hem de alıcı kanalları normal veya küçükse, küçük olanı yandan kesmeyi tercih edilebilir; ebat olarak eşitse, her iki tarafı da kesilebilir (20).

KAYNAKLAR

1. Çağlıküleççi M, Azoulay D, Scatton O, Canbaz H, Aydın S. Karaciğer transplantasyon cerrahisine genel bakış. Ulusal cerrahi dergisi. Temmuz 2002. Volüm 18, sayı 4, sayfa;188-206.
2. Özden İ.(2009).Kadavra vericiden karaciğer transplantasyonu. Ali Emre (Ed), Hepatopankreatobiliyer Cerrahi(s.341-349).İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi
3. Neuhaus P.(2007). Liver transplantation. Juan Rodes(Ed). Textbook of Hepatology (pp.1965-1970). Australia: Blackwell Publishing
4. Baranski A. (2009). Surgical Technique of the Abdominal Organ Procurement. London: Springer Verlag
5. Hirshberg A, Mattox KL (2005). The crash laparotomy. In: H. Asher (ed.) The Top Knife the Art and Craft of Trauma Surgery, tfm Publishing Ltd, Castle Hill Barns, Harley, Shrewsbury Harely, 53-70
6. Cattel R, Braasch J (1960)., A technique for the exposure of the third and fourth portion of the duodenum., Surgery Gynaecological Obstetrics, 1960,11:, 379
7. Egthesad B, Hashimoto K, & Fung, J. (2017). The Liver Transplant Procedure. Schiff's Diseases of the Liver, 1107-1126.
8. Brockmann JG, Vaidya A, Reddy S, Friend PJ. Retrieval of abdominal organs for transplantation. Br J Surg 2006; 93:133-46.
9. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. Liver Transpl 2003;9:285-9.
10. Noujaim HM, Gunson B, Mayer DA ve ark. Worth continuing doing ex situ liver graft splitting? A single-center analysis.Am J Transplant 2003;3:318-23.
11. Belz er FO, Southard JH. Organ preservation and transplantation.Prog Clin Biol Res. 1986;224:291-303.
12. Briceno J, Marchal T, Padillo J, et al. Influence of marginal donors on liver preservation injury. Transplantation. 2002;74:522-526.
13. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. Transplantation. 1993;56:1403-1409.
14. Taneja C, Prescott L, Koneru B. Critical preservation injury in rat fatty liver is to hepatocytes, not sinusoidal lining cells. Transplantation. 1998;65:167-172.
15. Todo S, Nery J, Yanaga K, et al. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. JAMA. 1989;261:711-714.
16. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, et al. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. J Cardiovasc Surg (Torino). 1975;16:241-260.
17. 89. Budny TB, Spiegel HU. Hans Jurgen Bretschneider: German surgical research pioneer. J Invest Surg. 2008;21:169-170.
18. Egthesad B, Aucejo F, Fung JJ. Preservation solutions in liver transplantation: what are the options? Liver Transpl. 2006;12:196-198.
19. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, et al. Histidine-Tryptophan- Ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death. Am J Transplant. 2009;9:286-293.
20. Göran B.G. Klintmalm, Ronald W. Busuttil. Chapter 45. Recipient Hepatectomy And Grafting. Transplantation Of The Liver 3th Edition.

BÖLÜM 78

KARACİĞER NAKLİ CERRAHİ KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ

Yusuf Murat BAĞ¹
Kuntay KAPLAN²

GİRİŞ

Karaciğer nakli (KN), günümüzde çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen akut ve kronik son dönem karaciğer yetmezliği ya da hepatosellüler karsinomu olan hastaların tedavisinde başarıyla uygulanmaktadır. Hasta seçim kriterlerinde, cerrahi tekniklerde, perioperatif hasta yönetiminde, görüntüleme yöntemlerinde ve immünsupresif tedavilerde yaşanan gelişmeler sayesinde KN'ye bağlı gelişen morbidite oranları azalmış; hem hasta hem de greft sağ kalım süreleri artmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen postoperatif dönemde hastalarda minör ya da major komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar greft ve hasta sağ kalımını olumsuz etkilerler, morbiditeyi artırırlar.

Genel olarak KN sonrası komplikasyon gelişen hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik, ateş, ağrı gibi semptomlar görülür. Ayrıca hastalar asemptomatik olabilirler, immünsuprese oldukları için klinik bulgular silik olabilir. Hem erken hem de geç dönemde, komplikasyon geliştiği düşünülen hastalarda ilk değerlendirme genellikle ultrasonografi (USG) ile yapılır. USG vasküler yapıları, safra yolları-

nı, karaciğer parankimini, sıvı koleksiyonlarını göstermede başarılıdır. Vasküler komplikasyon geliştiği düşünülen hastalarda bir sonraki değerlendirme bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da konvansiyonel anjiyografi ile yapılır. Biliyer komplikasyon olduğu düşünülen hastalar ise magnetik rezonans kolanjiyopankreatikografi (MRCP), T-tüp kolanjiyografi ya da endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP) ile değerlendirilir. Görüntüleme yöntemleriyle hastanın kliniğinde ve laboratuvar değerlerinde oluşan bozulmayı açıklayacak bir patoloji tespit edilemezse, rejeksiyonu dışlamak amacıyla karaciğer biyopsisi uygulanır.

KN'nin cerrahi komplikasyonları vasküler komplikasyonlar, biliyer komplikasyonlar, postoperatif kanama, cerrahi alan enfeksiyonları (CAE), sıvı koleksiyonları, primer greft disfonksiyonu (PGD), small-for-size sendromu (SFSS), large-for-size sendromu (LFSS) olarak gruplandırılabilir.

VASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

KN sonrası grefte hepatik arter (HA) ve portal ven (PV) yoluyla gelen kan, hepatik venler yoluyla inferior vena kavaya (İVC) drene olur.

¹ Uzm. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, yusufmuratbag@hotmail.com

² Uzm. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, kntykaplan@hotmail.com

atrik nakillerde tanımlanmıştır ama erişkin nakillerde de görülebilir.

LFSS'de temel mekanizma büyük bir greftin küçük bir abdominal boşlukta sıkışmasıdır. Gref-tin intraabdominal basınç üzerindeki mekanik etkisiyle İVC obstrüksiyonu gelişir, portal akım azalır, iskemi ve nekroz gelişir (72). Ayrıca diyafram disfonksiyonu ve akciğer volümünde azalma (73), abdominal kompartman sendromu (74) gelişebilir.

LFSG ile karşılaşıldığı durumlarda greftin hacmini küçültmek için, greftin ve recipientin morfolojisine göre sağ-sol lobektomi, sağ posterior seksiyonektomi ya da sol lateral seksiyonektomi uygulanabilir (74-76). Yine intraabdominal basıncı düşürmek ve abdominal kavitede boşluk oluşturabilmek için fasya kapatmadan sadece cildi kapatmak, Bogota bag prosedürü uygulamak ya da negatif basınçlı yara terapi sistemlerini kullanmak tercih edilebilir. Büyük greftin karın içine yerleştirilmesi esnasında çeşitli materyallerle (meme implantı, pedler gibi) greft pozisyonu ayarlanarak İVC'ye yaptığı kompresyon azaltılabilir (77).

KAYNAKLAR

- Perez-Saborido B, Pacheco-Sanchez D, Barrera-Rebollo A et al. (2011) Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc* 43 (3):749-750.
- Hejazi Kenari SK, Zimmerman A, Eslami M et al. (2014) Current state of art management for vascular complications after liver transplantation. *Middle East J Dig Dis* 6 (3):121-130.
- Piardi T, Lhuair M, Bruno O et al. (2016) Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol* 8 (1):36-57.
- Itri JN, Heller MT, Tublin ME (2013) Hepatic transplantation: postoperative complications. *Abdom Imaging* 38 (6):1300-1333.
- Duffy JP, Hong JC, Farmer DG et al. (2009) Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 208 (5):896-903; discussion 903-895.
- Proposito D, Loinaz Seguro C, Garcia Garcia I et al. (2001) [Assessment of risk factors in the incidence of hepatic artery thrombosis in a consecutive series of 687 liver transplantations]. *Ann Ital Chir* 72 (2):187-205.
- Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG et al. (2001) Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 71 (6):767-772.
- Bekker J, Ploem S, de Jong KP (2009) Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 9 (4):746-757.
- Singhal A, Stokes K, Sebastian A et al. (2010) Endovascular treatment of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. *Transpl Int* 23 (3):245-256.
- Patel P, DiNorcia J (2019) The devil is in the detail: current management of perioperative surgical complications after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 24 (2):138-147.
- Saad WE, Davies MG, Saad NE et al. (2007) Catheter thrombolysis of thrombosed hepatic arteries in liver transplant recipients: predictors of success and role of thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg* 41 (1):19-26.
- Mourad MM, Liossis C, Gunson BK et al. (2014) Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 20 (6):713-723.
- Craig EV, Heller MT (2019) Complications of liver transplant. *Abdom Radiol (NY)*.
- Saad WE, Davies MG, Sahler L et al. (2005) Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: primary treatment with percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Interv Radiol* 16 (6):795-805.
- Pulitano C, Joseph D, Sandroussi C et al. (2015) Hepatic artery stenosis after liver transplantation: is endovascular treatment always necessary? *Liver Transpl* 21 (2):162-168.
- Sabri SS, Saad WE, Schmitt TM et al. (2011) Endovascular therapy for hepatic artery stenosis and thrombosis following liver transplantation. *Vasc Endovascular Surg* 45 (5):447-452.
- Sanyal R, Zarzour JG, Ganeshan DM et al. (2014) Post-operative doppler evaluation of liver transplants. *Indian J Radiol Imaging* 24 (4):360-366.
- Lastovickova J, Peregrin J (2011) Percutaneous transluminal angioplasty of hepatic artery stenosis in patients after orthotopic liver transplantation: mid-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 (6):1165-1171.
- Sannanjanja B, Seyal AR, Baheti AD et al. (2018) Tricky Findings in Liver Transplant Imaging: A Review of Pitfalls With Solutions. *Curr Probl Diagn Radiol* 47 (3):179-188.
- Bhargava P, Vaidya S, Dick AA et al. (2011) Imaging of orthotopic liver transplantation: review. *AJR Am J Roentgenol* 196 (3 Suppl):WS15-25 Quiz S35-18.
- Saad WE (2007) Management of nonocclusive hepatic artery complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol* 10 (3):221-232.

22. Sevmis S, Boyvat F, Aytekin C et al. (2006) Arterial steal syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 38 (10):3651-3655.
23. Quintini C, Hirose K, Hashimoto K et al. (2008) "Splenic artery steal syndrome" is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon. *Liver Transpl* 14 (3):374-379.
24. Li C, Kapoor B, Moon E et al. (2017) Current understanding and management of splenic steal syndrome after liver transplant: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 31 (3):188-192.
25. Xue Z, Zhang X, Li Z et al. (2019) Analysis of portal vein thrombosis after liver transplantation. *ANZ J Surg* 89 (9):1075-1079.
26. Wei BJ, Zhai RY, Wang JF et al. (2009) Percutaneous portal venoplasty and stenting for anastomotic stenosis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 15 (15):1880-1885.
27. Woo DH, Laberge JM, Gordon RL et al. (2007) Management of portal venous complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol* 10 (3):233-239.
28. Fukuda A, Sakamoto S, Sasaki K et al. (2018) Modified triangular hepatic vein reconstruction for preventing hepatic venous outflow obstruction in pediatric living donor liver transplantation using left lateral segment grafts. *Pediatr Transplant* 22 (3):e13167.
29. Darcy MD (2007) Management of venous outflow complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol* 10 (3):240-245.
30. Totsuka E, Hakamada K, Narumi S et al. (2004) Hepatic vein anastomotic stricture after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 36 (8):2252-2254.
31. Koc S, Akbulut S, Soyer V et al. (2017) Hepatic Venous Outflow Obstruction After Living-Donor Liver Transplant: Single Center Experience. *Exp Clin Transplant*.
32. Moy BT, Birk JW (2019) A Review on the Management of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Transl Hepatol* 7 (1):61-71.
33. Hampe T, Dogan A, Encke J et al. (2006) Biliary complications after liver transplantation. *Clin Transplant* 20 Suppl 17:93-96.
34. Zimmerman MA, Baker T, Goodrich NP et al. (2013) Development, management, and resolution of biliary complications after living and deceased donor liver transplantation: a report from the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study consortium. *Liver Transpl* 19 (3):259-267.
35. Daniel K, Said A (2017) Early Biliary complications after liver transplantation. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 10 (3):63-67.
36. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA et al. (2013) Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 19 (19):2841-2846.
37. Pascher A, Neuhaus P (2005) Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int* 18 (6):627-642.
38. Villa NA, Harrison ME (2015) Management of Biliary Strictures After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 11 (5):316-328.
39. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N (2008) Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 14 (6):759-769.
40. Arain MA, Attam R, Freeman ML (2013) Advances in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 19 (5):482-498.
41. Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF (2006) Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel. *Liver Transpl* 12 (5):702-704.
42. Pascher A, Neuhaus P (2006) Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13 (6):487-496.
43. Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P (2010) Biliary complications following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 55 (6):1540-1546.
44. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P et al. (2006) Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprotheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 12 (1):88-94.
45. Krok KL, Cardenas A, Thuluvath PJ (2010) Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 14 (2):359-371.
46. Ahlawat SK, Fishbien TM, Haddad NG (2008) Cystic duct remnant mucocele in a liver transplant recipient. *Pediatr Radiol* 38 (8):884-886.
47. Chaly T, Campsen J, O'Hara R et al. (2017) Mucocele mimicking a gallbladder in a transplanted liver: A case report and review of the literature. *World J Transplant* 7 (6):359-363.
48. Chatterjee S, Das D, Hudson M et al. (2011) Mucocele of the cystic duct remnant after orthotopic liver transplant: a problem revisited. *Exp Clin Transplant* 9 (3):214-216.
49. Ramirez CGB (2016) Orthotopic Liver Transplantation: Complications. In: Doria C (ed) *Contemporary Liver Transplantation: The Successful Liver Transplant Program*. Springer International Publishing, Cham, pp 1-13.
50. Natori Y, Kassir R, Iaboni A et al. (2017) Surgical Site Infections After Liver Transplantation: Prospective Surveillance and Evaluation of 250 Transplant Recipients in Canada. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38 (9):1084-1090.
51. Hellinger WC, Crook JE, Heckman MG et al. (2009) Surgical site infection after liver transplantation: risk factors and association with graft loss or death. *Transplantation* 87 (9):1387-1393.
52. Mehrabi A, Fonouni H, Wente M et al. (2006) Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 20 Suppl 17:97-110.
53. Freire MP, Soares Oshiro IC, Bonazzi PR et al. (2013) Surgical site infections in liver transplant recipients in

- the model for end-stage liver disease era: an analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes. *Liver Transpl* 19 (9):1011-1019.
54. Aktas A, Kayaalp C, Gunes O et al. (2019) Surgical site infection and risk factors following right lobe living donor liver transplantation in adults: A single-center prospective cohort study. *Transpl Infect Dis* 21 (6):e13176.
 55. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V et al. (2008) Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transpl* 14 (6):799-805.
 56. Caiado AH, Blasbalg R, Marcelino AS et al. (2007) Complications of liver transplantation: multimodality imaging approach. *Radiographics* 27 (5):1401-1417.
 57. Chen XB, Xu MQ (2014) Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 13 (2):125-137.
 58. Derbisz K, Nylec M, Chrzaszcz P et al. (2018) Recipient-Related Preoperative and Intraoperative Risk Factors for Primary Graft Dysfunction After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc* 50 (7):2018-2021.
 59. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B et al. (2010) Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 16 (8):943-949.
 60. Petrowsky H, Busuttil RW (2015) Graft Failure. In: Busuttil RW, Klintmalm GB (eds) *Transplantation of the Liver*. 3 edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 960-974.
 61. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S et al. (2012) Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. *Transplant Proc* 44 (2):505-508.
 62. Yan Y, Zheng DF, Pu JL et al. (2019) Outcomes of adult patients adopting small-for-size grafts in living donor liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 18 (3):206-213.
 63. Marcos A (2000) Right lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 6 (1):3-20.
 64. Nguyen JH, Harnois DM (2018) Incidence and Outcome of Small-for-Size Liver Grafts Transplanted in Adult Recipients. *Transplant Proc* 50 (1):198-201.
 65. Masuda Y, Yoshizawa K, Ohno Y et al. (2020) Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*.
 66. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA (2005) Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 5 (11):2605-2610.
 67. Riddiough GE, Christophi C, Jones RM et al. (2020) A systematic review of small for size syndrome after major hepatectomy and liver transplantation. *HPB (Oxford)* 22 (4):487-496.
 68. Demetris AJ, Kelly DM, Egtesad B et al. (2006) Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol* 30 (8):986-993.
 69. Troisi R, Ricciardi S, Smeets P et al. (2005) Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 5 (6):1397-1404.
 70. Muller SA, Mehrabi A, Schmied BM et al. (2007) Partial liver transplantation-living donor liver transplantation and split liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 22 Suppl 8:viii13-viii22.
 71. Akdur A, Kirnap M, Ozcay F et al. (2015) Large-for-size liver transplant: a single-center experience. *Exp Clin Transplant* 13 Suppl 1:108-110.
 72. Rangel Moreira Dde A, Aoun Tannuri AC, Belon AR et al. (2014) Large-for-size liver transplantation: a flowmetry study in pigs. *J Surg Res* 189 (2):313-320.
 73. Allard MA, Lopes F, Frosio F et al. (2017) Extreme large-for-size syndrome after adult liver transplantation: A model for predicting a potentially lethal complication. *Liver Transpl* 23 (10):1294-1304.
 74. Kim YM, Kwak BJ, Shim DJ et al. (2019) In Situ Left Lateral Sectionectomy in Deceased Donor Liver Transplantation: Could This Be Another Solution for a Large-for-Size Graft? A Case Report. *Transplant Proc* 51 (9):3116-3119.
 75. Addeo P, Noblet V, Naegel B et al. (2020) Large-for-Size Orthotopic Liver Transplantation: a Systematic Review of Definitions, Outcomes, and Solutions. *J Gastrointest Surg* 24 (5):1192-1200.
 76. Nagatsu A, Yoshizumi T, Ikegami T et al. (2017) In Situ Posterior Graft Segmentectomy for Large-for-Size Syndrome in Deceased Donor Liver Transplantation in Adults: A Case Report. *Transplant Proc* 49 (5):1199-1201.
 77. Lim C, Osseis M, Tudisco A et al. (2018) Hepatic venous outflow obstruction after whole liver transplantation of large-for-size graft: versatile intra-operative management. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 22 (4):321-325.

KARACİĞER HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SONRASI AĞRI VE YÖNETİMİ

Pınar KOLUSARI¹

GİRİŞ

Karaciğer hastalığı olan hastaların çeşitli nedenlerle akut veya kronik ağrı şikayetleri olabilir. Genel popülasyonda ağrıya yol açan durumlara ek olarak ileri karaciğer hastalıklarında görülen asit, karın ve bel ağrısına; jinekomasti ise mastaljiye yol açabilir. Ayrıca özellikle sirozlu hastalar şiddetli olabilen kas krampları yaşayabilir (1). Ağrı, kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda yaygın bir semptomdur. Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda ağrı prevalansı yüzde 30 ila 79 arasında değişmektedir ve sıklıkla analjezik tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (2,3). Bu hastalarda ağrı tedavisi, klinisyenler için zor bir klinik durumdur. Uygun analjezik ajanların seçimi, farmakokinetik ve yan etki profillerinin iyi bilinmesi önemlidir.

Farmakokinetik ve hemodinamik değişiklikler nedeniyle kötüleşen karaciğer fonksiyonuyla birlikte yan etkilere duyarlılık artar. Genel olarak hafif karaciğer hastalığı olan hastalar bu nedenle, sağlıklı popülasyona benzer ilaçlarla tedavi edilebilir. Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda, analjeziklerden kaynaklanan yan etkiler siktir. Bu yan etkiler genellikle önlenemez ancak potansiyel olarak fatal seyredebilir. Bu has-

talardaki analjezinin ciddi komplikasyonları arasında hepatikensefalopati, hepatorenal sendrom ve gastrointestinal kanama yer alır. Bu durumlar da ciddi morbiditeye ve hatta ölüme neden olabilir (4).

İlaç dozlarının ve ilaç seçiminin değiştirilmesi gereken kesin sınır belirsizdir. İlaç dozlarında veya seçiminde modifikasyonlar, genellikle ileri derecede kronik karaciğer hastalığı olan veya siroz gelişen hastalarda, özellikle de böbrek yetmezliği veya portal hipertansiyonun eşlik ettiği durumlarda (özefagus varisleri, asit veya portal gastropati / kolopati vb.), gereklidir. Ancak karaciğer hastalığının ciddiyetine bakılmaksızın, aktif olarak alkol tüketen, birden fazla ilaç kullanan ve bu ilaçlarla birlikte asetaminofen kullanımına bağlı şiddetli hepatotoksisite geliştirebilecek hastalarda ilaç dozlarında ve seçiminde mutlaka modifikasyon yapmak gerekir.

NON STEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Non steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ'lerin) birincil etkisi, siklooksijenazı (prostaglandin sentaz) inhibe ederek araziidonik asidin prostaglandinlere, prostasiklinlere ve trombok-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, pinarturgut81@gmail.com

tirilmeli ve yan etkiler dikkatle izlenmelidir. Bu hastalar yeni bir ilaca başlamadan önce ilaç etkileşimlerini dikkatlice okumaları konusunda uyarılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(7):1363-6.
- Peng JK, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2019;33(1):24-36.
- Rogal SS, Beste LA, Youk A, Fine MJ, Ketterer B, Zhang H, et al. Characteristics of Opioid Prescriptions to Veterans With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1165-74.e3.
- Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):451-8.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232-5.
- García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123(10):1108-15.
- De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Noursbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut*. 1999;44(2):270-3.
- Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PF, Zia PK, Horton R. Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(6):895-900.
- Boyer TD, Zia P, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 1979;77(2):215-22.
- Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Indomethacin-induced renal dysfunction in patients with well-compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;104(3):869-76.
- Runyon BA. Refractory ascites. *Semin Liver Dis*. 1993;13(4):343-51.
- Clària J, Kent JD, López-Parra M, Escolar G, Ruiz-Del-Arbol L, Ginès P, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2005;41(3):579-87.
- Bosch-Marcé M, Clària J, Titos E, Masferrer JL, Altuna R, Poo JL, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase 2 spares renal function and prostaglandin synthesis in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology*. 1999;116(5):1167-75.
- Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(1):17-40.
- Mazoit JX, Sandouk P, Zetlaoui P, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesth Analg*. 1987;66(4):293-8.
- Hasselström J, Eriksson S, Persson A, Rane A, Svensson JO, Säwe J. The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29(3):289-97.
- Tegeder I, Geisslinger G, Lötsch J. [Therapy with opioids in liver or renal failure]. *Schmerz*. 1999;13(3):183-95.
- Tovoli F, De Lorenzo S, SamolskyDekel BG, Piscaglia F, Benevento F, Brandi G, et al. Oral oxycodone/naloxone for pain control in cirrhosis: Observational study in patients with symptomatic metastatic hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2018;38(2):278-84.
- Felden L, Walter C, Harder S, Treede RD, Kayser H, Drover D, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):319-28.
- Klotz U, McHorse TS, Wilkinson GR, Schenker S. The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of meperidine in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1974;16(4):667-75.
- Pond SM, Tong T, Benowitz NL, Jacob P, Rigod J. Presystemic metabolism of meperidine to normeperidine in normal and cirrhotic subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):183-8.
- Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*. 1982;54(12):1267-70.
- Novick DM, Kreek MJ, Arns PA, Lau LL, Yancovitz SR, Gelb AM. Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 1985;9(4):349-54.
- Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(12):1132-56.
- Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33(1):95-101.
- Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*. 1995;22(3):767-73.
- Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001;161(18):2247-52.
- Lewis RK, Paloucek FP. Assessment and treatment of acetaminophen overdose. *Clin Pharm*. 1991;10(10):765-74.

29. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340(10):745-50.
30. Pelton JJ, Hoffman JP, Eisenberg BL. Comparison of liver function tests after hepatic lobectomy and hepatic wedge resection. *Am Surg*. 1998;64(5):408-14.
31. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand A, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia*. 2001;56(6):520-5.
32. Barratt SM, Smith RC, Kee AJ, Mather LE, Cousins MJ. Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(1):15-22.
33. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *AnesthAnalg*. 1998;86(3):598-612.
34. Ahn H, Bronge A, Johansson K, Ygge H, Lindhagen J. Effect of continuous postoperative epidural analgesia on intestinal motility. *Br J Surg*. 1988;75(12):1176-8.
35. Morisaki H, Doi J, Ochiai R, Takeda J, Fukushima K. Epidural hematoma after epidural anesthesia in a patient with hepatic cirrhosis. *AnesthAnalg*. 1995;80(5):1033-5.
36. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth*. 1996;43(12):1260-71.
37. Taurá P, Fuster J, Blasi A, Martinez-Ocon J, Anglada T, Beltran J, et al. Postoperative Pain Relief After Hepatic Resection in Cirrhotic Patients: The Efficacy of a Single Small Dose of Ketamine Plus Morphine Epidurally. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96(2):475-80.

PEDİATRİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA FİZİK MUAYENE VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hatice BULUT¹

GİRİŞ

Çocuklarda karaciğer hastalıkları, yaş gruplarına göre farklılık gösterir. Fakat çocukluk döneminde sıralanan bu pek çok karaciğer hastalıklarından bazıları çok nadir görülmekte bazıları ise semptomların çoğundan sorumlu olmaktadır. Örneğin yenidoğan kolestazlarının %60'ından fazlasını biliyer atrezi ve neonatal hepatitlerin oluşturduğu görülmektedir. Gruplamak gerekirse, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde görülen karaciğer hastalıkları; 'Alagille Sendromu, Byler Hastalığı, Caroli Hastalığı, Tirozinemi, Biliyer atrezi, Alfa-1 antitripsin eksikliği, kolelitiyazis, hipotroidi, hipopituitarizm, koledok kisti, peroksisomal hastalıklar, kistik fibrozis, neonatal demir depo hastalığı, TORCH grubu enfeksiyonlar, toksik-farmakolojik nedenler, benign yineleyici intrahepatik kolestaz, parvovirus, EBV, adenovirus, enterovirus, tüberküloz, sifiliz, galaktozemi, fruktozemi, glikojen depo hastalığı, Gaucher, Niemann-Pick, Wolman Hastalığı, safra asit metabolizma bozukluklarıdır'. Büyük çocuk ve ergen yaş grubu çocuklarda ise; 'viral hepatitler, Budd-Chiari Sendromu, Wilson Hastalığı, sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, toksik- farmakolojik hepatitler' daha sıklıkla görülmektedir (1).

Karaciğer erişkinde vücut ağırlığının yüzde ikisini oluşturmaya rağmen, yenidoğan bebeklerde vücut ağırlığının yüzde beşidir. Yenidoğan döneminde karaciğer hastalığı görülme sıklığı yaklaşık 1/2500'dir. Bu dönem hastalıkların erken tanısı, tedavide geri dönüşümsüz gecikmelere neden olmamak adına önemlidir (2).

Fakat farklı karaciğer hastalıkları benzer bulgular oluşturabileceğinden tanıda gecikmeler olabilmektedir. Örneğin, esas tanısı biliyer atrezi olan bir sarılıklı yenidoğan, fizyolojik sarılık düşünülerek takip edilebilmekte ve tanıda gecikme meydana gelebilmektedir. Bu durum, Kasai operasyonunun başarı şansı, özellikle yaşamın ikinci ayından sonra tanı alan bilier atrezi olgularında azaldığı için önemlidir. Ayrıca, erken tanı ile daha iyi bir beslenme desteği ve büyüme sağlanabilir. Çocuklarda büyüme takibi iyi yapılmalıdır. Ortotopik karaciğer transplantasyonu sonuçları, 10 kg ve üstündeki çocuklarda daha başarılıdır. Karaciğer transplantasyonu; son evre karaciğer hastalıkları için etkin bir tedavi biçimidir. Ancak karaciğer hastalığının erken tanınması ve nedeninin belirlenmesi ile, pek çok karaciğer hastalığının transplantasyon dışı tedavi yöntemleri ile tedavi şansı artacaktır (1,2).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi. drhaticebulut@gmail.com

de nörolojik problemlerin olabileceği üzerinde durulmuştur. Hepatik ensefalopatinin tanısı klinik ve tanı belirgin karaciğer disfonksiyonunun tanımlanması, ensefalopatinin diğer sebeplerinin ekarte edilmesi ve hepatik ensefalopatinin şiddetinin derecelendirilmesine dayanır. Hepatik ensefalopati herhangi bir sinirsel işlevi tutarak farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Depresyon, duygusal patlamalar veya çocuklarda okul başarısında azalma olarak atipik klinik tablolarda da gözlenebilir. Şuur bulanıklığı, koma gibi ağır klinik tablolar da hepatik ensefalopatinin derecesi ile bağlantılı olarak görülebilir (2,12,15).

Ayrıca nöromusküler değişiklikler de hepatik ensefalopati hastalarda mevcuttur. Ellerin dorsifleksiyon postürüne getirilmesi ile normal postürün sağlanamaması ve ellerde öne arkaya kanat çırpma hareketleri ile giden 'asteriksiz', derin tendon reflekslerinde artış, ileri vakalarda deserebre postür saptanabilir (2,15).

Asidoz, hipokalemi, kısa zincirli yağ asitleri ve amonyağa bağlı olarak hepatik ensefalopati hastalarda hiperventilasyon ortaya çıkabilir. Bazı hepatik ensefalopati hastalar soluk alıp verirken, nefeslerinin fare idrarına benzer bir kokuda olduğu fark edilir. Bu durum ise 'fötor hepatikus' olarak isimlendirilir (15).

Hepatik ensefalopati bulgularının porto sistemik şant mevcudiyeti, kan beyin bariyerindeki değişiklikler ve toksik metabolitlerin merkezi sinir sistemi etkileriyle olduğu düşünülmektedir (2,15).

Hepatik ensefalopatinin ayırıcı tanısının; diabetik koma, hiponatremi, azotemi, hipoksi, hiperkapni, hipoglisemi gibi metabolik bozukluklarla, alkol, ilaç ve ağır metal zehirlenmeleriyle, kafa içi enfeksiyon ve tümörlerle ve çeşitli serebro vasküler bozukluklarla yapılması gerekmektedir (2,15).

KAYNAKLAR

1. Dalgıç B. Çocuklarda Karaciğer Hastalıklarının Değerlendirilmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2002;5(11), 173-176.
2. Boamah LM, Balistreri WF. (2015). Karaciğer hastalığının bulguları : *Nelson Pediatri* içinde (Teoman Akçay, Çev. Ed.). (19. bs.). (s.1374--1378). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
3. Tunçbilek E. (1990). Hikaye alma. Ergül Tunçbilek (Ed), *Çocuk Sağlığı Propedötik* içinde (s. 5-27). Ankara: Öztürk Matbaası.
4. Keeton VK. (2018). Karın ve rektum. (Murat Yurdakök, Çev. Ed.), *Pedatrik Fizik Muayene* içinde (s. 198-212). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
5. Koçak N. (1990). Karın. Ergül Tunçbilek (Ed), *Çocuk Sağlığı Propedötik* içinde (s. 157-169). Ankara: Öztürk Matbaası.
6. Önal H. Doğuştan Metabolizma Bozukluklarına Yaklaşım. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*.2018; 4 (10), 43-53.
7. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Sarılıklı bebeğe yaklaşım ve sarılığın önlenmesi. *Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi* içinde.2014; 11-18.
8. A-kader HH, Balistreri WF. (2015). Yenidoğan kolestazi: *Nelson Pediatri* içinde (Teoman Akçay, Çev. Ed.). (19. bs.). (s.1381-1388). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
9. Sarılioğlu F. (1990). Deri ve lenf bezleri. Ergül Tunçbilek (Ed), *Çocuk Sağlığı Propedötik* içinde (s.69-82). Ankara: Öztürk Matbaası.
10. Erdur CB, Işık İ. Çocukluk çağı kolestatik karaciğer hastalıklarında genel tedavi prensipleri. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2014; 4(2):82-86. doi:10.5222.
11. Oğuz F. (2016). Çocukta Sindirim Sistemi Semiyolojisi. Fatma Oğuz (Ed.), *Pedatrik Semiyoloji* içinde (s133-149). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
12. Yönm Ö, Arslan S, Aydın M, Ersoy O. Asitli hastaya klinik yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji* içinde. 2004; 4 (8):275-79.
13. William R. Treem MD. Gastrointestinal bleeding in children. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 1994;4:75-97. Doi:10.1016/S1052-5157(18)30522-1.
14. Şenyüz O F. Portal Hipertansiyon ve komplikasyonları. *Türk Pedlatri Arşivi*. 2010; 45(2):46-5. Doi: 10.4274
15. Akın P, Erden B. Hepatik ensefalopati. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi*. 2002; 28:111-120.

BÖLÜM 81

ÇOCUKLARDA METABOLİK KARACİĞER HASTALIKLARINA YAKLAŞIM

Abdurrahman AKGÜN¹

Halil KOCAMAZ²

GİRİŞ

Metabolik karaciğer hastalıkları (MKH) tanısı koyulurken halen anamnez ve fizik muayenenin önemli bir rolü vardır. Aile öyküsünde hasta kardeş öyküsü ve ebeveyn akrabalığı özellikle sorulmalıdır. Metabolik hastalık şüphesi olan herhangi bir çocukta beslenme tercihleri, semptomları tetikleyen faktörler ve beslenme aralıklarının ne olduğu bilhassa tanımlanmalıdır (1).

MKH'nın çoğunluğu otozomal resesif kalıtıldığından; ailelere genetik danışmanlık verilmesi çok önemlidir. Mümkünse prenatal tanı imkanları sunulmalıdır. Tedavisi olan durumlar için neonatal tarama programları gibi erken tanı yöntemleri geliştirilmelidir (1).

Hepatomegali, akut karaciğer yetersizliği, siroz ya da kolestazı olan hastaların üçte birinin etyolojisinden kalıtsal metabolik hastalıklar sorumludur. Tüm pediatrik akut karaciğer yetersizliklerinin %10-15' inin sebebi kalıtsal metabolik hastalıklardır (MKH). 2-3 yaş altındaki pediatrik akut karaciğer yetersizlikli vakaların %33-53' ünde etiyoloji MKH'dır. 2 yaş altındaki akut karaciğer yetersizliği olan vakaların %13' ünden mito-

kondriyal DNA deplesyon sendromları sorumludur. Özellikle pediatrik akut karaciğer yetersizliği olan vakaların %22-65' inde ölüm görülmektedir. Tüm pediatrik karaciğer transplantasyonlarının %8-13' ünde neden MKH'dır (2).

KLİNİK BULGULAR

MKH'da belirti ve bulgular temel olarak 6 sınıfta incelenebilir. (Şekil 1'de infantil dönemde metabolik karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı özetlenmiştir)

1. Karaciğer yetersizliği olmaksızın hepatomegali, hipoglisemi ve nöbetlerle seyreden klinik tablo: Glikojen depo hastalığı tip-1 / tip-3 (massif hepatomegali eşlik eder), glukoneojenez defektleri ve ağır hiperinsülinizm bu grupta sayılabilir (3).

2. Karaciğer yetersizliği (sarılık, koagülopati, transaminaz yüksekliği, hipoglisemi, asit ve ödem ile karakterize) tablosu: Herediter fruktoz intoleransı, galaktozemi, herediter tirozinemi tip-1, neonatal hemokromatozis, mitokondrial solunum zinciri defektleri, mitokondrial DNA deplesyon sendromları ve transaldolaz eksikliği bu grupta sayılabilecek hastalıklardır. Ağır fetal

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, arakgun@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi drkocamaz@hotmail.com

yeni ve küratif tedavi yolları keşfedilmesi beklenmektedir. Yeni patojenik genlerin ve mutasyonların ileri genetik analizlerle tanımlanması artık erken tanı ve tedavinin başlanmasına ve hastalıkların ilerlemesinin önlenmesine olanak tanımaktadır. Galaktozemi, tirozinemi tip-1, Wilson hastalığı ve akçağaç şurubu kokulu idrar hastalığı gibi birçok kalıtsal metabolik hastalık ilaç ya da diyet tedavileri ile kontrol altında tutulabilirken, diğer kalıtsal metabolik hastalıklarda son çare karaciğer transplantasyonu olabilmektedir. Tabi bu tür hastalıklarda nihai tedavi hedefi gen tedavileri olarak ileri dönemlerde keşfedilmeyi beklemektedir.

KAYNAKLAR

1. McKiernan P. Metabolic liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(3):287-290.
2. Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab.* 2019;127(2):117-121.
3. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):179-208.
4. Hoffmann GF, McKiernan P (2017). Liver Disease. In Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL (Eds.), *Inherited Metabolic Diseases, A Clinical Approach* (2nd ed., pp. 203-226). Berlin Heidelberg: Springer.
5. Demirbas D, Brucker WJ, Berry GT. Inborn Errors of Metabolism with Hepatopathy: Metabolism Defects of Galactose, Fructose, and Tyrosine. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):337-352.
6. Berry GT, Walter J, Fridovich-Keil JL. (2016). Disorders of Galactose Metabolism. In Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment* (6th ed., pp. 139-147). Berlin, Heidelberg: Springer.
7. Aktuglu-Zeybek AC, Kiykim E, Cansever MS. Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Turkey. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959:157-172.
8. Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959:9-21.
9. Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. (2016). Disorders of Tyrosine Metabolism. In Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment* (6th ed., pp. 265-275). Berlin, Heidelberg: Springer.)

PEDİATRİK İMMÜN HEPATİTLER VE YAKLAŞIM

Suna SELBUZ¹

GİRİŞ

Çocuk ve ergenlerde otoimmün nedenlerle orta çıkan üç tane karaciğer hastalığı vardır. Bu hastalıklar: Otoimmün hepatit (OİH), otoimmün sklerozan kolanjit (OSK) ve karaciğer nakli sonrası gelişen de novo OİH'dir (1). Bu hastalıklar sin-sice ilerleyebileceği gibi akut hepatit tablosu ile de kendini gösterebilirler. İmmünsüpresif tedaviye genellikle iyi yanıt verirler, hastalığın ilerlemesini önlemek için tedaviye tanı koyulur koyulmaz hemen başlanması önerilir (1,2). Şimdiye kadar nadir olarak görülen pediatrik otoimmün karaciğer hastalıklarının sıklığı tüm dünyada artış gösterme eğilimindedir (1). Hastalıkla ilgili farkındalığın artması, hastalık prevalansındaki gerçek artış, Hepatit B ve Hepatit C gibi viral hastalıkların görülme sıklığındaki azalma bu artışın nedenleri olarak düşünülmektedir. Çocuk ve ergenlerde oldukça gürültülü seyredabilen ve akut hepatit benzeri klinik tablo ile ortaya çıkabilen bu hastalık grubunun içinde en sık görüleni otoimmün hepatittir (1).

OTOİMMÜN HEPATİT

1950'lerde ilk kez tanımlanan, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda görülen OİH, hepatositlere karşı gelişen otoimmün kökenli, ilerleyici

ve kronik inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır (2,3) Kronik viral hepatitler, ilaca bağlı hepatit, alkole bağlı hepatit ve idiyopatik kronik hepatitten ayırt edilmesi gereken bir hastalıktır. OİH tüm etnik gruplarda ve kadınlarda daha sık olmak üzere her yaşta yetişkinlerde ve çocuklarda görülebilmektedir (1). Genetik olarak duyarlı bireylerde hastanın kendi karaciğer antijenlerine karşı gelişen tolerans kaybı OİH'nin altında yatan ana patogenetik mekanizmadır (4). OİH; siroz, hepatosellüler karsinom, karaciğer nakli ve/veya ölüme yol açabilecek kronik bir hastalık olmasına rağmen, sıklıkla akut hepatit (yani halsizlik, mide bulantısı, karın ağrısı, sarılık ve transaminaz seviyelerinin yükselmesi) belirtileri ile ortaya çıkar (4). OİH, fulminan hepatik yetmezlik kliniği ile de ortaya çıkmaktadır, bu nedenle akut karaciğer yetmezliğinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir (4). OİH ilk olarak 1951'de Waldenström tarafından kronik aktif hepatit olarak tanımlanmıştır (2). Bundan kısa bir süre sonra ABD'de hastalık; çoğunlukla kadınlarda görülme, yüksek γ -globulin düzeyine sahip olma ve kortikosteroidlere iyi yanıt verme gibi özellikleri ile karakterize edildi (5). Sonrasında karakteristik otoantikörlerin saptanmasıyla da hastalık, 1965 yılından itibaren OİH adıyla anılmıştır (6).

¹ Uzm. Dr., Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, kaymaksuna@gmail.com

Erken tedavi ile OSK'de parankimal karaciğer hasarı durdurulabilir. Ursodeoksikolik asit (günde kg başına 15-20 mg) ilavesi ile OİH için kullanılan aynı immünsupresif programa iyi yanıt verir. Orta vadeli ve uzun vadeli sağ kalım iyidir (4).

KARACİĞER NAKLİ SONRASI DE NOVO OTOİMMÜN HEPATİT

Arayüz hepatitli kronik karaciğer hasarı, yüksek transaminaz, IgG seviyeleri ve pozitif otoantikorlar ile karakterizedir. De novo OİH, otoimmün olmayan karaciğer hastalıkları sonrasında karaciğer nakli olmuş hastalarda görülür (4). Çoğunlukla genç hastalarda bildirilmiştir (163,164). Karaciğer naklinden sonra zaman içinde özgül olmayan otoantikor gelişimi yaygın olmasına, alıcıların >%70' ini etkilemesine rağmen (86,87), çocuklarda de novo OİH prevalansı %2-6 arasında değişmektedir (4). Ayırıcı tanıda rejeksiyon, enfeksiyon ve hepatik arter trombozu gibi karaciğer nakli sonrası greft disfonksiyonuna neden olabilecek diğer durumlar mutlaka dışlanmalıdır. De novo OİH'li hastalar geleneksel antirejeksiyon tedavisine değil, sadece OİH'nin klasik tedavisine yanıt verirler (1). Pediatrik bir seride, arayüz nekroinflamatuvar aktivite ve belirgin plazma hücre infiltrasyonu olmaksızın gelişmiş olan lobüler hepatitin de novo OİH'nin en yaygın histolojik özellikleri olduğu bildirilmiştir (88). De novo OİH'de, klasik OİH tedavisinde kullanan prednizolon ve azatioprin tedavide oldukça etkilidir. De nova OİH geliştiğinde standart antirejeksiyon tedavisi genellikle başarısız olur ve greft kaybını önlemek için de novo OİH'nin erken teşhisi bu nedenle çok önemlidir (4). Rapamisinin, tedavi edilmesi zor de novo OİH'li hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir (89).

KAYNAKLAR

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:345-360.
2. Waldenstrom JVS. Blutproteine und nahrungseiweiss. *Deutsch Z Verdau Stoffwechselk* 1950;15:113-9.
3. Joske RA, King WE. The L.E.-cell phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet* 1955;269:477-80.
4. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;12:4:180-187.
5. Mackay I, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;268:1323-1326.
6. Johnson GD, Holborow EJ, Glynn LE. Antibody to smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet* 1965;2:878-879.
7. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987;7:1333-1339.
8. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, et al. Antibody to liver cytosol (antiLC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988;8: 1662-1666.
9. Strassburg, CP, Obermayer-Straub P, Alex B, et al. Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;111: 1576-1586.
10. Manns, M, Gerken G, Kyriatsoulis A, et al. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1: 292-294.
11. Stechemesser E, Klein R, Berg, PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993;18:1-9.
12. Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41:1281-1287.
13. Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78-83.
14. Manns, MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
15. Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, et al. Application of the 2010 American Association for the study of liver diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52,18-57.
16. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.

17. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.
18. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–938.
19. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–83.
20. Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, et al. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:470–473.
21. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544–553.
22. Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis. *Pediatrics* 2015;136:1237–1248.
23. Mieli-Vergani G, Vergani D. Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet. *J Pediatr* 2013;163:1246–1248.
24. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612–617.
25. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158–164.
26. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541–547.
27. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, et al. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005;24:79–84.
28. Ramachandran J, Sajith KG, Pal S, et al. Clinicopathological profile and management of severe autoimmune hepatitis. *Trop Gastroenterol* 2014;35:25–31.
29. Guo L, Zhou L, Zhang N, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in patients with autoimmune liver diseases: a phenomenon neglected by gastroenterologists. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:2376231.
30. Francavilla R, Castellana S, Davis T, et al. Serological markers of coeliac disease in children with autoimmune hepatitis. *Acta Endoscopica* 2001;3:281–282.
31. Najafi M, Sadjidei N, Eftekhari K, et al. Prevalence of celiac disease in children with autoimmune hepatitis and vice versa. *Iran J Pediatr* 2014;24:723–728.
32. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322: 1829–1836.
33. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015;125:591–599.
34. Lopez SI, Ciocca M, Oleastro M, et al. Autoimmune hepatitis type 2 in a child with IPEX syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:690–693.
35. Grimbacher B, Warnatz K, Yong PF, et al. The cross roads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:3–17.
36. Meloni A, Willcox N, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1114–1124.
37. Amarapurkar D, Dharod M, Amarapurkar A. Autoimmune hepatitis in India: single tertiary referral centre experience. *Trop Gastroenterol* 2015;36:36–45.
38. Lee WS, Lum SH, Lim CB, et al. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int* 2015;9:292–302.
39. Farid E, Isa HM, Al Nasef M, et al. Childhood autoimmune hepatitis in Bahrain: a tertiary center experience. *Iran J Immunol* 2015;12:141–148.
40. Low AS, Tan M, Garcia A, et al. Childhood autoimmune hepatitis in a paediatric unit of a tertiary care hospital. *Singapore Med J* 2014;55:648–651.
41. Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodriguez Y. Autoimmune hepatitis in children: progression of 20 cases in northern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:238–243.
42. Ramachandran J, Sajith KG, Pal S, et al. Clinicopathological profile and management of severe autoimmune hepatitis. *Trop Gastroenterol* 2014;35:25–31.
43. Roye-Green K, Willis R, Mc Morris N, et al. Autoimmune hepatitis in a Jamaican cohort spanning 40 years. *Hum Antibodies* 2013;22: 87–93.
44. Abu Faddan NH, Abdel-Baky L, Aly SA, et al. Clinico-laboratory study on children with auto-immune hepatitis in Upper Egypt. *Arab J Gastroenterol* 2011;12:178–183.
45. Villalta D, Girolami E, Alessio MG, et al. Autoantibody profiling in a cohort of pediatric and adult patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Lab Anal* 2016;30:41–46.
46. Dinani AM, Fischer SE, Mosko J, et al. Patients with autoimmune hepatitis who have antimitochondrial antibodies need long-term follow-up to detect late development of primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:682–684.
47. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002;35:658–664.
48. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis. In: Macsween RNM, Burt AD, Portmann BC, eds. *Pathology of the Liver*. 4th Edition Churchill Livingstone; 2001:415–434.

49. Miao Q, Bian Z, Tang R, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:226–235.
50. de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, et al. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology* 2015;66:351–362.
51. Kumari N, Kathuria R, Srivastav A, et al. Significance of histopathological features in differentiating autoimmune liver disease from nonautoimmune chronic liver disease in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:333–337.
52. Tucker SM, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Hyaline droplets in Kupffer cells: a novel diagnostic clue for autoimmune hepatitis. *Am J Surg Pathol* 2015;39:772–778.
53. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2015;33:53–64.
54. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53:517–526.
55. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
56. Di Giorgio A, Bravi M, Bonanomi E, et al. Fulminant hepatic failure of autoimmune aetiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:159–164.
57. Pniewska A, Sobolewska-Pilarczyk M, Pawlowska M. Evaluation of the effectiveness of treatment with prednisone and azathioprine of autoimmune hepatitis in children. *Prz Gastroenterol* 2016;11:18–123.
58. Mieli-Vergani G, Bargiotta K, Samyn M, et al. Autoimmune Liver Diseases-Falk Symposium Dordrecht (eds Dienes, H. P. et al.) Springer, 2005;278–282.
59. Gregorio G V, McFarlane B, Bracken P, et al. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002;35: 515–519.
60. Mohammad S. Budesonide as first-line therapy for non-cirrhotic autoimmune hepatitis in children: a decision analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:753–762.
61. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139: 1198–1206.
62. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163:1347–1353.
63. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222–227.
64. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:635–639.
65. Franulovic OZ, Rajacic N, Lesar T, et al. Cyclosporine induced biochemical remission in childhood autoimmune hepatitis. *Coll Antropol* 2012;36:973–979.
66. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, et al. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009;51:156–160.
67. Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, et al. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and metaanalysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;65:6–15.
68. D'Agostino D, Costaguta A, Alvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics* 2013; 132:526–530.
69. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, et al. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr* 2012;101:993–999.
70. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, et al. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;41:126–139.
71. Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin. Liver Dis.* 2009;29:273–285.
72. Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2008;14:3388–3395.
73. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, et al. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transplant.* 2013;19:1065–1077.
74. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050–1056.
75. Gregorio G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16 year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544–553.
76. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Recurrence of autoimmune liver disease and inflammatory bowel disease after pediatric liver transplantation. *Liver Transplant.* 2016;22: 1275–1283.
77. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Clin Liver Dis* 2016;20:99–111.
78. Ziolk M, Barbu V, Rosmorduc O, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008;135:131–141.
79. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, et al. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:202–209.
80. Rodrigues AT, Liu PM, Fagundes ED, et al. Clinical characteristics and prognosis in children and adolescents with autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:76–81.

81. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900–907.
82. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808–814
83. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology* 2017;66:518–527.
84. Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49–56.
85. Smolka V, Karaskova E, Tkachyk O, et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016;15:412–418.
86. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, et al. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl* 2013;19:1065–1077.
87. Chen CY, Ho MC, Wu JF, et al. Development of autoantibodies after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2013;17:144–148.
88. Venick RS, McDiarmid SV, Farmer DG, et al. Rejection and steroid dependence: unique risk factors in the development of pediatric posttransplant de novo autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2007;7:955–963.
89. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am. J. Transplant.* 2005;5:1085–1089.

PEDİATRİK İSKEMİK VE VASKÜLER KARACİĞER HASTALIKLARINA YAKLAŞIM

Semih SANDAL¹

GİRİŞ

İskemik Karaciğer Hastalıkları

İskemik hepatit (şok karaciğeri veya hipoksik hepatit olarak da adlandırılır) kalp, dolaşım veya solunum yetmezliği durumunda Aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz-da (ALT) hızlı ve geçici artışlarla karakterize bir klinik sendromdur (1).

AST veya ALT kalp, dolaşım veya solunum yetmezliği durumunda hızlı ve geçici artışlarla normalin üst sınırının 10 katından daha fazla bir seviyeye yükselmektedir. Tanı için kolestaz kanıtı olmaması ve hepatosellüler hasara yol açan diğer nedenlerin dışlanması gereklidir (2).

Tanı, histolojik olarak diğer anormalliklerin yokluğunda belirgin sentrilobüler hepatosit nekrozu ile doğrulanabilir (3).

İnsidansı yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabul edilen hastalarda %0.6-1.5 iken 322 iskemik hepatit epizodunu içeren başka bir erişkin çalışmasında prevelansları sırasıyla koroner bakım ünitesinde %1.4, ybüde %0.8 ve cerrahi YBÜ %0.5' tir (4-9).

İskemik hepatit basitçe akut hipoperfüzyondan kaynaklanır ve genel olarak, sistemik kan

basıncında (BP) önemli bir düşüşün, hepatik perfüzyonda bir azalmaya neden olduğu ve bu durumun iskemik hepatit gelişimi için bir ön koşul olduğu düşünülse de hepatik perfüzyonda farkedilemeyen geçici subklinik hipotansiyon epizotları da iskemik hepatite neden olabilir (10).

Karaciğer transplantasyonu geçirmiş veya önceden var olan portal ven trombozu olan hastalarda hepatik orak hücre krizi ve hepatik arter trombozu ile meydana geldiği gibi, hepatik kan beslemesinin fokal kesintiye uğraması da iskemik hasara neden olabilir (hepatik arterin kaybı genellikle tek başına sağlıklı kişilerde iskemik hepatit). İskemik hepatit ayrıca şiddetli solunum yetmezliği, sistemik hipoksemi, obstrüktif uyku apnesi ve akut alt ekstremitte iskemisi durumunda tarif edilmiştir (11-16).

Toksin kaynaklı karaciğer hasarı ve akut viral hepatitte de iskemik hepatitte görülen aminotransferaz seviyelerindeki artışlara benzer artışlara neden olabilir.

Karaciğerin vasküler desteği birkaç nedenden dolayı dikkate değerdir. Birincisi, kalp debisinin %25' inin karaciğere yönlendirilmektedir. İkincisi ve belki de en dikkat çekici olanı, karaciğer hepatik arter yoluyla ve portal venöz sistemden

¹ Uzm. Dr., Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, sandal.semih@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Taylor RM, Tujios S, Jinjuvadia K, et al. Short and long-term outcomes in patients with acute liver failure due to ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57:777-785.
2. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *Am J Med* 2015; 128:1314-1321.
3. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002; 6:947-967; viii-ix.
4. Hilscher M, Sanchez W. Congestive hepatopathy. *Clin Liver Dis* 2016; 8: 68-71.
5. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:392-406.
6. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000; 109:109-113.
7. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, Ackerman Z. Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26:183-186.
8. Birrer R, Takuda Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 2007; 46:1063-1070.
9. Joseph M. Lightsey and Don C. Rockey, *Curr Opin Gastroenterol* 2017, 33:158-163
10. Joseph M. Lightsey and Don C. Rockey, *Curr Opin Gastroenterol* 2017, 33:158-163
11. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:392.
12. Henrion J, Deltenre P, De Maeght S, et al. Acute lower limb ischemia as a triggering condition in hypoxic hepatitis: a study of five cases. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:274.
13. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172:367-379.
14. Angehrn W, Schmid E, Althaus F, et al. Effect of dopamine on hepatosplanchnic blood flow. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2:257.
15. Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1998;26:369-376.
16. Desai A, Kadleck D, Hufford L, Leikin JB. N-acetylcysteine use in ischemic hepatitis. *Am J Ther* 2006; 13:80.
17. Drolz A, Horvatits T, Michl B, et al. Statin therapy is associated with reduced incidence of hypoxic hepatitis in critically ill patients. *J Hepatol* 2014; 60:1187.
18. Guo G, Wu XZ, Su LJ, Yang CQ. Clinical features of ischemic hepatitis caused by shock with four different types: a retrospective study of 328 cases. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:16670.
19. Raurich JM, Llopart-Pou JA, Ferreruela M, et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth* 2011; 25:50.
20. Jäger B, Drolz A, Michl B, et al. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology* 2012; 56:2297.
21. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2011; 37:1302.
22. Gibson PR, Dudley FJ. *Aust N Z J Med.* 1984;14(6):822.
23. Torabi M, Hosseinzadeh K, Federle MP. CT of Nonneoplastic Hepatic Vascular and Perfusion Disorders. *Radiographics* 2008; 28: 1967-82. [CrossRef]
24. Parvey HR, Raval B, Sandier CM. Portal Vein Thrombosis: Imaging Findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 77-81. [CrossRef]
25. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49:1729.
26. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350:578.
27. Ferral H, Behrens G, Lopera J. Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:737.
28. Klein AS, Molmenti EP. Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl* 2003; 9:891.
29. Agnolitto PM, Barreto ARF, Barbieri RF. Rendu-Osler-Weber syndrome: what radiologists should know. Literature review and three cases report. *Radiol Bras* 2013; 46: 168-72.
30. Buscarini E, Leandro G, Conte D, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011; 56:2166.
31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64:179.
32. Chen V, Hamilton J, Qizilbash A. Hepatic infarction. A clinicopathologic study of seven cases. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100:32.
33. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr, et al. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 1985; 40:667.
34. Ludwig J, Gores GJ. Images in clinical medicine. Infarct cavities in a hepatic allograft. *N Engl J Med* 1995; 333:1117.
35. Lopera JE, Katabathina V, Bosworth B, et al. Segmental liver ischemia/infarction after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: clinical outcomes in 10 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:835.
36. Chen V, Hamilton J, Qizilbash A. Hepatic infarction. A clinicopathologic study of seven cases. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100:32.
37. Whang G, Chopra S, Tchelepi H. "Bright Band Sign" A Grayscale Ultrasound Finding in Hepatic Infarction. *J Ultrasound Med* 2019; 38:2515.
38. Adler DD, Glazer GM, Silver TM. Computed tomography of liver infarction. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:315.
39. Holbert BL, Baron RL, Dodd GD 3rd. Hepatic infarction caused by arterial insufficiency: spectrum and evolution of CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:815.
40. Nevra E, Mustafa H. Karaciğerin vasküler hastalıkları :Türk Radyoloji Derneği, Türk Radyoloji Seminerleri: Trd Sem 2015; 3: 394-405

BÖLÜM 84

PEDİATRİK BENİGN VE MALİGN KARACİĞER TÜMÖRLERİNE YAKLAŞIM

Arzu ARAS¹

Nurel İNAN AYDEMİR²

GİRİŞ

Çocuklarda primer karaciğer tümörleri oldukça nadir görülmekte olup, çocukluk çağı solid tümörlerinin %1-4'ünü oluşturmaktadır (1). Genellikle 5 yaş altında tanı almakta ve üçte ikisi malign karakterde olmaktadır. Üç yaş altında en sık hepatoblastom (HB) görülmekte iken, 5 yaş üzerinde hepatoselüler karsinom ile daha sık karşılaşılmaktadır (1). Genel olarak hepatoblastom en sık saptanan tümör olmasına rağmen, viral hepatitlerin endemik olduğu bölgelerde ve karaciğer parankim hasarı olanlarda (metabolik hastalık, kronik viral hepatit, siroz vb) hepatoselüler karsinom daha sık görülmektedir (2). En sık görülen benign tümörler; hemanjiom ve mezenkimal hamartomadır. Epitelyal karaciğer tümörlerinin çoğunda alfa-fetoprotein yüksektir. Bu çocukların tanı ve tedavisinde gelişmiş görüntüleme teknikleri, etkili kemoterapi protokolleri ve bazı hastalarda karaciğer transplantasyonu şansı olması ile yüksek sağ kalım oranları sağlanmaktadır (3).

Tablo 1. Pediatrik karaciğer tümörleri

Benign	Malign
Hemanjiom	Hepatoblastom
Mezenkimal hamartom	Hepatoselüler karsinom
Fokal nodüler hiperplazi	Anjiosarkom
Hepatik adenom	Andiferansiye embriyonel sarkom
	Biliyer rabdomyosarkom
	Metastatik karaciğer tümörleri

MALİGN KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Hepatoblastom (HB)

Hepatoblastom çocuklarda gözlenen karaciğer kitlelerinin en sık nedenidir ve malign karaciğer kitlelerinin yaklaşık %80' ini oluşturmaktadır (4). Ortalama tanı yaşı 19 aydır. Erkeklerde kızlardan daha sık gözlenmektedir (5). Çoğunlukla sporadik görülen bu tümör, çeşitli doğumsal anomaliler, Beckwith-Wiedemann sendromu, familial adenomatosis poliposis ve Gardner sendromu gibi genetik hastalıklarla da birlikte gözlenebilmektedir

¹ Uzm. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, drarzum@hotmail.com

² Uzm. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, nurelinan@yahoo.com

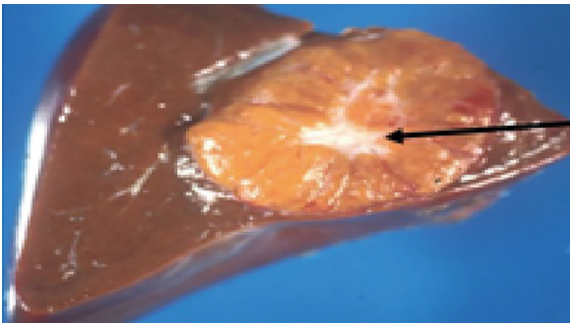
Genellikle asemptomatik olup, insidental olarak saptanır. Altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıyla gerileyebilir. Aksi takdirde malign transformasyon gösterebileceğinden çıkarılmalıdır (24).

Fokal nodüler Hiperplazi

Genellikle insidental olarak saptanan benign karaciğer tümörüdür. Ortalama tanı yaşı 7-8 civarındır ve kızlarda daha sık görülür. Oral kontraseptif kullanımı önemli bir risk faktörü olmakla birlikte hematopoetik kök hücre nakli, geçirilmiş karaciğer travması, diğer karaciğer tümörleri, Kasai operasyonu, karaciğer nakli sonrası ve sigara içimi sonrası da görülebilmektedir. Portal ven yokluğu ile karakterize Abernathy sendromunda da FNH gözlenebilmektedir (25). Pediatrik onkoloji hastalarında normal popülasyona göre daha sık saptanmaktadır. Bu hastalarda yeni saptanan karaciğer kitlelerinde metastaz/nüks ile beraber FNH olasılığı da akılda tutulmalıdır. Tedavi başlanmadan önce doku biyopsisi alınarak ayırıcı tanı yapılmalıdır (26).

Görüntülemeye ilk tercih ultrasonografidir. Homojen, iyi sınırlanmış, izo, hipo veya hiperekoik lezyon olarak görülürler. BT daha karakteristik bulgular verebilir. FNH iyi sınırlıdır. Karakteristik olarak merkezi stellat skar bulundurur (Şekil 6) (27). MRG ile daha kesin tanı konulup, biyopsiye gerek kalmayabilir (28).

Semptomu olmayan hastalarda aralıklı görüntüleme yöntemleri ile izlem tercih edilmektedir. Hastaların yarıya yakınında spontan regresyon gözlenebilmektedir. Ancak FNH zemininde HCC birlikteliği riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Tümör çapı artan kitleler rezeke edilmelidir (29).



Şekil 6. Fokal nodüler hiperplazi stellat skar (Ramazan Kaya arşivinden)

KAYNAKLAR

1. Stocker JT. Hepatic tumors in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver disease in children. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.915.
2. Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key toward eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50(4):805-16.
3. [Pediatric Gastrointestinal Disease] coll. - Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease (2018, PMPH USA).
4. Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in US children. *Hepatology* 2003;38(3):560-6.
5. Bulterys M, Goodman MT, Smith MA, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Current concepts in pediatric liver tumors 559 Institute SEER Program. NIH Publication No. 99-4649, 1999. p.91-7.
6. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998;132(3):398-400.
7. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006;163(9):818-28.
8. Herzog CE. Neoplasm of the Liver. In: Kliegman RM, Jenson HB, Berhman RE, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 18 th ed. Saunders and imprint of Elsevier 2007; 2154-6.
9. Perilongo G, Shafford EA. Liver tumours. *Eur J Cancer* 1999;35(6):953-8.
10. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatics tumors. *J Ped Surg* 2007;42:1797-803.
11. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer*. 2008 Mar. 44(4):545-50.
12. Broughan TA, Esquivel CO, Vogt DP, et al. Pretransplant chemotherapy in pediatric hepatocellular carcinoma. *J Pediatr Surg* 1994;29(10):1319-22.
13. Moore SW, Hesseling PB, Wessels G, et al. Hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Surg Int* 1997;12(4):266-70.
14. Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25(1):87-92.
15. Nord KM, Kandel J, Lefkowitz JH, et al. Multiple cutaneous infantile hemangiomas associated with hepatic angiosarcoma: case report and review of the literature. *Pediatrics* 2006;118(3):e907-13.
16. Weitz J, Klimstra DS, Cymes K, et al. Management of primary liver sarcomas. *Cancer* 2007;109(7):1391-6.

17. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases. *Radiology* 1997;203(3):779-83.
18. Sanz N, de Mingo L, Florez F, et al. Rhabdomyosarcoma of the biliary tree. *Pediatr Surg Int* 1997;12(2/3):200-1.
19. Su WT, Rutigliano DN, Gholizadeh M, et al. Hepatic metastasectomy in children. *Cancer*. 2007 May 15. 109(10):2089-92.
20. Stehr W, Guzzetta PC Jr. Nonmalignant tumors of the liver, in Coran AG, Adzick NS, Caldamone AA, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger LC (eds): *Pediatric Surgery*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, pp:459-462. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00032-5>
21. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 2014;27:486-495. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v6.i7.486>
22. Koumanidou C, Vakaki M, Papadaki M, et al. New sonographic appearance of hepatic mesenchymal hamartoma in childhood. *J Clin Ultrasound* 1999;27(3):164-7.
23. Millard J, Fraser N, Stewart RJ. Mesenchymal hamartoma of the liver: Is biopsy always necessary? *Pediatr Surg Int* 2006;22(7):622-5.
24. Meyers RL, Aranson DC, Schweinitz DV, et al. Pediatric Liver Tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 8th ed, Philadelphia: Williams&Wilkins, 2011;838-60.
25. Tanaka Y, Takayanagi M, Shiratori Y, et al. Congenital absence of portal vein with multiple hyperplastic nodular lesions in liver. *J Gastroenterol* 2003;38(3):288-94.
26. Citak EC, Karadeniz C, Oguz A, et al. Nodular regenerative hyperplasia and focal nodular hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastasis in children with solid tumors and a review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(4):281-9.
27. Meyers RL, Aronson DC, Zimmermann A. Malignant liver tumors, in Coran AG, Adzick NS, Caldamone AA, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger LC (eds): *Pediatric Surgery*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, pp:463-482. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00033-7>
28. Ma IT, Rojas Y, Masand PM, et al. Focal nodular hyperplasia in children: An institutional experience with review of the literature. *J Pediatr Surg* 2015;50:382-387. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.06.016>
29. Ortega G, Price M, Choo S, et al. Multidisciplinary management of focal nodular hyperplasia in children experience with 10 cases. *JAMA Surg* 2013;148:1068- 1070

Meltem GÜMÜŞ¹

GİRİŞ

Kolestatik karaciğer hastalıkları, çocukluk ça-ğında görülen karaciğer hastalıklarına bağlı mor-talite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir (1). İntrahepatik kolestaz sendromlarının genetik temelinin keşfi ile idiyopatik olarak ad-landırılan hastalıkların oranı azalmış olup, teşhis ve tedavi şansı ortaya çıkmıştır. Pediatrik intra-hepatik kolestaz sendromları heterojen bir grubu temsil etmektedir.

KOLESTAZ

Safra yapımı ve ekskresyonu karaciğerin en temel fonksiyonlarından birisidir. Safra, safra asitleri, safra tuzları, kolesterol, fosfolipitler, pro-teinler, organik anyonlar, iyonlar ve sudan oluş-maktadır. Kolestaz intrahepatik ve ekstrahepatik olabilir. Safra yapımı (intrahepatik tip) veya atılı-mının (tıkanma tipi) azalmasıyla oluşan patolojik süreç kolestaz olarak tanımlanmaktadır. Kolestaz safra ile vücuttan atılması gereken maddelerin birikmesine neden olur. Karaciğerden bağırsağa safra akımının yetersiz oluşunu gösteren klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular ortaya çı-kar. Bilirubin pigmentlerinin deri, sklera gibi

dokularda birikmesi ile en belirgin klinik bulgu sarılık ortaya çıkar. İdrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılma (akolik gaita) ile tanınır. Kaşıntı, kolestazda en dayanılmaz semptomdur. Sürece zaman içinde hepatomegali, biliyer siroz ve siroz komplikasyonları eklenmektedir (2,3).

Biyokimyasal olarak;

- Serum ALP düzeyinde aminotransferazlar ile karşılaştırıldığında orantısız yükselme,
- Serum bilirubin değerleri yüksekliği (direkt bilirubin seviyesinin 2 mg/dl'nin üzerinde veya total bilirubin seviyesinin %20' sinden fazlası olma durumu),
- Karaciğer sentez fonksiyonlarını gösteren test-lerde anormallik olarak tanımlanabilir (2,4).

Kolestaz Sınıflaması

Genel anlamda kolestaz;

- Obstruktif Tip: Biliyer sistemde anatomik veya işlevsel tıkanma,
- Hepatoselüler Tip: Safra oluşum veya atılım mekanizmalarının bozulması şeklinde sınıf-landırılabilir (2).

Kronik İntrahepatik Kolestaz etyolojiye göre sınıflandırması Tablo 1' de verilmiştir.

¹ Uzm. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, meltemdorum@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Liu C, Aronow BJ, Jegga AG, Wang N, Miethke A, Mourya R, et al. Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 2007; 132(1):119-26.
2. Gürekan, F. (2012). Tamamlayıcı Beslenme. Hasan Özen, Aysel Yüce, Figen Gürakan, İnci Nur Saltık Temizel, Hülya Demir (Eds.), *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme* (s. 221-236). İstanbul: Akademi Yayınevi.
3. Günaydın M, Cil AT. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: Diagnosis, Management and Treatment. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2018;10:95-104.
4. Aydoğdu, S. (2009). Kolestazda Medikal Tedavi. Sema Aydoğdu, Çiğdem Arıkan (Eds.), *Çocuk Hepatoloji Kurs Kitabı* içinde (119-131). İzmir: Okur Ofset Matbaacılık.
5. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, et al. Intrahepatic Cholestasis: Summary of an American Association for the Study of Liver Disease Single Topic Conference. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):222-235.
6. Van Mil SW, Van den Woerd WL, Van den Brugge G, Sturm E, Jansen PLM, Bull LN, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology*. 2004;127:379-84.
7. Mandato C, Zollo G, Vajro P. Cholestatic Jaundice Infancy: Struggling With Many Old and New Phenotypes. *Ital J Pediatr* 2019 Jul 17;45(1):83.
8. Sarı S, Egritaş Gürkan Ö, Barış Z, et al. Infantile Cholestatic Liver Diseases: Retrospective Analysis of 190 Cases. *Türk Arch Ped* 2012;47:167-173.
9. Tümgör G. Cholestasis and Pruritis: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis? *J Curr Pediatr* 2016;14:88-95.
10. Doğan E, Sevinc E. M Demir Ed. *Genetik Geçişli Kolestatik Karaciğer Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018.p.83-88.
11. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, et al. Familial Intrahepatic Cholestasis: New and Wide Perspectives. *Digestive and Liver Disease*. 2019 Jul;51(7):922-933.
12. Keitel V, Dröge C, Haussinger D. Targeting FXR in Cholestasis. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;256:299-324.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Diseases. *Journal of Hepatol*. 2009;51:237-267.
14. Kubitz R, Dröge C, Stindt J, Weissenberger K, Häussinger D. The bile salt export pump (BSEP) in health and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36:536-53.
15. Hori T, Nguyen JH, Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9:570-8.
16. Gonzales E, Grosse B, Schuller B, et al. Targeted Pharmacotherapy in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2: Evidence for Improvement of Cholestasis with 4-Phenylbutyrate. *Hepatology* 2015 Aug;62(2):558-566.
17. Chen JY, Wu JF, Kimura A et al. AKR1D1 and CYP7B1 mutations in patients with inborn errors of bile acid metabolism: Possibly underdiagnosed diseases. *Pediatr Neonatol*. 2020 Feb;61(1):75-83.
18. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN*. 2017;64:154-168.
19. Hofmann AF. Two inborn errors of bile acid biosynthesis: the need for recognition and treatment by primary bile acid replacement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:849-50.
20. Yanagi T, Mizuochi Ti Homma K, et al. Distinguishing primary from secondary $\Delta(4) -3$ -oxosteroid 5 β -reductase (SRD5B1, AKR1D1) deficiency by urinary steroid analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Mar;82(3):346-51.
21. Muto A, Takei H, Unno A, et al. Detection of $\Delta 4$ -3-oxo-steroid 5 β -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012 Jul 1;900:24-31.
22. Setchell KD, Suchy FJ, Welsh MB, et al. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J Clin Invest*. 1988 Dec;82(6):2148-57.
23. Raymond GV, Schiffmann R. Serebrotendinous Xanthomatosis: The Rare 'Treatable' Disease You Never Consider. *Neurology*. 2019 Jan 8;92(2):61-62.
24. Ferdinandusse S, Denis S, Clayton PT, et al. Mutations in gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA rasemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nat Genet*. 2000;24(2):188-191.
25. Falany CN, Xie X, Wheeler JB, et al. Molecular cloning and expression of rat liver bile acid CoA ligase. *J Lipid Res*. 2002;43:2062-2071.
26. Chong CP, Mills PB, McClean P, Gissen P, Bruce C, Stahlschmidt J, et al. Bile acid- CoA ligase deficiency: a new inborn error of bile acid metabolism. *J Inher Metab Dis* 2012;35:521-30.
27. Cullinane AR, Straatman- Iwanowska A, Zaucker A, Wakabayashi Y, Bruce CK, Luo G, et al. Mutations in VIPAR cause an arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome phenotype with defects in epithelial polarization. *Nat Genet*. 2010;42:303-12.
28. Carlton V, Harris BZ, Puffenberger EG, et al. Complex Inheritance of Familial Hypercholelanemia with Associated Mutations in TJP2 and BAAT. *Nat Genet* 2003;34(1):91-96.
29. Siddiqi I, Tadi P. Progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler Disease) (Last Update: June 9, 2020)

Nurel İNAN AYDEMİR¹

Arzu ARAS²

GİRİŞ

Wilson hastalığı (hepatolentiküler dejenerasyon) hücrel bakır taşınmasındaki bozukluktan kaynaklı otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Prevalansı 1/30.000 dir. Bakırın safra ile atılımı bozulmuş olup, başta karaciğer, beyin ve kornea olmak üzere birçok organda bakır birikmesine neden olur. Doku bakır birikimi hepatik, nörolojik, hematolojik ve böbrek yetmezliğini yansıtan çok sayıda belirti ve bulgulara neden olur.

Hastalar çoğunlukla karaciğer hastalığı (serum aminotransferaz veya bilirubin konsantrasyonlarındaki asemptomatik yükselmelerden fulminan karaciğer yetmezliğine ve kronik hepatite kadar değişebilir) veya nöropsikiyatrik hastalıkla başvurur (1). Karaciğer giderek hasar görür ve sonunda sirotik hale gelir. Ek olarak, hastalar şiddetli ve ilerleyici olabilen nörolojik komplikasyonlar geliştirebilirler. Erken teşhis ve tedavi, hastalığın ilerlemesini önleyebileceği ve hatta bazı hastalarda hasarı tersine çevirebileceği için, Wilson hastalığında çok önemlidir.

Açıklanamayan karaciğer, nörolojik veya psikiyatrik anormallikleri olan her hastada Wilson hastalığı (WH) düşünülmelidir. WH yüksek ölüm ve sakatlık oranına sahiptir. Ancak tedavi edilebilir kalıtsal hastalıklardan biridir. WH erken bir aşamada teşhis edilir ve tedavi edilirse geri dönüşü olmayan doku hasarı önlenir (55-30). Ayrıca Wilson hastalığı olan hastaların birinci derece akrabalarında Wilson hastalığı taraması yapılmalıdır.

Wilson hastalığının, dünya çapında prevalansı 1/30.000 dir (2), ancak Birleşik Krallık'ta moleküler dizileme ile popülasyon taramasından elde edilen veriler, muhtemelen 7021'de bir göstermektedir. (3). Yaygınlığın 1/10.000 ila 1/30.000 arasında olduğu varsayıldığında, yaklaşık 90 kişiden biri *ATP7B* geninin anormal bir kopyasını taşır. Bununla birlikte, bazı izole popülasyonlarda prevalans çok daha yüksektir. Bildirilen en yüksek prevalans, Wilson hastalığının 15 doğumdan birinde teşhis edildiği Girit adasındaki küçük bir dağ köyündendi (4). Artan prevalans muhtemelen izole bölgedeki yüksek akraba evliliğinden kaynaklanıyordu.

¹ Uzm. Dr., Nurel İnan Aydemir, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, nurelinan@yahoo.com.tr

² Uzm. Dr., Arzu Aras, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, drarzum@hotmail.com

kitlesel birikimle ilgili basit hücre büyümesini ve hücre büyümesinin neden olduğu lizozomal enzimlerin salınmasını ve bunun sonucunda hücre hasarını içerir (64).

Akut faz reaktanı olması nedeni ile sistemik inflamasyon ve oral kontraseptif kullanımı ve gebelik gibi serum östrojen düzeylerinin arttığı durumlarda serumda A1AT düzeylerinin 3-5 kat artabileceği bilinmektedir (65,66). Fenotip SZ ve MZ gibi heterozigot olanlarda serum A1AT düzeylerindeki düşüklük daha az belirgindir.

Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür (67). Normal laboratuvar aralığının, alt sınırının %50' sinden daha düşük düzeylerin tanısı olduğu kabul edilse de; duyarlılık ve özgüllüğü düşük bulunduğu normal serum düzeyleri A1AT eksikliği tanısını dışlatmamaktadır (65).

Karaciğerde birikim: yeni doğanın kolestatik sarılığı, neonatal hepatit, kronik hepati, siroz, hepatosellüler karsinom iken akciğerdeki eksiklik kronik obstruktif akciğer hastalığı ve amfizem şeklinde görülür. Klinik olarak %40-50 semptomsuz olup tetkik esnasında karaciğer biyokimyasal testlerinde bozulma ile tespit edilir. %1-2' lik hasta grubu çocukluk çağında siroz ile kaybedilir. Hastalar yenidoğan döneminde hiçbir bulgu vermeden, erişkin döneminde karaciğer enzim yüksekliği, hafif hepatomegali ya da siroz bulguları ile gelebilir

Tedavi

Serumda düşük A1AT düzeylerinin karaciğer hasarı ile ilişkisi olmadığı için protein replasman tedavisi karaciğer hastaları için önerilmez (67). Karaciğer hastalığı için tek tedavi karaciğer transplantasyonudur ve akciğere yönelik A1AT enzim infüzyonu yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kronik karaciğer hastalığı ile başvuran çocuk veya erişkin tüm hastalarda ATT düzeyi ve gerekirse fenotipi mutlaka bakılmalı.

KAYNAKLAR

1. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015; 14: 103.
2. Huster D. Wilson's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 531.
3. Coffey AJ, Durkie M, Hague S, et al. A genetic study of Wilson's disease in the UK. *Brain* 2013; 136: 1476.
4. Dedoussis GV, Genschel J, Sialvera TE, et al. Wilson's disease: high prevalence in a mountainous region of Crete. *Ann Hum Genet* 2005; 69: 268.
5. Ma J, Betts NM. Zinc and copper intakes and their major food sources for older adults, in the ongoing 1994-96 study of food intake by individuals (CSFII). *J Nutr* 2000; 130: 2838.
6. Cox DW. The genes of the copper road. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 828.
7. Lorincz MT. Neurological Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1184: 173.
8. Cater MA, La Fontaine S, Shield K, et al. ATP7B mediates vesicular sequestration of copper: insight into bile copper excretion. *Gastroenterology* 2006; 130: 493.
9. Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol* 2007; 27: 123
10. Aggarwal A, Bhatt M. Update on Wilson disease. *Int Rev Neurobiol* 2013; 110: 313--48.
11. Sokol RJ, Twedt D, McKim JM Jr, et al. Oxidant damage to hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1788.
12. Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, et al. Liver failure and liver cell damage in acute Wilson's disease include CD95 (APO-1 / Fas) mediated apoptosis. *Nat Med* 1998; 4: 588.
13. Alam ST, Rahman MM, Islam KA, et al. Neurologic manifestations, diagnosis and management of Wilson's disease in children: an update. *Mymensingh Med J* 2014; 23: 195--203
14. Presenting the symptoms and natural history of Saito T. Wilson's disease. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 261.
15. Walshe JM. Wilson's disease manifested by features of hepatic dysfunction: clinical analysis of eighty-seven patients. *QJ Med* 1989; 70: 253.
16. Oder W, Grimm G, Kollegger H, et al. The neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol* 1991; 238: 281.
17. Ferenci P, Członkowska A, Merle U, et al. Late onset Wilson's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 1294.
18. Brewer GJ, Captain-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 139.
19. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113: 212.

20. European Liver Studies Association. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671.
21. Kraut JR, Yogev R. Fatal fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease. Diagnostic criteria. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23: 637.
22. Walia BN, Singh S, Marwaha RK, et al. Fulminant hepatic failure and acute intravascular hemolysis showing signs of Wilson's disease in young children. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 370.
23. Brewer GJ. *Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management*. Boston: Kluwer Academic, 2001.
24. Opalski A. Type special de cellules neurologiques dans la degenerescence lenticulaire progressive. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1930; 124: 420.
25. MORGAN HG, STEWART WK, LOWE KG, et al. Wilson's disease and Fanconi syndrome. *QJ Med* 1962; 31: 361.
26. Menerey KA, Eider W, Brewer GJ, et al. Arthropathy of Wilson's disease: clinical and pathological features. *J Rheumatol* 1988; 15: 331.
27. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and conclusion. *Hepatology* 1994; 19: 583.
28. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilsonian prognosis of chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 762.
29. Poujois A, Woimant F. Wilson disease: 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42: 512.
30. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson's disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28 Special Issue 1: 28.
31. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson's disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089.
32. Roberts EA, Cox DW. Wilson's disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12: 237.
33. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in Fulminant Wilson disease. *Transfusion* 1998; 38: 327.
34. Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Wilson's disease screening in acute liver failure: a comparison of available diagnostic tests. *Hepatology* 2008; 48: 1167.
35. Pfeifferberger J, Gotthardt DN, Herrmann T, et al. The role of HFE gene polymorphisms in iron metabolism and Wilson's disease. *Liver Int* 2012; 32: 165.
36. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease *Ann Transl Med*. 2019 Apr; 7 (Suppl 2): S65. doi: 10.21037/atm.2018.12.53.
37. Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelating agents and zinc in the initial treatment of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 94.
38. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. In a total of 55 neurologically affected patients, initial treatment and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003; 60: 379.
39. Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, et al. The new mechanism of fetal hepatocyte damage in congenital autoimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology* 2010; 51: 2061.
40. Murray KF, Kowdley KV, Newborn HC. *Pediatrics* 2001; 108: 960-4. Quoted text no. 4
41. AL Kelly, PW Lunt, F Rodrigues, et al. Classification and genetic characteristics of neonatal hemochromatosis: examination of 27 affected family trees and molecular analysis of genes involved in iron metabolism *J Med Genet*, 38 (9) (September 2001), pp. 559 - 610
42. L. Hardy, JL Hansen, JP Kushner, AS Knisely Neonatal hemochromatosis. Genetic analysis of the transferrin receptor, H-apoferritin and L-apoferritin loci and the human leukocyte antigen class I region. *Am J Pathol*, 137 (1) (July 1990), p. 149 - 153
43. PF Whittington Neonatal hemochromatosis: congenital autoimmune hepatitis *Semin Liver Dis*, 27 (3) (2007 August), p. 243 - 250
44. S. Bonilla, JD Prozialeck, P. Malladi, et al. Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational autoimmune liver disease. *Hepatol*, 56 (6) (June 2012), p. 1351 - 1355
45. SF Bonilla, H. Melin-Aldana, PF Whittington Relationship between proximal renal tubular dysgenesis and fetal liver damage in neonatal hemochromatosis *Pediatr Res*, 67 (2) (Feb 2010), p. 188 - 193
46. SM Gilmour, R. Hughes-Benzie, MM Silver, EA Roberts Le foie vide: a unique case of neonatal liver failure *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 23 (5) (December 1996), p. 618 - 623
47. Whittington PF. Fetal and infantile hemochromatosis. *Hepatology* 2006; 43 (4): 654-60.
48. Pearson L, Bissinger R, Romero KR. Neonatal hemochromatosis: a case report. *Adv Neonatal Care* 2009; 9 (2): 72-6.
49. Whittington PF, Kelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplant* 2005; 9 (5): 640-5.
50. Knisely AS. Neonatal hemochromatosis. *Adv Pediatr* 1992; 39: 383-403.
51. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 877-89.
52. Chan KC, Edelman M, Fantasia JE. Labial salivary gland involvement in neonatal hemochromatosis: a report of 2 cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106 (1): 27-30.
53. MM Silver, DW Beverley, LS Valberg, E. Cutz, MJ Phillips, WA Shaheed

54. Perinatal hemochromatosis. Clinical, morphological and quantitative iron studies *Am J Pathol*, 128 (3) (September 1987), pp.538 - 554
55. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatr* 2006; 118: 2060-65.
56. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 313-20. Quoted text no. 3
57. Brunet AS, Marotte S, Guillaud O, et al. Familial screening in Wilson's disease: think at the previous generation. *J Hepatol* 2012; 57: 1394--5.
58. <http://www.omim.org/entry/613490>
59. <http://www.omim.org/entry/107400>
60. Blanco I, Diego I. α 1-antitrypsin PI * SZ genotype: a SERPINA1 deficiency haplotype with uncertain clinical and therapeutic implications. *Eur Respir J* 2020; 55.
61. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, et al. Estimated numbers and prevalence of PI * S and PI * Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006; 27:77.
62. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67: 184.
63. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002; 122: 1818.
64. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 73.
65. Bornhorst JA, Greene DN, Ashwood ER, Grenache DG. α 1-Antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest* 2013; 143: 1000.
66. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. A longitudinal study of alpha1-antitrypsin phenotypes and decline in FEV1 in a community population. *Chest* 2003; 123: 1435.
67. Hazari YM, Bashir A, Habib M, Bashir S, Habib H, Qasim MA. Alpha1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. *Mutat Res* 2017;773:14-25

KARACİĞERİN FİBROKİSTİK HASTALIĞI

Elif SAĞ¹

GİRİŞ

Fibrokistik karaciğer hastalıkları (FKH); safra kanalı hücrelerinin kusurlu büyümesi ve olgunlaşması sonucu intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra kanallarında kistik oluşumlarla seyreden, kalıtsal, heterojen ve nadir görülen bir hastalık grubudur. Sıklıkla otozomal resesif veya dominant geçişli olmasına rağmen bazı olgular sporadik olarak da görülebilmektedir (1). Safra kanalı malformasyonları, intrauterin dönemde duktal plağın anormal embriyolojik gelişimi sonucu oluşmakta olup dilatasyon ve kist oluşumu gibi çeşitli derecelerde kanal patolojisine yol açar. Büyük safra kanallarının dilatasyonu sonucu koledok kisti (KK, ekstrahepatik kanal) ve Caroli hastalığı (CH, intrahepatik kanal), orta safra kanallarının dilatasyonu ile otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığı (ODPKH), küçük safra kanallarının dilatasyonu sonucu konjenital hepatik fibrozis (KHF) ve biliyer hamartom oluşmaktadır (Tablo 1) (1).

Fertilizasyondan sonra ilk 8 hafta boyunca, karaciğer sadece hepatoblastlardan oluşmakta olup henüz safra kanalı bulunmamaktadır. Mevcut hepatoblastlar bipotansiyel hücrelerdir ve hepatositlere veya kolanjiyositlere farklılaşabilmek-

Tablo 1. Safra kanalı boyutu ve oluşan fibrokistik hastalık grupları

Kanal boyutu	Hastalık
Küçük safra kanalı	Konjenital hepatik fibrozis Bilier hamartom
Orta safra kanalı	Otozomal dominant polikistik karaciğer hastalığı
Büyük safra kanalı	Koledok kisti (ekstrahepatik) Caroli hastalığı (intrahepatik)

tedir. Portal veni çevreleyen mezenkim ile temas halindeki hepatoblast hücre tabakası, biliyer tip sitokeratin eksprese etmeye başlayarak duktal plakları oluşturur. Çift katmanlı duktal plaklar, postfertilizasyon 2. ayın sonunda oluşan intrahepatik safra kanalları geliştirmek için geçici iskele gibidir. İç duktal plaka katmanı, dış katman ilkel karaciğer parankimi ile temas halindeyken portal ven mezenşimi ile temas halinde kalır. Bu duktal plaka katmanları arasında dar bir lümen bulunur. Sonraki birkaç hafta boyunca, duktal plak yeniden şekillenmesi üç aşamada meydana gelir. Birincisi, periferik tübüller adı verilen birkaç fokal dilatasyon, iki duktal plaka tabakası arasında oluşur ve intrahepatik safra kanalları haline gelir. Daha sonra, duktal plakanın sürekli yeniden şekillenmesi ile, periportal mezenşimde

¹ Uzm. Dr., Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drturkmen61@gmail.com

viçreli patolog Hanns von Meyenburg tarafından tanımlanmıştır (28). Oldukça nadir görülmekte olup prevalansı çocuklarda %1 civarındadır. Bilier hamartomlar genellikle asemptomatiktir ve sistemik tutulum göstermez. Makroskopik olarak; intraparenkimal veya subkapsüler olmak üzere karaciğerin iki lobu boyunca dağılmış multipl, grimsi, beyazımsı veya sarı küçük nodül olarak görülmektedir. Lezyonların boyutu 1-15 mm arasında değişmektedir (29). Histopatolojik incelemede ise safra kanalları, fibroz ve hiyalinize bir stromada bulunmaktadır. Kübik epitel ile çevrelenmiş kanallar geniş ve düzensiz şekilli olabilmekte ve kistlerin içinde ise safra veya protein içerikli sıvı bulunmaktadır (30). Bu lezyonlar metastatik hastalığı taklit edebilir ve hepatobiliyer karsinom veya kolanjiokarsinom riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir (25). Kesin tanı için karaciğer biyopsisi gerekir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve otopsi veya laparotomi esnasında insidental olarak tespit edilir. Sarılık, hepatomegali, portal hipertansiyon gibi bulgular kistlerin kitle etkisi oluşturduğu ve bası yaptığı durumlarda görülebilmektedir.

Görüntüleme bulguları spesifik değildir ve sıklıkla malignite ile karıştırılır. Bilier hamartomlar genellikle uniform, kontrast tutmayan, multipl lezyonlardır. Bazen tek bir lezyon ile de karşımıza çıkabilmektedir. Metastazlar ise kontrast tutan ve değişken boyutta olabilen lezyonlardır. Ayırıcı tanıda metastazın yanı sıra karaciğerin diğer fibrokistik hastalıkları, apse, safra kistadenomu yer almaktadır. USG'de multipl, uniform, hipo-hiperekoik ve kuyruklu yıldız görünümüne benzer lezyonlar görülmekte olup bu görünüm dilate safra kanalları arasındaki ara yüzü dolduran periduktal fibrozis nedeniyle olmakta ve patognomoniktir. Karaciğer parankim ekosu heterojendir. BT kontrast tutmayan hipodens lezyonlar, MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens multipl lezyonlar görülür (1). Bilier hamartom olan hastalarda ayırıcı tanının dikkatli yapılması ve hastaların malign dönüşüm potansiyelinin de olması sebebiyle yakın takip edilmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak fibrokistik karaciğer hastalıkları kalıtsal geçiş gösteren, multisistemik, uzun dönem komplikasyon ve morbiditesi yüksek hastalık gruplarındandır. Son zamanlarda siliyopatilerin patogenezi, genetik ve klinik bulguları hakkında artan araştırmalar sonucunda bu hastalık grubu hakkında daha fazla bilgi ve öngörüye sahip olabilmekteyiz. Başta böbrek olmak üzere beyin, retina gibi diğer sistemler de etkilendiği için hastalar diğer organ tutulumları açısından yakın izlenmelidir. Karaciğer tutulumu sonucu hayatı tehdit eden portal hipertansiyon, varis kanaması, tekrarlayan kolanjit atakları gibi morbiditeyi arttıran durumlar olabilmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi hastanın yaşam kalitesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Veigel MC, Prescott-Focht J, Rodriguez MG, et al. Fibropolycystic liver disease in children. *Pediatr Radiol*. 2009; 39:317-327.
2. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992; 16:1069-1083.
3. Diehl-Jones WL, Askin DF. The neonatal liver, Part 1: embryology, anatomy, and physiology. *Neonatal Netw* 2002;21:5-12.
4. Loneragan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:837-855.
5. Jorgensen MJ. The ductal plate malformation. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1977;257:1-87.
6. Rock N, McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(4):407-14.
7. Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2010;16(6): 683-690.
8. Park E, Lee JM, Ahn YH, et al. Hepatorenal fibrocystic diseases in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):113-9.
9. Harvey CJ, Albrecht T. Ultrasound of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001;11:1578-93.
10. Drenth J, Chrispijn M, Bergmann C. Congenital fibrocystic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):573-84.
11. Gunay-Aygun M, Avner ED, Bacallao RL, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital

- hepatic fibrosis: summary statement of a first National Institutes of Health/Office of Rare Diseases conference. *J Pediatr* 2006;149:159-164.
12. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30:259-269.
 13. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF) *Pediatr Radiol* 2009; 39:100-111.
 14. Zeitoun D, Brancatelli G, Colombat M et al. Congenital hepatic fibrosis: CT findings in 18 adults. *Radiology* 2004;231:109-116
 15. Brancatelli G, Federle MP, Vilgrain V, et al. Fibropolycystic liver disease: CT and MR imaging findings. *Radiographics* 2005;25:659-670
 16. Freidman JR, Piccoli D, Baldassano R. Caroli disease. *Medicine*. Available via DIALOG. <http://www.emedicine.com/ped/topic325.htm>. Accessed 26 Nov 2008.
 17. Miller WJ, Sechtin AG, Campbell WL, et al. Imaging findings in Caroli's disease. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 333-337.
 18. Gupta AK, Gupta A, Bhardwaj VK, et al. Caroli's disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 233-510.
 19. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): Jul 19, 2001.
 20. Lowenfels A. Does bile promote extracolonic cancer? *Lancet* 1978; 2: 239-241.
 21. Toma P, Lucigrai G, Pelizza A. Sonographic patterns of Caroli's disease: report of 5 new cases. *J Clin Ultrasound* 1991;19:155-161.
 22. Bistriz L, Tamboli C, Bigam D, et al. Polycystic liver disease: experience at a teaching hospital. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2212-2217.
 23. Desmet VJ. Pathogenesis of ductal plate malformation. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S356-S360.
 24. Waanders E, te Morsche RH, de Man RA, et al. Extensive mutational analysis of PRKCSH and SEC63 broadens the spectrum of polycystic liver disease. *Genetik Hum Mutat* 2006; 27:830.
 25. Qiu-Sheng Shi, Ling-Xi Xing, Li-Fang Jin, et al. Imaging findings of bile duct hamartomas: a case report and literature review *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):13145-13153
 26. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977; 134:263-269
 27. Zhan JH, Hu XL, Dai CJ, et al. Expressions of p53 and inducible nitric oxide synthase in congenital choledochal cysts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004;3:120-123.
 28. H vM. Über die Zystenleber. *Beitr Pathol Anatom* 1918; 64: 47-532
 29. Lung PF, Jaffer OS, Akbar N, et al. Appearances of von meyenburg complex on cross sectional imaging. *J Clin Imaging Sci* 2013; 3: 22
 30. Alan G. Rose. *Atlas of Gross Pathology With Histologic Correlation*. Cambridge University Press. 2008; 672.

ÇOCUKLARDA HEPATOTROPİK VİRAL HEPATİTLER

Meryem KEÇELİ BAŞARAN¹

GENEL BİLGİLER

Viral hepatitler, tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Viral hepatitler hem akut enfeksiyon hem de hepatit B, C ve D durumunda kronik aktif hepatite yol açabilir. Tedavi edilmediğinde ise siroz ve ilerleyen yaşlarda hepatoselüler karsinoma neden olabilir. Bu yüzden çocukluk döneminde risk grubundaki bireyler taranmalıdır.

Çocukluk döneminde tanı alındığında yeterli ve etkili tedavi edilmelidir. Dünyada en yaygın on kanserden biri olan hepatoselüler karsinom, hepatit B ile yakından ilişkilidir. Dünyanın bazı bölgelerinde ise hepatit C virüsü ile ilişkisi ortaya konulmuştur (1).

Hepatit virüslerini özetleyecek olursak;

Hepatit A virüsü

Hepatovirüs olarak sınıflandırılan Hepatit A virüsü (HAV), pikornavirüs ailesinden bir RNA virüsüdür. Fekal-oral yolla bulaşır ve salgın hepatitlerin en sık nedenidir. Toplumda küçük yaşlardan itibaren yüksek antikor düzeyleri görülür. Akut hepatitlerin en sık nedenidir.

Hepatit B virüsü

Hepadnavirüs grubunun bir üyesi olan Hepatit B virüsü (HBV) hem tek hem çift sarmallı DNA genomu içerir. Hepatit B virüsü insan popülasyonunda endemiktir. Doğal hepadna virüsü enfeksiyonları dağ sıçanları, sincap ve ördekler gibi diğer memelilerde de görülür.

Hepatit C virüsü

Hepatit C virüsü (HCV), flavivirüslerle uzak-tan ilişkili (muhtemelen evriminde) görünen zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Birkaç genotip tanımlanmıştır. Bu virüsün enfeksiyonu birçok ülkede yaygındır. Hepatit C virüsü, bazı ülkelerde kronik karaciğer hastalığı ve ayrıca primer olarak karaciğer kanseri ile ilişkilidir. Hepatosteatoz ile de ilişkili olduğu bilinmektedir.

Hepatit D virüsü

D virüsü (HDV), viroidlerle bir dizi benzerliği olan alışılmadık, tek sarmallı, dairesel bir RNA virüsüdür. Bu virüs, hepatositlerde çoğalmak için hepadna virüse ihtiyaç duyar. Dünyanın birçok yerinde akut ve ciddi kronik karaciğer hasarının önemli bir nedenidir.

¹ Uzm. Dr., Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, meryem.keceli07@yahoo.com

Çocuklarda yaştan küçük olması, enfeksiyon süresinin kısıtlılığı, histolojide hafif inflamasyon olması ve henüz siroz gelişmemiş olması tedaviye yanıtın olumlu yönde olmasını desteklemektedir. Çocuklarda HCV enfeksiyonunda kullanımı onaylanmış ilaçlar IFN-alfa, Peg-IFN, ribavirindir. Tedavi öncesi HCV RNA düzeyi ve genotipleme gereklidir. Çocuklarda önerilen tedavi Peg-IFN ve ribavirin kombinasyonudur (28).

KAYNAKLAR

- Altındış M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 173-6.
- Aszkenasy OM. A community outbreak of hepatitis A in a religious community in Indiana: failure of immune serum globulin to prevent the spread of infection. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 309-13.
- Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Fatality from hepatitis A in a child taking valproate. *J Child Neurol* 2000; 15: 135-6.
- Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, et al. HEV-specific T cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology*. 2012; 55: 695-708.
- Dalton HR, bendall RP, Keane FE, et al. Persistent carriage of hepatitis E in patients with HIV infection. *N Eng J Med*. 2009; 361: 1025-27.
- EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. [Practice Guideline]. 2012 Jul;57(1):167-85.
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen C, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. [Practice Guideline]. 2016 Jan;10(1):1-98.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2015 Oct 17;386(10003):1546-55.
- Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Dec 12;11:337.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Apr 18.
- Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Apr 01;213(7):1096-106.
- Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Feb;26(1):90-6.
- Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, Mizokami M, Fung J, Yuen MF. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Dec;45(12):3942-7.
- Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jan;81(1):27-33.
- Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, et al. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Jun;21(6):606 e1-10.
- Song G, Yang R, Rao H, Feng B, Ma H, Jin Q, et al. Serum HBV core-related antigen is a good predictor for spontaneous HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*. 2017 Mar;89(3):463-8.
- Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378(9785): 73-85. [CrossRef]
- Huang CR, Lo SJ. Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(40): 14589-97. [CrossRef]
- Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol*. 2003; 39(Suppl. 1): S212-9. [CrossRef]
- İnan D. Kronik delta hepatitinde tanı (akut ve kronik hepatit tanısı). In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 239-44.
- Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2013; 15(1): 31-8. [CrossRef]
- Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther*. 2005; 10(6): 721-6.
- Jonas, M.M., Children with hepatitis C. *Hepatology*, 2002. 36(5 Suppl 1): p.S173-8.
- Hepatitis C--global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*, 2000. 75(3): p.18-9.

25. Alter, M.J., Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(17): p. 2436-41.
26. Shepard, C.W., L. Finelli, and M.J. Alter, Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005. 5(9): p. 558-67.
27. Edlin, B.R., Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology*, 2002. 36(5 Suppl 1): p. S210-9.
28. McHutchison, J.G., Understanding hepatitis C. *Am J Manag Care*, 2004. 10(2 Suppl): p. S21-9.

VİRAL HASTALIKLARIN ÇOCUKLARDA KARACİĞERE ETKİSİ – 1 (NON-HEPATOTROPİK VİRÜSLER)

N. Ülkü ŞAHİN¹

GİRİŞ

Karaciğer değişik fonksiyonel ve anatomik yapılardan oluşmuş vücudun en büyük ve en önemli metabolik organıdır. Bu organın ana yapısını oluşturan parankimal hücreler (hepatositler) ve kolanjiositler tarafından karbonhidrat, protein, lipid metabolizmasının düzenlenmesi ile birçok ilaç ve kimyasal maddenin metabolizması, detoksifikasyonu, safra üretimi, regülasyonu ve sekresyonu yapılmaktadır. Karaciğer multifonksiyonel bir organ olması nedeniyle ilaçlar, enfeksiyöz etkenler, metabolik ve sistemik hastalıklardan yoğun olarak etkilenmektedir.

Viral enfeksiyonlar dünya genelinde mortalite ve morbiditenin hala en sık nedenleri arasındadır. Virüs konak ilişkisine bakıldığında; biri virüsün giriş yaptığı anatomik bölgede çoğalarak enfeksiyona sebep olduğu iken diğeri birincil çoğalma sonrasında ikincil viremi ile diğer uzak anatomik bölgelerde replikasyon göstermesidir. İkincil viremi daha sıklıkla karaciğer, dalak, lenf nodları ve kemik iliğinde olabilir. İkincil viremi ile sistemik yayılımın olması multiorgan etkilenmelerine sebep olur. Karaciğer viral enfeksiyonlar sırasında en sık etkilenen organlardan biridir.

Klasik hepatotropik virüsler, Hepatit A'dan E'ye kadar karaciğeri enfekte edebilen tek viral etkenler değildir. Diğer sistemik virüsler, hafif ve geçici aminotransferaz yükselmesinden akut hepatite ve bazen de akut karaciğer yetmezliği ve fulminan hepatite kadar değişebilen hepatik hasara neden olabilir. Klinik tablo klasik hepatotropik virüslerle ilişkili olandan ayırt edilemez. Bu ajanlar arasında Sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr Virüsü (EBV), Herpes virüsü, Varisella zoster virüsü (VZV), İnsan herpes virüsü (HHV) 6-7 ve 8, Parvovirüs-B19 ile Adenovirüsler bulunmaktadır (1).

Bu bölümde Hepatotrop viruslar dışındaki viral enfeksiyonların karaciğere olan etkisi güncel bilgiler ışığında anlatılmıştır.

ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZ

Enfeksiyöz mononükleoz (EM), EBV ile enfekte B hücrelerini ortadan kaldırmak için yoğun bir sitotoksik T lenfosit cevabından kaynaklanır. Genellikle, çocuklarda primer EBV enfeksiyonu serokonversiyon ile saptanıp, asemptomatik olarak seyreder.

Enfekte kişilerin %30-50' si EM tablosuna neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar EM tab-

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, drulkuulker@gmail.com

Patofizyolojik olarak invitro parvovirüs B19, P antijenine (globoside) bağlanarak hepatositlere girdiği ancak hepatositlerin, viral replikasyon için izin vermediği varsayılmaktadır. Parvovirus B19'un karaciğer yetmezliğine nasıl neden olduğu halen netlik kazanmamıştır. Parvovirus B19 ile indüklenen hepatit için önerilen varsayılan mekanizma, viral yapısal olmayan protein (NS) 1' in interlökin-6 ekspresyonunu aktive ettiği, bununla kaspaz 3 ve 9' u içeren intrinsik bir kaspaz yolunu aktive ederek hepatosit apoptozunu tetiklediği yönündedir (81,82).

219 otoimmün hepatit tanılı çocukta genetik olarak HLA DRB1 03: 01 sahip genç hastalarda Parvovirus B19' un otoimmün hepatit patogenezinde yer alabildiği gösterilmiştir (83).

Histopatolojik olarak hafif lobüler hepatitten massif hepatik nekroza kadar geniş bir spektrum gözlenmiştir. Enflamatuvar infiltratlar ile küçük lenfosit agregatları gözlenmiş ancak viral inklüzyonlar rutin olarak gözlenmemiştir. Ancak bir vaka raporunda immünohistokimya ile parvovirus tarafından üretilen yapısal bir protein olan VP1 antijeni tespit edildi (78).

Önerilen net bir tedavisi yoktur. Yapılan çalışmalarda immunsupresan tedaviler ve yüksek doz nonspesifik immünglobülin ile iyi yanıtlar alınmıştır.

RUBELLA (KIZAMIKÇIK)

Kızamıkçık virüsü ile en sık asemptomatik transaminaz yüksekliği ile akut hepatit bildirilmiştir. Morfoloji, klasik akut hepatite benzer şekilde hepatositlerin, fokal hepatosit nekrozunun ve infiltre edici mononükleer hücrelerin balonlu dejenerasyonu mevcuttur. Ayrıca, çocuklarda hepatositlerin dev hücre dönüşümü ile ölümcül fulminan hepatik yetmezlik bildirilmiştir (84).

Tedavisi semptomatik izlem ve destek tedavidir.

RUBEOLA (KIZAMIK)

Kızamık, ağırlıklı olarak çocukları etkileyen ve makülopapüler döküntü, Koplik lekeleri, ök-

sürük, konjonktivit, ateş ve lenfadenopatiye neden olan bulaşıcı, akut, ateşli bir hastalıktır. Virüs vücuda akciğerler veya konjonktiva yoluyla girer, bu bölgelerde çoğalır. Daha sonra tekrar çoğaltma ve lenfoid proliferasyon'un meydana geldiği retiküloendotelial sisteme taşınır. Geçici transaminaz yüksekliği kızamıkta sık gözlenir. Yapılan karaciğer biyopsilerinde akut kolanjit, lenfosit, eozinofil ve nötrofiller ile periportal inflamasyon ve periportal hepatosit nekrozu gözlenir. Balon dejenerasyonu, kolestaz ve çok çekirdekli dev hücreler içinde inklüzyon cisimleri gözlenir.

Geniş vaka sayılı bir çalışmada akut hepatit, ≥ 20 yaş arasındaki yetişkinlerde daha yaygın olarak gözlenmiştir (85).

Kızamık virüs enfeksiyonunda komplikasyon oranı %10-40 'dır. Geçici transaminaz yüksekliği sık bir komplikasyondur ve semptomatik olarak tedavi edilir.

KAYNAKLAR

1. Gallegos-Orozco JF, Rakela-Brödner J. Hepatitis Viruses: Not Always What It Seems to Be - PubMed. Rev Med Chil. 2010;138(10):1302-11.
2. Gao LW, Xie Z De, Liu YY, Wang Y, Shen KL. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China. World J Pediatr. 2011 Feb;7(1):45-9.
3. Kharchenko Y, Zaretska A, Broshkov M. THE FEATURES OF THE COURSE OF INFECTIOUS MONONUKLEOSIS OF DIFFERENT ETIOLOGY IN CHILDREN. Georg Med News. 2019;287:51-6.
4. Weinberg J. Epstein-Barr virus. In: Kliegman S, St Geme S, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. WB: Saunders Company; 2019. p. 1715-8.
5. Katz B. Epstein-Barr virus (mononucleosis and lymphoproliferative disorders). In: Long S, Pickering L, Prober CG, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1059-65.
6. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. Vol. 102, Journal of Clinical Virology. Elsevier B.V.; 2018. p. 84-92.
7. González Saldáa N, Monroy Colín VA, Pía Ruiz G, Juárez Olguín H. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in

- Mexican children. Vol. 5, BMC Research Notes. BMC Res Notes; 2012.
8. Wang Y, Li J, Ren YY, Zhao H. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 21];19(4):382–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24459643/>
 9. Salgado C, Garcia AM, Rúbio C, Cunha F. Infectious mononucleosis and cholestatic hepatitis: A rare association. *Acta Med Port*. 2017 Dec 1;30(12):886–8.
 10. Markin RS. Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in liver. *Liver* [Internet]. 1994 [cited 2020 Jun 21];14(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8177024/>
 11. Adams LA, Deboer B, Jeffrey G, Marley R, Garas G. Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 [cited 2020 Jun 21];21(11):1758–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16984606/>
 12. Markin RS, Linder J, Zuerlein K, Mroczek E, Grierson HL, Brichacek B, et al. Hepatitis in fatal infectious mononucleosis. *Gastroenterology* [Internet]. 1987 [cited 2020 Jun 21];93(6):1210–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3678738/>
 13. Crum NF. Epstein Barr Virus hepatitis: Case series and review [Internet]. Vol. 99, Southern Medical Journal. *South Med J*; 2006 [cited 2020 Jun 21]. p. 544–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16711324/>
 14. Alshak NS, Jiminez AM, Gedebo M, Thung SN, Podesta L, Stephen Nichols W, et al. Epstein-Barr virus infection in liver transplantation patients: Correlation of histopathology and semiquantitative epstein-barr virus-DNA recovery using polymerase chain reaction. *Hum Pathol* [Internet]. 1993 [cited 2020 Jun 21];24(12):1306–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8276378/>
 15. Masia R, Misdradj J. Liver and Bile Duct Infections. In: *Diagnostic Pathology of Infectious Disease* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2020 Jun 21]. p. 272–322. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152297/>
 16. Liu R-H, Li J, Qu N-Y, Li Z-P. [Clinical features of children with Epstein-Barr virus-related acute liver failure: an analysis of four cases]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Jun 17];20(12):1030–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30572993>
 17. Sauvageau A, Racette S. Fatal acute hepatitis in infectious mononucleosis in a forensic setting: A case report. *Med Sci Law* [Internet]. 2005 [cited 2020 Jun 21];45(3):261–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16117288/>
 18. Ghosh A, Ghoshal UC, Kochhar R, Ghoshal P, Banerjee PK. Infectious mononucleosis hepatitis: report of two patients. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 1997 Jul [cited 2020 Jun 21];16(3):113–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9248190>
 19. Lazrek M, Boitrelle F, Dewilde A, Schanen C, Chopin C, Desreumaux P, et al. [Fatal fulminant Epstein-Barr virus hepatitis]. *Ann Biol Clin* [Internet]. 2006 [cited 2020 Jun 21];64(2):170–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556529>
 20. Hara S, Hoshino Y, Naitou T, Nagano K, Iwai M, Suzuki K, et al. Association of virus infected-T cell in severe hepatitis caused by primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2020 Jun 21];35(3):250–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16181807/>
 21. Kang MJ, Kim TH, Shim KN, Jung SA, Cho MS, Yoo K, et al. Infectious mononucleosis hepatitis in young adults: Two case reports. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 21];24(4):381–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949739/>
 22. Selective Retention of Activated CD8+ T Cells by the Normal Liver - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jun 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477588/>
 23. High Th1-type Cytokine Serum Levels in Patients With Infectious Mononucleosis - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jun 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15745050/>
 24. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Lan Xu J, et al. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jun 21];32(7):757–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11486177/>
 25. Vento S, Guella L, Mirandola F, Cainelli F, Di Perri G, Solbiati M, et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* [Internet]. 1995 Sep 2 [cited 2020 Jun 21];346(8975):608–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7651006/>
 26. Shah J, Lingiah V, Pyrsopoulos N, Galan M. Acute Liver Injury due to Severe Epstein-Barr Virus Infection. *ACG Case Reports J*. 2020 Feb;7(2):e00325.
 27. Bornkamm GW, Hammerschmidt W. Molecular virology of Epstein-Barr virus [Internet]. Vol. 356, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society; 2001 [cited 2020 Jun 21]. p. 437–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313004/>
 28. Kutok JL, Wang F. SPECTRUM OF EPSTEIN-BARR VIRUS-ASSOCIATED DISEASES. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2006 Feb;1(1):375–404.
 29. Park R, Miller G. Epstein-Barr Virus-Induced Nodules on Viral Replication Compartments Contain RNA Processing Proteins and a Viral Long Noncoding RNA. *J Virol*. 2018 Aug 1;92(20).

30. Bollard CM, Cohen JL. How i treat t-cell chronic active epstein-barr virus disease. *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2899–905.
31. Green M, Michaels MG. Epstein-barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 24];13(SUP-PL. 3):41–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347213/>
32. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol J*. 2010;7.
33. Fulminant Hepatic Failure and Fatal Encephalopathy Associated With Epstein-Barr Virus Infection - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jun 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6738423/>
34. Okano M, Pirruccello SJ, Grierson HL, Johnson DR, Thiele GM, Purtilo DT. Immunovirological studies of fatal infectious mononucleosis in a patient with X-linked lymphoproliferative syndrome treated with intravenous immunoglobulin and interferon- α . *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1990 [cited 2020 Jun 21];54(3):410–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2302842/>
35. Cytomegalovirus Induced Hepatitis in an Immuno-competent Host - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jun 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946441/>
36. KOSAI K -I, KAGE M, KOJIRO M. Clinicopathological study of liver involvement in cytomegalovirus infection in infant autopsy cases. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1991 [cited 2020 Jun 26];6(6):603–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1664263/>
37. Zuppan CW, Dang Bui H, Grill BG. Diffuse hepatic fibrosis in congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1986 [cited 2020 Jun 25];5(3):489–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3014104/>
38. Ghishan FK, Greene HL, Halter S, Barnard JA, Moran JR. Noncirrhotic Portal Hypertension in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Hepatology* [Internet]. 1984 [cited 2020 Jun 25];4(4):684–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6086485/>
39. Sun CCJ, Keene CL, Nagey DA. Hepatic fibrosis in congenital cytomegalovirus infection: With fetal ascites and pulmonary hypoplasia. *Fetal Pediatr Pathol* [Internet]. 1990 [cited 2020 Jun 25];10(4):641–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2164662/>
40. Kadambari S, Whittaker E, Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: How best to manage? [Internet]. Vol. 105, *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jun 30]. p. F334–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615830/>
41. Verma Y, Gupta E, Kumar N, Hasnain N, Bhadoria AS, Pamecha V, et al. Earlier and higher rates of cytomegalovirus infection in pediatric liver transplant recipients as compared to adults: An observational study. *J Lab Physicians* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Jun 28];10(02):221–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692591/>
42. Verma Y, Gupta E, Kumar N, Hasnain N, Bhadoria AS, Pamecha V, et al. Earlier and higher rates of cytomegalovirus infection in pediatric liver transplant recipients as compared to adults: An observational study. *J Lab Physicians* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Jun 24];10(02):221–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692591/>
43. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review [Internet]. Vol. 73, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2016 [cited 2020 Jun 24]. p. 1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346637/>
44. Goel A, Chaudhari S, Sutar J, Bhonde G, Bhatnagar S, Patel V, et al. Detection of Cytomegalovirus in Liver Tissue by Polymerase Chain Reaction in Infants With Neonatal Cholestasis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Jun 24];37(7):632–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29389827/>
45. Siu SLY, Chan LWM, Kwong ANS. Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice. *Hong Kong Med J* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Jun 24];24(3):270–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807952/>
46. The Viral Association of Neonatal Cholestasis in Sweden: A P... : *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/1998/07000/The_Viral_Association_of_Neonatal_Cholestasis_in.10.aspx
47. Hu J, Zhao H, Lou D, Gao H, Yang M, Zhang X, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections, risk factors, and their influence on the liver function of patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2018 Nov 16 [cited 2020 Jun 28];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445927/>
48. Dietrich M, Schieffelin J. Congenital cytomegalovirus infection. *Ochsner J* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Jun 30];19(2):123–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258424/>
49. Bedel AN, Hemmelgarn TS, Kohli R. Retrospective review of the incidence of cytomegalovirus infection and disease after liver transplantation in pediatric patients: Comparison of prophylactic oral ganciclovir and oral valganciclovir [Internet]. Vol. 18, *Liver Transplantation*. Liver Transpl; 2012 [cited 2020 Jun 28]. p. 347–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22139888/>

50. Britt WJ, Prichard MN. New therapies for human cytomegalovirus infections [Internet]. Vol. 159, Antiviral Research. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2020 Jun 25]. p. 153–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227153/>
51. Liu ZF, Fang F, Dong YS, Li G, Zhen H. Experimental study on the prevention and treatment of murine cytomegalovirus hepatitis by using allitridin. Antiviral Res [Internet]. 2004 [cited 2020 Jun 29];61(2):125–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670586/>
52. Cifaldi L, Doria M, Cotugno N, Zicari S, Cancrini C, Palma P, et al. DNAM-1 activating receptor and its ligands: How do viruses affect the NK cell-mediated immune surveillance during the various phases of infection? [Internet]. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366013/>
53. Nikzad R, Angelo LS, Aviles-Padilla K, Le DT, Singh VK, Bimler L, et al. Human natural killer cells mediate adaptive immunity to viral antigens. Sci Immunol [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 30];4(35). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31076527/>
54. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, Bellizzi A, Barucca V, Chiarini F, et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: Status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. Virol J [Internet]. 2009 [cited 2020 Jul 1];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348670/>
55. Mirchandani D, Jawed R, Khawar N, Narula P, John M. Effectiveness of early antiviral therapy in disseminated neonatal herpes simplex virus 2 (HSV-2) with fulminant hepatic failure. Am J Case Rep [Internet]. 2017 Apr 10 [cited 2020 Jul 1];18:381–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392553/>
56. Fingerroth JD. Herpesvirus infection of the liver. Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2000 [cited 2020 Jul 2];14(3):689–719. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987116/>
57. Maeba S, Hasegawa S, Shimomura M, Ichimura T, Takahashi K, Motoyama M, et al. Successful Treatment of Corticosteroid with Antiviral Therapy for a Neonatal Liver Failure with Disseminated Herpes Simplex Virus Infection. Am J Perinatol Reports [Internet]. 2015 Apr 6 [cited 2020 Jul 1];05(02):e089–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26495160/>
58. Mcgoogan KE, Haafiz AB, González Peralta RP. Herpes simplex virus hepatitis in infants: Clinical outcomes and correlates of disease severity. J Pediatr [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Jul 1];159(4):608–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529822/>
59. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections [Internet]. Vol. 42, Seminars in Perinatology. W.B. Saunders; 2018 [cited 2020 Jun 30]. p. 168–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544668/>
60. Vincenzi R, Fonseca EA, Roda KMO, Porta G, Candido HL, Benavides MR, et al. Living donor liver transplantation for neonatal fulminant hepatitis due to herpes simplex virus infection. Pediatr Transplant [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Jul 1];21(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736976/>
61. Yamada K, Yamamoto Y, Uchiyama A, Ito R, Aoki Y, Uchida Y, et al. Successful treatment of neonatal herpes simplex-type 1 infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis and acute liver failure. Tohoku J Exp Med [Internet]. 2008 Jan 19 [cited 2020 Jul 1];214(1):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212481/>
62. Otsubo K, Fukumura A, Hirayama M, Morimoto T, Kato M, Mochizuki H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by systemic herpes simplex virus type 1 infection: Successful treatment with dexamethasone palmitate. Pediatr Int [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Jul 1];58(5):390–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076380/>
63. Clinical Aspects of Chickenpox and Herpes Zoster - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8063022/>
64. Rowland P, Wald ER, Mirro JR, Yunis E, Albo VC, Wollman MR, et al. Progressive varicella presenting with pain and minimal skin involvement in children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol [Internet]. 1995 [cited 2020 Jul 1];13(7):1697–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7602360/>
65. Han SB, Seo YE, Kim S koo, Lee JW, Lee DG, Chung NG, et al. Varicella with rapidly progressive hepatitis presenting with multiple hepatic nodules in a child with acute leukemia. J Infect Chemother [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 Jul 1];22(12):822–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496601/>
66. Feldnan S, Grout JD, Andrew ME. Incidence and natural history of chemically defined varicella-zoster virus hepatitis in children and adolescents. Scand J Infect Dis [Internet]. 1997 [cited 2020 Jul 2];29(1):33–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112295/>
67. Varicella-zoster Virus Infection in Children With Malignancy - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7850684/>
68. Lu YC, Fan HC, Wang CC, Cheng SN. Concomitant use of acyclovir and intravenous immunoglobulin rescues an immunocompromised child with disseminated varicella caused multiple organ failure. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Jul 1];33(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127434/>
69. Management of Varicella Zoster Infections in Immunocompetent Hosts - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3044097/>
70. Postexposure Prophylaxis of Varicella in Children With Leukemia by Oral Acyclovir - PubMed [Internet]. [cited

- 2020 Jul 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8545216/>
71. Managing Herpes Zoster in Immunocompromised Patients - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17939900/>
 72. Verolet CM, Pittet LF, Wildhaber BE, McLin VA, Rodriguez M, Grillet S, et al. Long-term Seroprotection of Varicella-zoster Immunization in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Transplantation* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Jul 1];103(11):e355–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335765/>
 73. Schaberg KB, Kambham N, Sibley RK, Higgins JPT. Adenovirus hepatitis: Clinicopathologic analysis of 12 consecutive cases from a single institution. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Jul 3];41(6):810–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296681/>
 74. Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, De Petris G, Kusne S, Seville MT, et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 4];42(1):105–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23979854/>
 75. Cames B, Rahier J, Burtomboy G, Goyet J de V de, Reding R, Lamy M, et al. Acute adenovirus hepatitis in liver transplant recipients. *J Pediatr* [Internet]. 1992 [cited 2020 Jul 4];120(1):33–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731021/>
 76. Bründler MA, Rodriguez-Baez N, Jaffe R, Weinberg AG, Rogers BB. Adenovirus ascending cholangiohepatitis. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2003 Mar [cited 2020 Jul 4];6(2):156–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574911/>
 77. Stephenson K, Rhee E, Barouch D. Adenoviruses. In: Mandell G, Douglas R, Bennet J, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. New York: Churchill Livingstone; 2019. p. 1908–15.
 78. Pinho JRR, Alves VAF, Vieira AF, Morales MOS, Fonseca LEP, Guz B, et al. Detection of human parvovirus B19 in a patient with hepatitis. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jul 4];34(9):1131–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11514836/>
 79. Mogensen TH, Jensen JMB, Hamilton-Dutoit S, Larsen CS. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 Aug 20 [cited 2020 Jul 4];10:246. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2036411/>
 80. Perrini S, Guidi B, Torelli P, Forte A. Epatite acuta con colestasi da parvovirus B19. *Pediatr Medica e Chir* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 4];36(5–6):224–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669893/>
 81. Poole BD, Karetnyi Y V, Naides SJ. Parvovirus B19-Induced Apoptosis of Hepatocytes. *J Virol* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2020 Jul 4];78(14):7775–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15220451/>
 82. Poole BD, Zhou J, Grote A, Schiffenbauer A, Naides SJ. Apoptosis of Liver-Derived Cells Induced by Parvovirus B19 Nonstructural Protein. *J Virol* [Internet]. 2006 Apr 15 [cited 2020 Jul 4];80(8):4114–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16571827/>
 83. Taubert R, Diestelhorst J, Junge N, Kirstein MM, Pischke S, Vogel A, et al. Increased seroprevalence of HAV and parvovirus B19 in children and of HEV in adults at diagnosis of autoimmune hepatitis. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Jul 6];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487523/>
 84. Figueiredo CA, Oliveira MI de, Tarandachi PR, Carvalho WB de, Kanamura CT, Scatena R dos S. Fatal acute liver failure in a child due to acquired rubella infection [Internet]. Vol. 61, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier; 2014 [cited 2020 Jul 6]. p. 1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25023706/>
 85. Ben-Chetrit E, Oster Y, Jarjou'i A, Megged O, Lachish T, Cohen MJ, et al. Measles-related hospitalizations and associated complications in Jerusalem, 2018–2019. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Jul 6];26(5):637–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31499179/>

BÖLÜM 90

VİRAL HASTALIKLARIN ÇOCUKLARDA KARACİĞERE ETKİSİ – 2 (NON-HEPATOTROPİK VİRÜSLER)

N. Ülkü ŞAHİN¹
Tuğba ERAT²

GİRİŞ

Bu bölüm, “Viral Hastalıkların Çocuklarda Karaciğere Etkisi” isimli bir önceki bölümün devamıdır. Daha nadir görülen karaciğere etkili viral etkenlerden bahsedilecektir. Kaynakça önceki bölüme dahil olacak şekilde yine aynı referans aralıklarıyla belirtilmiştir.

CORONAVİRUS

Coronavirüs, akut solunum sıkıntısı sendromuna (SARS) hızla ilerleyebilen atipik bir pnömoni etkenidir.

Karaciğer yetmezliği bu hastalarda yaygındır ve yüksek transaminazlar vakaların yaklaşık %60’ ında görülür. Transaminazlar daha ciddi vakalarda daha yüksek olarak görünmektedir.

Karaciğer histolojisi, zaman zaman asidofil cisimcikli lobüler hepatit, belirgin Kupffer hücreleri, artmış hepatosit mitozu, fokal hafif balon dejenerasyonu ve hafif portal sistem enflamasyonu gösterir.

Yapılan tek merkezli çalışmalarda en yaygın gözlenen laboratuvar anormalliği artmış ALT,

AST, kreatin kinaz MB (CK-MB) ve LDH dir. Vakaların %16 ila %53’ ünün anormal transaminaz düzeylerine sahip olduğu raporlanmıştır (1). Kolanjosit hasarı için tanısal bir biyobelirteç olan GGT anormalliği daha az oranda bildirilmiştir. Karaciğer tutulumu olan pediatrik hastaların daha ağır seyretme eğiliminde olduğu gözlenmiştir (2).

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) hastalarında karaciğer hasarı; viral sitotoksisite, kullanılan ilaçlara (parasetamol, lopinavir, ritonavir, aseltamavir) bağlı karaciğer hasarı, sitokin fırtınası veya pnömoni ile ilişkili hipoksinin neden olduğu sistemik inflamasyon gibi diğer nedenlerden kaynaklanabilir. Virüsünün karaciğer dokusunda bulunduğu gösterilmiştir, ancak viral titre nispeten düşüktür çünkü; hepatositte viral inklüzyonlar gözlenmemiştir. Virusun ACE-2 reseptörleri aracılığı ile bu reseptörü taşıyan hepatosit, kupffer hücresi ve kolanjiyositlere doğrudan bağlanabileceği gösterilmiştir (3).

Hafif COVID-19 vakalarında karaciğer hasarı genellikle geçicidir ve herhangi bir özel tedavi olmaksızın normale dönebilir. Çok yüksek transaminaz düzeyleri gözlenirse bile belirgin

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, drulkuulker@gmail.com

² Uzm. Dr., Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, tugbacancan84@hotmail.com

hepatosit nekrozu gözlenmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde karaciğer monositlerinin ve makrofajlarının hücresel dağılımını değiştirdiği, lenfositik hepatit ve hepatosellüler dejenerasyonu geliştiği, karaciğerde yağ metamorfozu ve hepatik nekroz olsa da, hepatosit rejenerasyonun yoğun olduğu gösterilmiştir (27).

Lassa virüs glikoproteinindeki yüksek genetik çeşitlilik aşı geliştirilmesini engellemektedir (28). Bundan dolayı Lassa ateşinden kurtulan hastalarının hafıza B hücreleri tarafından üretilen Lassa virüsü (LASV) glikoproteinine karşı oluşan monoklonal antikorlar (MAb) tedavide denenmekte ve başarılı sonuçlar alınmaktadır (29).

İNSAN HERPES VİRUS-6

İnsan herpes virüsü 6, HHV-6A ve HHV-6B iki alt tipi olan CMV ile aynı alt familyaya ait bir lenfotropik herpes virüsüdür. Birincil enfeksiyona neden olan virüs immunsupresyon altında, latent enfeksiyona neden olup karaciğer nakli alıcılarında aktive olarak, ateş, hepatit, ensefalit ve daha yüksek greft disfonksiyon oranları gibi çeşitli klinik sendromlara neden olabilir. Karaciğer nakli hastalarında HHV-6 enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatiktir (30).

Etiyolojisi bilinmeyen karaciğer yetmezliğinden bir viral ajanın sorumlu olduğu ileri sürülmüştür, ancak hangi virüsün veya virüslerin sorumlu olabileceği bilinmemektedir. HHV-6, idiyopatik karaciğer yetmezliği nedeniyle nakil olan hastaların karaciğer dokularında daha sık ve yüksek oranda gösterilmiştir (31).

Olgu sunumları şeklinde daha önce sağlıklı olan, immunsupresyon almayan çocuklarda, fulminant karaciğer yetmezliği nedeni olarak gösterilmiştir. Hastada 1 hafta içinde fulminant karaciğer yetmezliği gelişmiş ve tek etiyolojik etken olarak HHV-6 seroloji pozitifliği gösterilmiştir (32).

Histopatolojik olarak HHV-6B DNA'nın varlığı karaciğer dokusunda PCR ve portal ven endotel hücrelerinde hibridizasyon (ISH) ile gösterilmiştir. Histolojik inceleme, aspirin reçete

edilmemiş olsa da Reye sendromuna benzeyen mikrovaziküler steatoz olduğunu gösterilmiştir (33). Tedavide semptomatik ve doku invaziv enfeksiyonlarda gansiklovir, foskarnet veya siddetli kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır (30). Ayrıca; karaciğer HHV6 rejeksiyonundan CMV profilaksisinin verilmemesi sorumlu tutulmakta ve mutlaka ilk 6 ay oral valgansiklovir profilaksisi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. JAMA Netw open [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Jul 8];3(6):e2010895. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492165/>
2. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 8];5(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405603/>
3. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges [Internet]. Vol. 5, The Lancet Gastroenterology and Hepatology. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2020 Jul 8]. p. 428–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145190/>
4. Li J, Fan J-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. J Clin Transl Hepatol [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Jul 8];8(1):1–5. Available from: <https://pmc/articles/PMC7132021/?report=abstract>
5. Indolfi G, Bartolini E, Serranti D, Azzari C, Resti M. Hepatitis C in children co-infected with human immunodeficiency virus [Internet]. Vol. 61, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 [cited 2020 Jul 9]. p. 393–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26147631/>
6. Risk of Acute Liver Injury With Antiretroviral Therapy by Viral Hepatitis Status - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28470014/>
7. Clarke DF, Penazzato M, Capparelli E, Cressey TR, Si-berry G, Sugandhi N, et al. Prevention and treatment of HIV infection in neonates: evidence base for existing WHO dosing recommendations and implementation considerations [Internet]. Vol. 11, Expert Review of Clinical Pharmacology. Taylor and Francis Ltd; 2018 [cited 2020 Jul 9]. p. 83–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29039686/>

8. Fan C, Zhang F, Chen C. Antiretroviral therapy in HIV-infected children. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 9];71(5):455–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652902/>
9. Elachola H, Ditekemena J, Zhuo J, Gozzer E, Marchesini P, Rahman M, et al. Yellow fever outbreaks, vaccine shortages and the Hajj and Olympics: call for global vigilance [Internet]. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2020 Jul 14]. p. 1155. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134621/>
10. [Yellow Fever] - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12806465/>
11. Quaresma JAS, Duarte MIS, Vasconcelos PFC. Midzonal lesions in yellow fever: A specific pattern of liver injury caused by direct virus action and in situ inflammatory response. *Med Hypotheses* [Internet]. 2006 [cited 2020 Jul 14];67(3):618–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650626/>
12. Diniz LMO, Romanelli RMC, De Carvalho AL, Teixeira DC, De Carvalho LFA, Ferreira Cury V, et al. Perinatal Yellow Fever: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Jul 14];38(3):300–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29634624/>
13. Monath TP. Treatment of yellow fever [Internet]. Vol. 78, *Antiviral Research*. Antiviral Res; 2008 [cited 2020 Jul 14]. p. 116–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061688/>
14. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2020 Jul 14];39(2):76–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17507286/>
15. Outcome of Severe Dengue Viral Infection-caused Acute Liver Failure in Thai Children - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851434/>
16. Shah J, Lingiah V, Pyrsopoulos N, Galan M. Acute Liver Injury due to Severe Epstein-Barr Virus Infection. *ACG Case Reports J*. 2020 Feb;7(2):e00325.
17. Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SDP, Dissanayake H, et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 14];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27391896/>
18. Póvoa TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, Paes M V. The pathology of severe dengue in multiple organs of human fatal cases: Histopathology, ultrastructure and virus replication. *PLoS One* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2020 Jul 14];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24736395/>
19. Caleo G, Theocharakis F, Lokuge K, Weiss HA, Inamdar L, Grandesso F, et al. Clinical and epidemiological performance of WHO Ebola case definitions: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jul 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593318/>
20. Leligdowicz A, Fischer WA, Uyeki TM, Fletcher TE, Adhikari NKJ, Portella G, et al. Ebola virus disease and critical illness. *Crit Care* [Internet]. 2016 Jul 29 [cited 2020 Jul 15];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653186/>
21. Muñoz-Fontela C, McElroy AK. Ebola virus disease in humans: Pathophysiology and immunity. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology* [Internet]. Springer Verlag; 2017 [cited 2020 Jul 15]. p. 141–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653186/>
22. First Newborn Baby to Receive Experimental Therapies Survives Ebola Virus Disease [Internet]. [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583641/>
23. Pécheur E-I, Borisevich V, Halfmann P, Morrey JD, Smee DE, Prichard M, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2020 Jul 18];90(6):3086–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26739045/>
24. Lassa fever in West African sub-region: an overview - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17378212/>
25. Greenky D, Knust B, Dziuban EJ. What pediatricians should know about lassa virus [Internet]. Vol. 172, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2018 [cited 2020 Jul 18]. p. 407–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5970952/>
26. Downs IL, Shaia CI, Zeng X, Johnson JC, Hensley L, Saunders DL, et al. Natural history of aerosol induced Lassa fever in non-human primates. *Viruses* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Jul 18];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485952/>
27. Sattler RA, Paessler S, Ly H, Huang C. Animal models of lassa fever [Internet]. Vol. 9, *Pathogens*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485952/>
28. Ibukun FI. Inter-lineage variation of lassa virus glycoprotein epitopes: A challenge to lassa virus vaccine development [Internet]. Vol. 12, *Viruses*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244402/>
29. Cross RW, Hastie KM, Mire CE, Robinson JE, Geisbert TW, Branco LM, et al. Antibody therapy for Lassa fever [Internet]. Vol. 37, *Current Opinion in Virology*. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2020 Jul 18]. p. 97–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401518/>

30. Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM. HHV-6 in liver transplantation: A literature review. *Liver Int* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Jul 20];38(2):210–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13506>
31. Yang CH, Sahoo MK, Fitzpatrick M, Lau A, Pinsky BA, Martinez OM. Evaluating for Human Herpesvirus 6 in the Liver Explants of Children With Liver Failure of Unknown Etiology. *J Infect Dis*. 2019;220(3):361–9.
32. Szewc A, Taylor S, Cage G, Jacobsen J, Bulut O, de Mello D. Acute Liver Failure in an Adolescent Male Induced by Human Herpesvirus 6 (HHV-6): A Case Report With Literature Review. *Lab Med* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 21];49(2):165–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390152/>
33. Aita K, Jin Y, Irie H, Takahashi I, Kobori K, Nakasato Y, et al. Are there histopathologic characteristics particular to fulminant hepatic failure caused by human herpesvirus-6 infection? A case report and discussion. *Hum Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jul 21];32(8):887–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11521236/>

ÇOCUKLUK DÖNEMİ BİLİRUBİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI VE YAKLAŞIM

Esra POLAT¹

GİRİŞ

Hem içeren bileşiklerin parçalanması sonucunda meydana gelen bilirubinin en büyük kaynağı yaşlanmış eritrositlerin yıkılması ile ortaya çıkan hemoglobindir (1,2). Günlük bilirubin üretiminin (yaklaşık 4 mg/kg/gün) yaklaşık %80'i hemoglobin kaynaklıdır; ayrıca sitokromlar, katalaz, peroksidaz ve triptofan pirola gibi diğer hemoproteinler de bilirubin üretimine katkıda bulunur. İnefektif eritropoezin günlük bilirubin üretimine katkısı yaklaşık %3 oranındadır (2). Düşük konsantrasyonlarda sitoprotektif olan bilirubin aslında toksik bir maddedir. Ancak, albümine sıkı bağlanmak ve karaciğer tarafından hızlıca konjuge edilerek atılmak suretiyle zararsız hale getirilir (3). Bu mekanizmaların herhangi bir aşamasında meydana gelebilecek bir aksama sarılık kliniği ile ortaya çıkar.

BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Hem; ilk olarak retiküloendotelial hücrelerde, mikrozomal bir enzim olan, hem oksijenaz enzimi sayesinde biliverdine dönüşür. Daha sonra sitozolik enzim biliverdin reduktaz ile biliverdinin bilirubine dönüşümü gerçekleşir. İçerdiği hidrojen bağı nedeniyle, bilirubin suda çözün-

mez, ancak yağda çözünür. Bilirubinin kanda taşınabilmesi için öncelikle suda çözünür hale gelmeye ihtiyacı vardır (3,4). Bu süreç 3 temel aşamada gerçekleşir; bilirubinin hepatositlere alınması, hepatositlerde bilirubinin enzimatik yollarla konjuge edilmesi, konjuge edilmiş bilirubinin hepatosit dışına salınması.

Plazmadaki bilirubin dolaşımdaki albümine sıkıca bağlanmış durumdadır (konjuge olmayan bilirubin, indirekt bilirubin). Bilirubin-albümin kompleksi hepatosit membranında albümin-den ayrılır, membran taşıyıcı reseptör aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyon ile hepatositler tarafından alınır. İlk aşama karaciğerde enzim aracılıklı glukuronidasyondur. Bilirubin öncelikle glutatyon-S-transferaza bağlanarak hepatositlerde depolanır, mikrozomal bir enzim olan UGT1A1 (Uridin difosfat glukuronozil transferaz tip 1) aracılığıyla uridin difosfat glukuronik asiti (UDPGA) glukuronid vericisi olarak kullanır. Sonuç olarak esterifikasyon ile bilirubin glukuronidlere konjuge edilir (bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid), glukuronidasyon sonucunda bilirubin suda çözünür hale gelir. Bilirubin diglukuronid (konjuge bilirubin, direkt bilirubin), ATP aracılıklı MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) pompası ile

¹ Uzm. Dr., İstanbul, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Profesör Doktor İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, esrkcd@gmail.com

yonların ATP bağımlı biliyer transportu bozulur (18). Fenil alanin, tirozin ve triptofan aminoasitlerinin atılamayan anyonik metabolitleri hepatosit lizozomlarımızında birikir. Bu birikim karaciğerin makroskopik olarak siyah görünmesinin nedenidir (1,9).

Tanı için karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur (9). İdrar koproporfirin düzeyi tanı koymada yardımcıdır. Normal koşullarda koproporfirin 3, idrarla atılan koproporfirin %75' ini oluşturur. DJS olan hastalarda idrarla atılan total koproporfirin düzeyi (koproporfirin 1 ve koproporfirin 3) normaldir, ancak; idrardaki total koproporfirin %80' inden fazlasını koproporfirin 1 oluşturur (1). Benign bir seyir gösteren DJS' nda tedaviye gerek yoktur (9).

ROTOR SENDROMU

Rotor Sendromu (RS) DJS'dan daha nadir görülür (15); DJS'na benzer özellikler taşır. Hastalarda serum total bilirubin düzeyinin (2-7 mg/dl) yaklaşık %50' si konjuge bilirubin formundadır (4). Rutin karaciğer fonksiyon testleri normal saptanır (5). Hepatoselüler düzeyde direkt bilirubin geri alım ve depolanmasında yetersizlik olması nedeniyle direkt bilirubinemi görülür (19). Ayrıca bu hastalarda glutatyon transferaz aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir (20).

Histolojik olarak karaciğer normadır, pigment birikimi yoktur. DJS'dan farklı olarak idrarla atılan total koproporfirin düzeyi artmıştır (yaklaşık 2.5-5 kat) (9). Normalde idrardaki koproporfirin 1 düzeyi total koproporfirin düzeyinin yaklaşık %25' i dir. RS olan hastalarda bu miktar %80' lere kadar artış gösterebilir. RS da DJS gibi benign bir klinik durumdur, tedaviye gerek yoktur (5).

SONUÇ

İzole indirekt ve /veya direkt bilirubinemi saptanan, diğer tüm karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastalarda kalıtsal bilirubin metabolizma bozukluklarından biri olabileceği unutulmamalı, gereksiz ileri tetkik ve

tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaksızın, basit testlerle bu hastalara kolaylıkla tanı konabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chowdhury NR, Li Y, Chowdhury JR. Disorders of Bilirubin Metabolism. Liver: Biology and Pathology, Sixth edition. 2020, 229-244
2. Downs EM, Gourley GR. Jaundice. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. Fifth Edition. 2016, 182-193.
3. Wang X, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Bilirubin metabolism: applied physiology. Current Paediatrics, 2006, 16.1: 70-74.
4. Lidofsky SD. Jaundice. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book. Tenth edition. 2016, 336-347.
5. Gourley GR. Bilirubin Metabolism. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease: Physiology, Diagnosis, Management. E-Book. Sixth Edition. 2018.
5. Chowdhury JR, Chowdhury NR. Inherited disorders associated with conjugated hyperbilirubinemia. In: UpToDate, Lindor KT, Grover S (Eds). (Accessed on July 5, 2020).
6. Cohen RS, Wong RJ, Stevenson DK. Understanding neonatal jaundice: a perspective on causation. Pediatr Neonatol. 2010;51(3):143-148.
7. Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. [Updated 2020 May 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537334/>.
8. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(5):555-571.
9. Duguay Y, McGrath M, Lepine J, et al. The functional UGT1A1 promoter polymorphism decreases endometrial cancer risk. Cancer Res 2004;64:1202-7.
10. Ribrag V, Koscielny S, Casasnovas O, et al. Pharmacogenetic study in Hodgkin lymphomas reveals the impact of UGT1A1 polymorphisms on patient prognosis. Blood 2009;113:3307-13.
11. Ebner T, Remmel RP, Burchell B. Human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase catalyzes the glucuronidation of ethinylestradiol. Mol Pharmacol 1993;43:649-54.
12. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. Drug Metab Dispos 2002;30:505-12.
13. Kuehl GE, Lampe JW, Potter JD, et al. Glucuronidation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: identifying

- the enzymes responsible in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2005;33:1027–35.
- 14 . Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1625–1638.
 - 15 . Fabris L, Cadamuro M, Okolicsanyi L. The patient presenting with isolated hyperbilirubinemia. *Dig Liver Dis*. 2009;41(6):375–381.
 - 16 . Cohen L, Lewis C, Arias IM. Pregnancy, oral contraceptives, and chronic familial jaundice with predominantly conjugated hyperbilirubinemia (Dubin-Johnson syndrome). *Gastroenterology* 1972; 62:1182.
 - 17 . Paulusma CC, Kol M, Bomsa PJ, et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1997;25:1539–1542.
 - 18 . Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, et al. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378–386.
 - 19 . Hrebíček M, Jirásek T, Hartmannová H, et al. Rotor-type hyperbilirubinaemia has no defect in the canalicular bilirubin export pump. *Liver Int* 2007;27:485–541.

ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ VE CERRAHİ TEKNİKLER

Hayrettin DİZEN¹

KARACİĞER NAKLİNİN TARİHÇESİ

Thomas Starzl hayvanlar üzerinde yaptığı birçok deneysel çalışmanın ardından 1963 yılında üç yaşında biliyer atrezisi olan çocuğa ilk kadaverik karaciğer naklini gerçekleştirmiş ancak günlerle sınırlı olan bir yaşam süresi elde edebilmiş kanama diyatezi nedeni ile hasta kaybedilmiştir. Thomas Starzl ve ekibi 1967 yılında ilk başarılı karaciğer naklini gerçekleştirmiştir (1). O tarihlerden günümüze dek geçen zamanda daha üstün cerrahi tekniklerin geliştirilmesi ve immün sistemi baskılayan daha etkili ve spesifik ilaçların bulunması ile karaciğer nakli yapılan hastalarda daha başarılı sonuçlar alınmaktadır. Günümüzde karaciğer nakli yapılan hastalarda bir yıllık sağkalım %90' lara kadar ulaşmıştır. Başarı oranlarının bu kadar yüksek olması artık karaciğer naklini son çare olarak değil de hayat kalitesini arttırmak amacı ile de uygulanır hale getirmiştir. Pediatrik dönemde görülen birçok hastalıkta da karaciğer nakli başarı ile uygulanmaktadır (2).

PEDİATRİK KARACİĞER NAKLİ ENDİKASYONLARI

Karaciğer nakli günümüzde akut ve kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygulan-

makta olan standart bir tedavi yöntemidir. Bazı malignitelerde (örneğin metastatik lezyonlarda), terminal karaciğer yetmezliklerinde ve özellikle transplantasyon sırasında ve sonrasında sonuç beklentisinin ve yaşam kalitesinin kötü olduğu durumlarda ise endike değildir. Pediatrik hastalar tüm karaciğer nakli hastalarının %10-25' ini oluşturur (3).

Kolestatik Karaciğer Hastalıkları

- Bilier atrezi
- Alagille Sendromu
- Sendromik olmayan biliyer hipoplazi (safra yolları azlığı)
- Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC)
- Primer sklerozan kolanjit
- İdiyopatik neonata hepatit

Metabolik Hastalıklar

- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Tirozinemi tip I
- Üre siklus defekti
- Glikojen depo hastalığı Tip 4
- Wilson hastalığı

¹ Dr. Arş. Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, hayrettindizen@gmail.com

Kadaverik ve canlı vericili karaciğer nakilleri arasında yapılan çalışmada canlı vericili karaciğer nakillerinde greft ömrünün daha uzun olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda canlı vericili karaciğer nakillerinde kadaverik nakillere göre enfektif komplikasyonlar da daha az görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L. Extended Survival in 3 Cases of Orthotopic Homotransplantation of the Human Liver. *Surgery* 1968;63:549-63.
- Meirelles Junior RF, Salvalaggio P. Liver Transplantation: History, Outcomes and Perspectives. *Einstein(Sao Paulo)* 2015;13:149-52.
- Ergün O, Sözbilen M. Çocuklarda Karaciğer Nakli. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 26(1-2):4-19, 2012 doi:10.5222/JTAPS.2012.004
- Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57(3): 675
- Arnon R, Annunziato RA, D'Amelio G, et al. Liver Transplantation for Biliary Atresia: Is There a Difference in Outcome for Infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:220.
- Ferrara G, Giani T, Lieberman SM, et al. Alagille Syndrome and Chronic Arthritis: An International Case Series. *J Pediatr* 2020; 218:228.
- Hoerning A, Raub S, Dechêne A, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr* 2014; 2:65.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56:671.
- Bass S, Connon JJ, Ho CS. Biliary tree in cystic fibrosis. Biliary tract abnormalities in cystic fibrosis demonstrated by endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology* 1983; 84:1592.
- Sokal EM, Silva ES, Hermans D, et al. Orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar type I disease in six children. *Transplantation* 1995; 60:1095.
- Millan MT, Berquist WE, So SK, et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation* 2003; 76:1458.
- Di Giorgio A, Sonzogni A, Picciche A. Successful Management of Acute Liver Failure in Italian Children :A-16 Year Experience at a Referral Centre for Pediatric Liver Transplantation. *Dig Liver Dis* 2017;49:1139-45
- McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of Performance of King's College Hospital Criteria in Prediction of Outcome in non-paracetamol-induced Acute Liver Failure *J Hepatol* 2010;53:49-9
- Mendizabal M, Silva MO. Liver Transplantation in Acute Liver Failure: A Challenging Scenario *World J Gastroenterol* 2016;22:1523-31
- Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE. MELD is superior to King's College and Clichy's Criteria to assess Prognosis in Fulminant Hepatic Failure. *Liver Transpl* 2007;13:822-8
- Aydın C. (2018). *Pediyatrik Karaciğer Nakli*. Sezai Yılmaz (Ed), *Pediyatrik Karaciğer Nakli*. (s 74-84) İnönü Üniversitesi Yayın Evi
- Dirican A. (2018). *Karaciğer Sol lateral Segment ve Reduced Sol Lateral Segment Greftleri* Sezai Yılmaz (Ed), *Pediyatrik Karaciğer Nakli*. (s 85-93) İnönü Üniversitesi Yayın Evi
- Feltracco P, Barbieri S, Galligioni H. Intensive Care Management of Liver Transplanted Patients. *World J Hepatol* 2011;3:61-71
- Güngör Ş, Selimoğlu MA. (2018). *Çocuklarda Karaciğer Nakli Sonrası Yoğun Bakım Yönetimi* Sezai Yılmaz (Ed), *Pediyatrik Karaciğer Nakli*. (s 94-116) İnönü Üniversitesi Yayın Evi
- Belido CB, Martinez JM, Gomez LM. Indications for and Survival After Liver Retransplantation. *Transplant Proc* 2010;42:637-40
- Ng VL, Li R, Loomes KM, et al. Outcomes of Children With and Without Hepatic Encephalopathy From the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63:357.
- Szymczak M, Kaliciński P, Kowalewski G, et al. Acute liver failure in children-Is living donor liver transplantation justified? *PLoS One* 2018; 13:e0193327.

BÖLÜM 93

ÇOCUKLUK DÖNEMİ KARACİĞER HASTALIKLARINDA RADYOLOJİ

Sibel SARAÇOĞLU¹

GİRİŞ

Çocukluk döneminde karaciğer ve safra yollarının görüntülenmesinde kolay ulaşılabilir, ucuz ve zararsız olması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografi (US)'dir. Genellikle 2-15 MHz frekanslı lineer ve konveks/abdominal probalar kullanılır. US incelemesi sırasında gaz süperpozisyonları ve yağ atenüasyonu bazı olgularda tüm planların yeterli değerlendirilmesine engel olabileceğinden US'nin mümkünse en az 4-6 saatlik açlıkta yapılması önerilmektedir. Karaciğer farklı açılardan değerlendirilerek portal ve hepatik venleri temel alan Couinaud sınıflamasına göre toplam 8 segmentte tanımlama yapılır (1). Bazı lezyon ve bulguların ayırıcı tanısı US ile sınırlı yapılabildiğinden ileri görüntülemenin gerektiği durumlarda çocuklarda sıklıkla ikinci yöntem olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmektedir.

Ultrason elastografi, kullanılan kuvvetin kaynağına göre doku dışı uygulanan kuvvet (serbest el tekniği) ve transduserin uyguladığı yüksek frekans (shear wave) olarak iki temel teknik ile doku ya da lezyonun sertliğini değerlendirmekte kullanılmaktadır.

Acil durumlarda ve sedasyon gereken olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılabilmekte olup BT'nin en önemli kısıtlaması daha radyo-sensitif olan pediatrik yaş grubundaki radyasyon riskidir. Multidedektör bilgisayarlı tomografideki gelişmeler, tetkik sürelerini ve radyasyon dozunu büyük oranda azaltmış ve karaciğer değerlendirilmesinde BT'nin yerini ve önemini arttırmıştır ancak çocuk ve gençlerde kronik takip gereken durumlarda kullanımı sınırlıdır (2). Trifazik multidedektör BT, karaciğer naklinde vasküler yapıların değerlendirilmesi, donör karaciğer volum yeterliliğinin ve aynı zamanda donör karaciğer yağlanma oranının değerlendirilmesinde ve post-op transplantasyon komplikasyonlarının erken tanınmasında sıklıkla kullanılmaktadır.

BT ve MR perfüzyon görüntülemeler doku ve lezyonların perfüzyonunu kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirerek fonksiyon hakkında bilgi sağlayan güvenilir yöntemlerdir. Özellikle karaciğerde fibrozis, siroz ve tümör değerlendirilmesi, takip ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yararlıdırlar.

Pediatrik hepatobiliyer hastalıklarda MRG'nin kullanım alanı her geçen gün artmakta olup MRG, daha yüksek rezolüsyonu, farklı plan ve

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, me.sibelsaracoglu@gmail.com

***Kişisel arşivinden vaka görüntüsü katkılarından dolayı değerli hocam **Prof. Dr. Zeynep Yazıcı'ya** teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- Couinaud CLF. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Mason; 1957.
- Sade R, Kantarcı M. Hepatobiliyer ileri görüntüleme. Trd Sem 2015;3:472-482.
- Kantarci M, Pirimoglu B, Ozturk G, et al. Clinical utility of hepatic-perfusion computerized tomography in living-donor liver transplantation: a preliminary study. Transplant proc 2015;47:399-407.
- Maresca G, De Gaetano AM, Mirk P, et al. Sonographic patterns of the gallbladder in acute viral hepatitis. J Clin Ultrasound 1984;12:141-146.
- Abramson SJ, Berdon WE, Altman RP, et al. Biliary atresia and noncardiac polysplenic syndrome: US and surgical considerations. Radiology 1987; 163:377-379.
- Rottenberg GT, De Bruyn R, Gordon I. Sonographic standards for a single functioning kidney in children. AJR Am J Roentgenol 1996; 167:1255-1259.
- Imanieh MH, Dehghani SM, Bagheri MH, et al. Triangular cord sign in detection of biliary atresia: is it a valuable sign? Dig Dis Sci 2010;55:172-5.
- Park WH, Choi SO, Lee HJ. Technical innovation for noninvasive and early diagnosis of biliary atresia: the ultrasonographic 'triangular cord' sign. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001;8:337-41.
- Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, et al. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. Pediatr Radiol 2000;30:69-73.
- Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg 1977; 134: 263-269.
- Pinto RB, Schneider ACR, Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: an overview. World J Hepatol. 2015;7(3):392-405.
- Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH et al. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43:209-216.
- Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of diffuse liver disease. Semin Ultrasound CT MR 1995; 16:8-15.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics 2006;118(49):1388-93. doi:10.1542/peds.2006-1212.
- Martino MD, Koryukova K, Bezzi M et al. Imaging features of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. Children (Basel). 2017;4(8):73.
- Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2015;61:1887-1895.
- Perman WH, Balci NC, Akduman I. Review of magnetic resonance spectroscopy in the liver and the pancreas. Top Magn Reson Imaging 2009;20:89-97.
- Mansoor S, Collyer E, Alkhouiri N. A comprehensive review of noninvasive liver fibrosis tests in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Curr Gastroenterol Rep 2015;17:23.
- Özbek SS. Karaciğer Elastografisi. Trd Sem 2019; 7:13-24.
- Bellamy EA, Bossi MC, Cosgrove DO. Ultrasound demonstration of changes in the normal portal venous system following a meal. Br J Radiol 1984; 57:147-149.
- Ohnishi K, Saito M, Nakayama T, et al. Portal venous hemodynamics in chronic liver disease: effects of posture change and exercise. Radiology 1985;155:757-761.
- Finn JP, Kane RA, Edelman RR, et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. ARJ Am J Roentgenol 1993; 161: 989-994.
- Kauzlaric D, Petrovic M, Barmeir E. Sonographic features of portal vein thrombosis. AJR Am J Roentgenol 1985; 144: 749-752.
- Millener P, Grant EG, Rose S, et al. Color Doppler imaging findings in patients with Budd-Chiari syndrome: correlation with venographic findings. AJR Am J Roentgenol 1993;161: 307-312.
- Horvat N, Marcelino ASZ, Horvat JV. et al. Pediatric liver transplant: techniques and complications. Radiographics 2017;37:1612-1631.
- Crossin JD, Muradali D, Wilson SR. Ultrasound of liver transplants: normal and abnormal. Radiographics 2003;23:1093-1114.
- Shelmerdine SC, Roebuck DJ, Towbin AJ. MRI of paediatric liver tumours: How we review and report. Cancer Imaging. 2016; 15:16(1):21.
- Boechat MI, Kangarloo H, Ortega J, et al. Primary liver tumors in children: comparison of CT and MR imaging. Radiology 1988;169:727-732.
- Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, et al. 2017 ,PRE-TEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). Pediatr Radiol. 2018;48(4):536-554.
- Kelly D, Sharif K, Brown RM, et al. Hepatocellular carcinoma in children. Clin Liver Dis 2015;19:433-447.
- Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. Radiology 1981; 139: 459-463.

ÇOCUKLUK DÖNEMİ KARACİĞER HASTALIKLARI VE TÜMÖRLERİNDE GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ

Ümmihan TOPAL¹

GİRİŞ

KARACİĞER NONVASKÜLER GİRİŞİMSEL İŞLEMLER

Karaciğer Biyopsisi

Perkütan biyopsiyle tanı lezyona görüntüleme kılavuzluğunda iğne ile girilerek örnek alınması olarak tanımlanabilir.

Biyopside amaç numuneyi hatasız ve güvenli bir şekilde almaktır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) güvenliği yüksek biyopsi tekniğidir. Metastaz veya tümör nüksünün tanısında yüksek doğruluk oranına sahiptir. Sarkom ve lenfomaların tanısında yanlış negatif oranı yüksektir. İnce iğneler (20 ila 35 gauch) hayati yapılara, bağırsak anslarına veya kan damarlarına girme riskinin bulunduğu yerlerdeki lezyonlarda daha sık tercih edilir. Tru-cut biyopsi iğnesi doku alabilen kesici iğneler olup sarkomlar veya yuvarlak mavi hücreli tümörlerde kullanılır. Lenfoma şüphesinde de tru-cut biyopsi iğnesi kullanılmalıdır (1,2,3,22,23). Karaciğerde kullanılan tru-cut biyopsi iğneleri yarı otomatik ve tam otomatik olarak ikiye ayrılır (Şekil 1).

Kesici iğnelerin çeşitli uç konfigürasyonları vardır. Uç konfigürasyonu yan kesme şeklinde

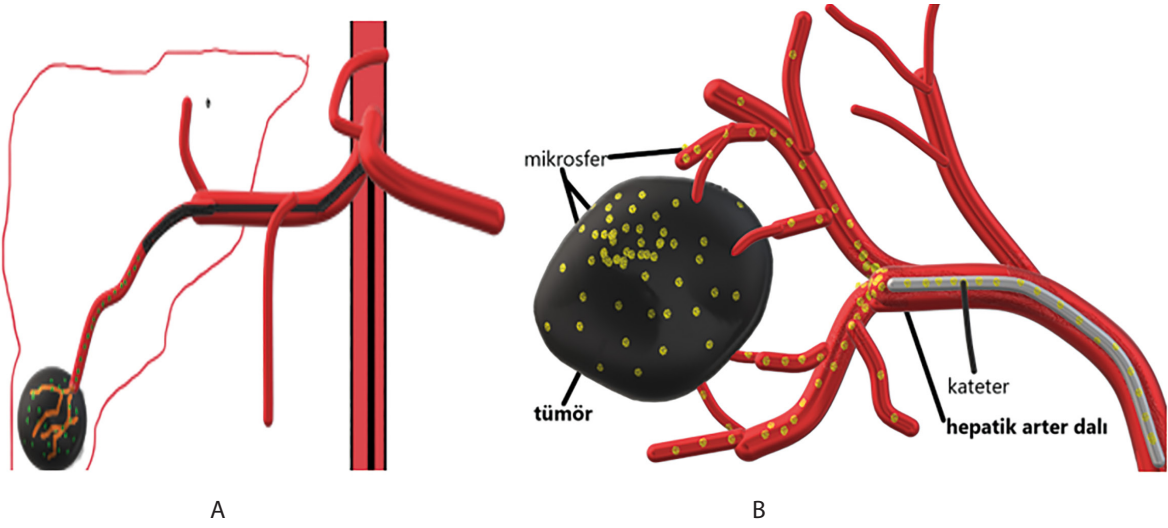
olan iğnelere Geotek EstaCore® örnektir. Bu iğneler otomatik tabanca uyumlu olduğu gibi kendinden tabancalı olarak da üretilmektedir. Geotek Semi Automatic biopsy Needle /coaxial® gibi yarı otomatik trucat iğneler, stile parçasının örnekleme kanalı ile hedef doku boyunca manuel olarak yerleştirildikten sonra içerisinden yarı otomatik tru-cut iğnesi gönderilir. Lezyonu kesmek için kanülün yayla ateşlenmesine izin verir. Ateşlendiğinde, keskin iğne ucu hareket etmez, bu nedenle bu iğne hayati yapılara yakın yerleşimli lezyonların biyopsisinde tercih edilir (Şekil 2).

Üç santimetreye yakın örnekleme alabilen, 18 gauge tru-cut biyopsi iğnesi ile tek bir örnek parankim analizinde yeterli bilgi sağlar. Ancak solid lezyonlarda hücre biyobelirteçleri ve immüno floresan inceleme yapılacaksa daha fazla örnekleme sayısı gerekebilir. Sonuç olarak, operatörün deneyimi, tercihi ve hedef lezyonun yapısı ve yeri iğne seçimini belirler (1,2,3,6,7,22,23).

Endikasyonlar

Lezyon karakterizasyonu, malignitesi olduğu bilinen hastaların evrelendirilmesi, koleksiyonların örnekleme amacıyla biyopsi yapılmakta-

¹ Uzm. Dr., Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, quasar145.4@outlook.com



Şekil 12. TACE. A ve B. Şematik çizimi izlenmektedir. Tümörü besleyen damara selektif olarak yaklaşıp kemoteropetik ajan yüklü mikrosferlerin kateterden gönderilmesi izlenmektedir.

Komplikasyonlar

Hepatik kemoembolizasyona bağlı akut komplikasyonlar postembolizasyon sendromu (ağrı, ateş, lökositoz), kimyasal hepatit ve kimyasal kolestistittir. İstemsiz hedef dışı embolizasyon ile mide ülseri, duodenum ülseri veya pankreatit gelişebilir.

İşlem Sonrası Hasta Takibi

Hastalar yoğun bakım ünitesine yatırılır, rehidrasyona devam edilir. Antiemetikler intravenöz olarak 6 saatte bir verilir. Ağrı için gerektiğinde morfin sülfat verilir. Hasta ateşli değilse, ağızdan sıvı alıyor ve vital bulgular stabil ise ertesi sabah taburcu edilir. Gram-negatif bakteremiye karşı profilaksi olarak, amoksisilin-klavulanat veya siprofloksasin ile 5 günlük antibiyotik tedavisi sürdürülür. Tam kan, elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanır (3,57,58,59). Post-embolizasyon sendromu (tümör lizis sendromu) belirtileri arasında ağrı, bulantı, kusma ve 38.9°C ye kadar varan ateş, karaciğer enzimlerinde yükselme bulunur. TACE'yi takiben 3 hafta sonra laboratuvar tetkikleri istenir. Karaciğer fonksiyon testlerinin önemli ölçüde iyileşmesi beklenmelidir. Tümör cevabına göre birden fazla TACE seansı gerçekleştirilebilir. Tümör ceva-

bını değerlendirme serum AFP takibi ile birlikte kontrastlı MR ile yapılır (57,58,59).

KAYNAKLAR

1. Gupta S, Walance MJ, Cardella JF, et al. Quality improvement guideline for percutaneous needle biopsy. J Vascular interventional radiology. 2010;21 :969-975. Doi: 10.1016/j.jvir.2010.01.011.
2. Lachar WA, Shahab I, Saad J. Accuracy and cost effectiveness of core needle biopsy in the evaluation of suspected lymphoma; a study of 101 cases. Arch Pathol Lab Med. 2007;131 :1033-1039.
3. Towbin R. (2015). Pediatric Interventional Radiology. United Kingdom. Campridge Medicine.
4. Kwan SW, Bhargavan M, Kerlan Jr RK, et al. Effect of advanced imaging technology on how biopsies are done and who does them. Radiology. 2010;256: 751-758. Doi: 10.1148/radiol.10092130
5. Temple M. (2014). Pediatric interventional radiology. Handboook of vascular and non-vascular intervention. New York. Springer.
6. Sebire NJ, Roebuck DJ. Pathological diagnosis of pediatric tumors from image-guided needle core biopsies: a systemic reviwie. Pediatric Radiol. 2006;36: 426-431.
7. Mammen T, Keshava SN, Eapen CE, et all. Transjugular liver biopsy: a retrospective analysis of 601 cases . J Vascular Intervantional Radiology. 2008; 19:351-358. Doi: 10.1016/j.jvir.2007.09.002.
8. Gervais DA, Brown SD, Connolly SA, et al. Percutaneous imaging guided abdominal and pelvic abscess drainage in

- children. *Radiographics*. 2004; 24:437-454. Doi:10.1148/rg.243035107
9. Shuler FW, Newman CN, et al. Non operative management for intraabdominal abscesses. *Am Surg*. 1996;62:218-222.
 10. Ahmet YG, Mustafa S, Aytac G. Et al. Percutaneous Treatment of Hydatid Liver Cysts in Children as a Primary Treatment: Long-term Results. *JVIR*. 2005;16:831-839. Doi: 10.1097/01.rvi.0000157777.33273.3b
 11. Kayaalp C, Öztürk G, Akhan O. Olgularla kist hidatik / Panel. *Türk Hepato Pankreato Bilier Cerrahi Derneği*. 2020. https://www.youtube.com/watch?v=CN_0p5kLMRU.
 12. Pariente D, Franchi Abella S. Cystic biliary atresia is different from choledochal cyst. *Pediatric radiology*. 2009; 39:1019. Doi: 10.1007/s00247-009-1308-4
 13. Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, et al. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr*. 1995; 127: 220-4. Doi: 10.1016/s0022-3476(95)70298-9
 14. Sisto A, Feldman P, Garel L. Primary sclerosing cholangitis in children: study of five cases and review of the literature. *Pediatrics*. 1987; 80: 918-923. Doi: 10.1046/j.1440-1746.1999.01919.x
 15. Sunku B, Salvalaggio PR, Donaldson JS, et al. Outcomes and risk factor for failure radiologic treatment bilier structure in pediatric liver transplantation recipients. *Liver transplant*. 2006; 12:821-826. Doi: 10.1002/lt.20712.
 16. Jensen MK, Biank VF, Moe DC, et al. Percutaneous transhepatic cholecysto-cholangiography and liver biopsy in infants with persistent jaundice: can a combination of PTCC and liver biopsy reduce unnecessary laparotomy? *Pediatr Radiol*. 2012.42:32-39. doi: 10.1007/s00247-011-2202-4.
 17. Hoevels J.(1990) Percutaneous transhepatic cholangiography and percutaneous biliary drainage. New York. Thieme Medical.
 18. Lorenz JM, Denison G, Funaki B., et al. Balloon dilatation of biliary-enteric strictures in children. *Am J Roentgenol*. 2005;184: 151-155.
 19. Saad WE, Davies MG, Saad NE., et al. Transhepatic dilatation of anastomotic biliary strictures in liver transplant recipients with use of a combined cutting and convensional balloon protocol: technical safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol*. 2006; 17:837-843. Doi: 10.7759/cureus.2228.
 20. Carrie M S, Richard B T, David J A., et al. Safety and effectiveness of percutaneous cholecystostomy in critically ill children who are immune compromised. *Pediatr Radiol*. 2016 :46:1040-1045. 10.1007/s00247-016-3562-6.
 21. Kenneth W G, Geoffrey K B, Rhonda P. Obstructive jaundice caused by neuroblastoma managed with temporary cholecystostomy tube. *Case report*. 1995; 6: 878-882. Doi:10.1016/0022-3468(95)90771-8.
 22. Özeyer UE. Temel girişimsel radyoloji işlemleri. TRD Radyoloji kış okulu. Şubat 2020. Antalya. http://37.247.97.7/radyoloji_kis_okulu_2020/7.html.
 23. Öztürk HM. Girişimsel radyolojide işlem öncesi sırası ve sonrasında hasta yönetimi. TRD Radyoloji kış okulu. Şubat 2020. Antalya. http://37.247.97.7/radyoloji_kis_okulu_2020/7.html.
 24. M Yabuta, T Shibata, T Shibata., et al. Long-term outcome of percutaneous interventions for hepatic venous outflow obstruction after pediatric living donor liver transplantation: experience from a single institute. *Journal of Vascular and interventional radiology*. 2013;24: 1673-1681. Doi: 10.1016/j.jvir.2013.07.010
 25. Uenis Tannuri Evandro S. Mello Francisco C. Carnevale. et al. Hepatic venous reconstruction in pediatric living-related donor liver transplantation – Experience of a single center. *Pediatric transplantation*. 2005;24: 293-298. Doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00306.x
 26. Thuong G. Van Ha, Brian S. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement in Liver Transplant Recipients: Experiences with Pediatric and Adult Patients. *Interventional radiology original report. American Journal of Roentgenology*. 2005;184: 920-925. Doi: 10.2214/ajr.184.3.01840920.
 27. Khaled M. Elsayes , Akram M. A Comprehensive approach to hepatic vascular disease. *radiographics*. 2017; 37: 812-836. Doi: 10.1148/rg.2017160161.
 28. Brittany K.A , Geetika K. Vascular Anomalies of the Pediatric Liver. *radiographics*. 2019;28: 842-856. Doi:10.1148/rg.2019180146
 29. Valji K. Hepatic, splenic, and portal vascular systems. Arteriography and venography. *Radiology key*. <https://radiologykey.com/hepatic-splenic-and-portal-vascular-systems/>
 30. Eric J.M., Ethan J.S., C. Matthew H., Et al. Transsplenic splenoportography and portal venous interventions in pediatric patients. *Pediatr Radiology*. 2018;48:1441-1450. Doi: 10.1007/s00247-018-4157-1.
 31. Brian F, Jordan D. R, Jeffrey A. Percutaneous Treatment of Portal Venous Stenosis in Children and Adolescents with Segmental Hepatic Transplants: Long-term Results. *Radiology*. 2000;215:147-151. Doi: 10.1148/radiology.215.1.r00ap38147
 32. Minoru Y, Toshiya S, Toyomichi S. Long-Term Outcome of Percutaneous Transhepatic Balloon Angioplasty for Portal Vein Stenosis after Pediatric Living Donor Liver Transplantation: A Single Institute's Experience *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2014;25:1406-1412. Doi.org/10.1016/j.jvir.2014.03.034.
 33. Moore AV , Kirks DR , Mills SR. pediatric abdominal angiography. Panacea or passe?. *American Journal of radiology*. 1982;433-443.
 34. Uller W, Wille MR, Grothues D. Gelfoam for closure of large percutaneous transhepatic and transsplenic puncture tracts in pediatric patients. *Fortschr Röntgen-*

- str 2014;186: 693–97. Doi: dx.doi.org/ 10.1055/s-0033-1355905.
35. Hackwork CA, Leef J A , Rosenblum J D .Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in children: initial clinical experience. *Radiology*. 1998;206:109-14.
 36. Loffroy R, Rao P , Ota S. Embolization of acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage resistant to endoscopic treatment: result and predictors of recurrent bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiology*.2010;33:1088-1100. Doi: 10.1007/s00270-010-9829-7.
 37. Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, et al. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders. *J Pediatr Surg*. 2004;39:1356-61. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.05.005.
 38. Judith F.C., Segundo M.V., Solange H.R.,et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Annals of Hepatology*. 2013; 12: S3-S24.Do:org/10.1016/S1665-2681(19)31403-6.
 39. Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int*. 2006;26:512-519. Doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01269.x
 40. Tannuri ACA, Tannuri U, Gibelli N.E.M., et al. Surgical treatment of hepatic tumor in children; lessons learned from liver transplantasyon.journal pediatric surgery. 2009;44:2083-2087. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.06.003
 41. Lee EW, Chen C, et al. Advanced hepatic ablation technique for creating for complete cell death: irreversible electroporation. *Radiology*. 2010;255:426-433. Doi: 426-33. doi: 10.1148/radiol.10090337.
 42. Clark T. *Interventional Radiology Techniques in Ablation*.2013.London.
 43. Iqbal J, Nagaju E. Congenital absence of inferior vena cava and thrombosis: a case report. *Journal Medical Case Reports*. 2008; 2: 46. doi: 10.1186/1752-1947-2-46.
 44. Jiménez R, Pérez AM, Arias JB., et al. Agenesis of the inferior vena cava associated with lower extremities and pelvic venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2006; (44): 1114-1116. Doi: 10.1016/j.jvs.2006.06.021.
 45. P. De Wailly, P. Metzler, N. Sautot-Vial., et al. Pre-duodenal portal vein in polysplenia syndrome: clinical effects and surgical application. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2011;33:451–454. Doi: 10.1007/s00276-010-0768-4.
 46. Maruzzelli L, Miraglia R, Caruso S., et al. Percutaneous Endovascular Treatment of Hepatic Artery Stenosis in Adult and Pediatric Patients After Liver Transplantation. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2010;(33):1111–1119. Doi: 10.1007/s00270-010-9848-4.
 47. Wakiya T, Sanada Y, Mizuta K., et al. Endovascular interventions for hepatic artery complications immediately after pediatric liver transplantation. *Transplant International*. 2011;24: 984-990. Doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01298
 48. Vinicius B.M., Mota M.A., Guido C.G., et al. Endovascular Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis After Liver Transplantation in a Child. *CardioVascular and Interventional Radiology*.2006; (29):457–461. Doi: 10.1007/S00270-005-0046-8.
 49. Gi-Young Ko, Kyu-Bo Sung, Hyun-Ki Yoon., et al. Endovascular Treatment of Hepatic Venous Outflow Obstruction after Living-donor Liver Transplantation. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2002;(13):591-599. Doi:10.1016/S1051-0443(07)61652-2
 50. Xin-Hong He, Jian-Jian Gu, Wen-Tao Li., et al . Comparison of total splenic artery embolization and partial splenic embolization for hypersplenism. *World J Gastroenterol*. 2012 (24): 3138–3144. Doi: 10.3748/wjg.v18.i24.3138
 51. Jennifer V, Orellana K , Martinez M.Partial., et al. Splenic Embolization Is a Safe and Effective Alternative in the Management of Portal Hypertension in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019(68) :793-98. doi: 10.1097/MPG.0000000000002332.
 52. Şirikçi A , Kervancıoğlu S. Temel Embolizasyon: Yöntem ve Malzeme Seçimi. *Trd Sem* 2015; 3: 287-297. Doi: 10.5152/trs.2015.207
 53. Zavras N, Dimopoulou A, Machairas N., et al. Infantile hepatic hemangioma: current state of the art, controversies, and perspectives. *European Journal of Pediatrics* 2020;179:1-8. Doi: 10.1007/s00431-019-03504-7.
 54. Sarıalioğlu F, Yazıcı N, Erbay A., et al. A New Perspective for Infantile Hepatic Hemangioma in the Age of Propranolol: Experience at Baskent University. *Experimental and Clinical Transplantation : Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2017;15:74-78. Doi: 10.6002/ect.tond16.119
 55. Changhua Wu, Xiaoyan Li, Liang Wang, et al. Interventional embolization in treatment of infantile hepatic hemangiomas. *Int J Clin Exp Med* 2018;10:11277-82
 56. Fredric A. Hoffer MD Najat C., et al. A phase 1/pilot study of radiofrequency ablation for the treatment of recurrent pediatric solid tumors. *Cancer*. 2009;115:1328-1337. Doi:13: 10.1002/cncr.24158
 57. Kessel D. (2010) *Transcatheter Embolization and Therapy*. United Kingdom.
 58. Malogolowkin MH , Stanley P , Steele DA., et al. Feasibility and Toxicity of Chemoembolization for Children With Liver Tumors. *Journal of Clinical Oncology*.2016;18:1279-1284. Doi: 10.1200/JCO.2000.18.6.1279
 59. Xuwu J, Jianhong L, Xianliang H., et al. Combined treatment of hepatoblastoma with transcatheter arterial chemoembolization and surgery. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2006; 23:1-9. Doi: 10.1080/08880010500313256

ÇOCUKLUK DÖNEMİ KARACİĞER HASTALIKLARINDA YOĞUN BAKIM VE MONİTORİZASYON

Zafer GÖKKAYA¹

GİRİŞ

Pediyatrik karaciğer hastalıkları nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı karaciğer nakli sonrası takip durumu dışında akut karaciğer yetmezliğinde gerekmektedir. Akut karaciğer yetmezliği, hepatosellüler hasar veya ölümüne bağlı akut hepatosellüler fonksiyon kaybından kaynaklanır. Erişkinlerde yaygın olarak kabul edilen akut karaciğer yetmezliği tanımı, pediyatrik hasta grubunda, hastanın yaşına göre değerlendirilmesi gereken zihinsel durum ve hastalık süresince değişkenlikler nedeniyle çocuklar için yetersizdir (1,2).

Pediyatrik akut karaciğer yetmezliğinin tanımlaması için en yaygın kabul edilen tanımlama:

- Kronik karaciğer hastalığı kanıtı olmayan bir çocukta karaciğer hasarının biyokimyasal kanıtı
- K vitamini uygulamasıyla düzeltilemeyen koagülopati
- Hastada uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)'nin ensefalopati varsa >1.5 ya da ensefalopati yoksa >2 üzerinde olmasıdır (2).

Pediyatrik akut karaciğer yetmezliği, çocukluk çağı kritik hastalıklarının en zorlayıcılarından biridir. Bunun nedeni ise hızla ilerleyen ve neden

olduğu ciddi çoklu organ yetmezliği komplikasyonlarının yönetimi ve gerekliliğinde acil karaciğer nakli ihtiyacının karşılanabilmesidir.

Etiyoloji ve Tanı Değerlendirmesi

Pediyatrik akut karaciğer yetmezliği etiyolojisi değişkenlik göstermektedir. Pediyatrik akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni hali hazırda belirsizdir (3,4). Yedi aylıktan küçük çocuklarda, metabolik ve bulaşıcı hastalıklar pediyatrik akut karaciğer yetmezliği için bilinen en yaygın etiyoloji olarak izlenmektedir. Herpes simpleks virüsü (HSV) ise en yaygın bulaşıcı etiyoloji olarak görülmüştür (5). Pediyatrik akut karaciğer yetmezliğinin ilaca bağlı en yaygın nedeni olan asetaminofen doz aşımı, ilaca bağlı vakaların dörtte üçünden fazlasına sebep olmaktadır. Tablo 1, çocuklarda akut karaciğer yetmezliğinin çeşitli nedenlerini göstermektedir.

Akut karaciğer yetmezliği özellikleri ile başlayan çocuklar, karaciğer yetmezliğinin nedeni ve karaciğer hasarının derecesini belirlemek için ivedilikle değerlendirmeye başlanmalıdır. Tüm hastalar kapsamlı tam fizik muayene ile laboratuvar değerlendirmesinde karaciğer fonksiyonu, metabolik panel, serum amonyak ve tam kan sayımı değerlendirilmelidir (1,6). Karaciğer

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Grup Florence Nightingale Hastaneleri, drzafergokkaya@hotmail.com

mezliğı yoğun bakım takibinde iyileşmeler her geçen gün artmaktadır. Ancak şu an için mevcut tedavi seçenekleri yalnızca destekleyicidir ve çoğunlukla yetişkin verileri deneyimlerine dayanmaktadır. Pediatrik karaciğer yetmezliğı tanı ve tedavi yönetimi ile ilgili gelecekteki çalışmalar, hepatoloji, gastroenteroloji ve yoğun bakım uzmanları başta olmak üzere birçok disiplinden uzmanlar tarafından tasarlanarak tanı, prognostik faktör göstergelerinin tanımlanması, organ destek sistemlerinin geliştirilmesi ve karaciğer nakli uygulamasının gerekliliğinde hızlıca uygulanabilir olması ile sonuçta sağ kalımda iyileşme temel hedef olmaya devam etmelidir.

KAYNAKLAR

- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;1179-97.
- Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
- Narkewicz MR, Dell Olio D, Karpen SJ, et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. *J Pediatr* 2009;155:801-6e1.
- Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, et al. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr* 2011;159:813-8e1.
- Schwarz KB, Olio DD, Lobritto SJ, et al. An analysis of viral testing in non-acetaminophen (non-APAP) pediatric acute liver failure (PALF). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:616-23.
- Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006;10:149-68vii.
- Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis* 2008;28:153-66.
- Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508.
- Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl* 2008;14(suppl 2):S80-4.
- A. Torgay, A. Pirat, E. Akpek, P. Zeyneloglu, G. Aslan, M. Haberal. Pulse Contour Cardiac Output System Use in Pediatric Orthotopic Liver Transplantation: Preliminary Report of Nine Patients Transplantation Proceedings Volume 37, Issue 7, September 2005, Pages 3168-3170
- Steiner LA, Johnston AJ, Czosnyka M, et al. Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in headinjured patients. *Crit Care Med* 2004;32:1049-54.
- LIN Chun-wang, ZENG Xiang-lin, WU Tong, JIANG Shao-hu, WANG Jiang-ping, ZHANG Jin-feng, OUYANG Hui Role of the NT-proBNP level in the diagnosis of pediatric heart failure and investigation of novel combined diagnostic criteria. *Exp Ther Med*. 2013 Oct; 6(4): 995-999.
- Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5 suppl 1):S23-40.
- Rimensberger PC, Cheifetz IM. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5 suppl 1):S51-60.
- Annan D, Seville V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effect of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71-7.
- Marik PE, Gayowski T, Starzl TE, et al. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med* 2005;33:1254-9.
- Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:352-9.
- Kulkarni S, Perez C, Pichardo C, et al. Use of Pediatric Health Information System database to study the trends in the incidence, management, etiology, and outcomes due to pediatric acute liver failure in the United States from 2008 to 2013. *Pediatr Transplant* 2015;19:888-95.
- Moore JK, Love E, Craig DG, et al. Acute kidney injury in acute liver failure: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:701-12.
- Leventhal TM, Liu KD. What a nephrologist needs to know about acute liver failure. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:376-81.
- Fortenberry JD, Paden ML, Goldstein SL. Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:669-88.
- Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial* 2009;22:169-72.
- Nadim MK, Sung RS, Davis CL, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901-8.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-34.
- Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al. Phosphorus an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003;75:2007-14.

27. Hasse JM, DiCecco SR. Enteral nutrition in chronic liver disease: translating evidence into practice. *Nutr Clin Pract* 2015; 30:474–87.
28. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285–94.
29. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009;28:436–44.
30. Schutz T, Bechstein WO, Neuhaus P, et al. Clinical practice of nutrition in acute liver failure—a European survey. *Clin Nutr* 2004;23:975–82.
31. Rolando N, Wade J, Davalos M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32 (4 Pt 1):734–9.
32. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755–64.
33. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389–402.
34. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95–107.
35. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012;56:129–36.
36. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012;57:780–6.
37. Pereira SP, Rowbotham D, Fitt S, et al. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phyloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *J Hepatol* 2005;42:365–70.
38. Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, et al. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003;9: 138–143.
39. Pavese P, Bonadona A, Beaubien J, et al. FVIIa corrects the coagulopathy of fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis: a report of four cases. *Can J Anaesth* 2005;52:26–9.
40. Richardson D, Bellamy M. Intracranial hypertension in acute liver failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:23–7.
41. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190–201.
42. Kamat P, Kunde S, Vos M, et al. Invasive intracranial pressure monitoring is a useful adjunct in the management of severe hepatic encephalopathy associated with pediatric acute liver failure. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e33–8.
43. Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, et al. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19:9240–55.
44. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844–52.
45. Blei AT. Brain edema in acute liver failure: can it be prevented? Can it be treated? *J Hepatol* 2007;46:564–9.
46. Butterworth RF. The concept of “the inflamed brain” in acute liver failure: mechanisms and new therapeutic opportunities. *Metab Brain Dis* 2016;31:1283–7.
47. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5(suppl 1):S96–103.
48. Luo M, Liu H, Hu SJ, et al. Potential targeted therapies for the inflammatory pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:665–73.
49. Lee WM, Stravitz TR, Fontana RJ, et al. Safety and tolerability of Ornithine Phenylacetate to lower ammonia in Acute Liver Failure: Preliminary report of the STOP-ALF Trial. *Hepatology* 2015;62(sup(suppl)):319A.
50. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005;11:1581–9.
51. Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, et al. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:1157–67.
52. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents—second edition. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(suppl 1):S1–82.
53. Webster DL, Fei L, Falcone RA, et al. Higher-volume hypertonic saline and increased thrombotic risk in pediatric traumatic brain injury. *J Crit Care* 2015;30:1267–71.
54. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma* 2001;50:367–83.
55. Qureshi AI, Suarez JJ. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000;28:3301–13.
56. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, et al. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464–70.
57. Bell MJ, Kochanek PM. Pediatric traumatic brain injury in 2012: the year with new guidelines and common data elements. *Critical Care Clinics* 2013;29:223–38.
58. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000;32:536–41.
59. Hussain E, Grimason M, Goldstein J, et al. EEG abnormalities are associated with increased risk of transplant or poor outcome in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:449–56.

60. Marina Gaínza-Lein, Iván Sánchez Fernández, Michele Jackson et al. Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. *JAMA Neurol.* 2018;75(4):410-418.
61. McKinney AM, Lohman BD, Sarikaya B, et al. Acute hepatic encephalopathy: diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery findings, and correlation with plasma ammonia level and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1471-9.
62. Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, et al. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *LiverTranspl* 2008;14:1048-57.
63. Lucas, Sarah Scarpace PharmD, BCPS, FCSHP; Nasr, Viviane G. MD; Ng, Angelica J. PharmD, BCPS; Joe, Charlene PharmD; Bond, Meredyth PharmD; DiNardo, James A. MD. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Sedation, Analgesia and Muscle Relaxant Pediatric Critical Care Medicine: March 2016 - Volume 17 - Issue 3_suppl - p S3-S15
64. Citerio G, Cormio M. Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:120-6.
65. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al. Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;325:473-8.
66. Wijdsicks EF, Nyberg SL. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2002;34:1220-2.
67. Diedrich DA, Brown DR. Analytic reviews: Propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med* 2011;26:59-72
68. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:128.
69. Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia* 2009;64(suppl (suppl 1):55-65.
70. Jain Vandana, Dhawan Anil. Extracorporeal Liver Support Systems in Paediatric Liver Failure *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017;855-863
71. Lexmond WS, Van Dael CM, Scheenstra R, et al. Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21:369-80.
72. Chevret L, Durand P, Lambert J, et al. High-volume hemofiltration in children with acute liver failure. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:e300-5.
73. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2015.
74. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, et al. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001;234:418-24.
75. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in nonparacetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:492-9.
76. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007;13:814-21.
77. Cholongitas E, Theodoridou E, Vasianopoulou P, et al. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2012;18:405-12.
78. Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, et al. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis Child* 2008;93:48-51.
79. Lu BR, Gralla J, Liu E, et al. Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1140-5.
80. Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, et al. Evaluation of the liver injury unit scoring system to predict survival in a multinational study of pediatric acute liver failure. *J Pediatr* 2013;162:1010-6e1-4.
81. Jeremy Rajanayagam, David Coman, David Cartwright, Peter J. Lewindon. Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores. *Pediatric Transplantation* 2013;362-368
82. James E. Squires, David A. Rudnick, Regina M. Hardison, Simon Horslen, Vicky L. Ng, Estella M. Alonso, Steven H. Belle, Robert H. Squires Liver Transplant Listing in Pediatric Acute Liver Failure: Practices and Participant Characteristics. *Hepatology* 2018; 2338-2347

ÇOCUK KARACİĞER NAKLİNDE YOĞUN BAKIM İZLEMİ VE MONİTORİZASYON

Banu KATLAN¹
Selman KESİCİ²

GİRİŞ

Ortotropik Karaciğer (KC) transplantasyonu son dönem KC hastalığında ümit vadeden standart bir tedavi haline gelmiştir. Son 30 yıl içinde cerrahi teknikler ile immüsupresif tedavilerdeki yenilikler; peri ve post-operatif yoğun bakım (YB) yönetimindeki gelişmeler hastalarda hem sağ kalım hem de uzun dönem prognozu yüz güldürücü şekilde iyileştirmiştir (1).

TARİHÇE

Dünyada ilk KC nakilleri Thomas Starzl tarafından 1963 yılında, biri 3 yaşında bilier atrezili bir çocuk olmak üzere 5 kişide denenmiştir. İlk hasta operasyon sırasında kan kaybından, diğer 4 tanesi, otopside işlevsel görünen greftlere rağmen, enfeksiyon nedeni ile 6.5 ila 23 gün sonra ölmüştür (2). Temmuz 1967’ de KC nakil aktivitesini tekrar başlatan Thomas Starzl ilk başarılı KC naklini gerçekleştirmiştir (3). Organ naklinin umut veren bir tedavi yöntemi olarak görülebilmesi ise 1976’ da ve 1978’ de Roy Calne’in Siklosporin A’yı kullanması ile başlamıştır (4,5). Ülkemizde çocuklarda KC nakli ilk kez 1990 yılında

Mehmet Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiş olup bu durum aynı zamanda dünyada ilk kez canlıdan kısmi KC nakli uygulaması olarak tarihteki yerini almıştır (6).

1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri ve Kanadada KC naklinden önce ve sonraki dönemde hasta sonuçlarını karakterize etmek için , “Pediatrik” Karaciğer Nakli Çalışmaları”; ‘Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT)’ isimli özel kayıt sistemi oluşturulmuştur. Bu kayıt sistemi pediatrik KC nakillerinin omurgasını oluşturmuş, bir çok bilgi aktarımında kullanılmış ve ‘PELD skoru’ gelişiminde öncü olmuştur (7).

SPLIT grubunun verilerine göre 2445 pediatrik KC nakil alıcısında en sık 3 endikasyon kronik kolestatik hastalıklardan (54.3%) en sık biliyer atrezi (41.1%), metabolik hastalıklar (14.4%), akut KC yetmezliği (13.8) olarak bildirilmiştir (8).

SPLIT veri tabanı kayıtlarına göre 2011- 2018 yılları arasında toplam 1911 çocuğa KC nakli yapılmıştır. İlk KC nakli takiben greft sağ kalım oranları 90 gün, 1 yıl, 3 yıl ve 5 yıl sırası ile %98,4, % 96,6, % 92,2 ve % 87.7 olarak bildirilmiştir. Pediatrik KC naklinde ivmesi giderek artan bu

¹ Uzm. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, drbanukatlan@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, drselmankesici@gmail.com

immün globülin kullanılması önerilmez. Sadece seronegatif greft alan seronegatif donörlere seronegatif kan ürünleri verilmelidir ve muhtemelen profilaksi gerektirmez. Diğer tüm hastalar için, asiklovir, gansiklovir veya her ikisi de önerilmektedir (57,61).

AKUT HÜCRESEL RED

Organ reddi, postoperatif greft disfonksiyonunun ana nedeni olmasına rağmen, tipik olarak postoperatif ilk birkaç gün için bir sorun değildir. Hiperakut red, diğer organ nakillerinde görülmesine rağmen, KC naklinden sonra nadiren meydana gelir. Akut hücresel red SPLİT kayıtlarına göre ilk 3 ayda %22 sıklığında ortaya çıkabilen en sık postoperatif 5-10. günler arasında hafif ateş ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla kendini gösterebilen bir durumdur. Laboratuvar en belirgin özellik kanaliküler enzimlerde (örn., GGT) baskın bir artış olmasıdır. Tanı biyopsi ile doğrulanmalıdır. Tanı konduktan sonra kortikosteroidler ve immünosupresif ilaç ayarlanmasından oluşan tedavi başlatılır (7,37).

PSİKOSOSYAL SORUNLAR

Nakil geçiren son dönem KC hastalığı olan çocuklar, birçok stresle karşı karşıyadır. Hastalar nakil listesine ekleme kararı verildikten sonra ve hemen ameliyat öncesi dönemde ameliyat sonrası uyanacakları YBÜ ortamı için hazırlanmalıdır. Postoperatif olarak, başucunda tanıdık oyuncaklar, sevdiği oyunlar ve yanında bir ebeveyninin olması stresi azaltmada yardımcı olur. Aileler için en stresli bulunan dönem transplantasyonun YBÜ safhası olup o anda verilen bilgileri özümsemekte biraz güçlük çektiklerini ifade ediyorlar. Bununla birlikte, ebeveynler, öncelikle yeni nakledilen karaciğerin çalışıp çalışmadığını ve çeşitli invazif nedenlerin nedenlerini bilmelelerinin streslerini azalttığını söylediler. Ebeveynlere, uygun bir anlama düzeyinde verilen cevaplarla birlikte gerek doktor gerek yardımcı sağlık personeline soru sorabilmeleri için yeterli fırsat mutlaka verilmelidir (26,62).

KAYNAKLAR

- Devictor, D., P. Tissieres, and G. Bicetre Hospital Pediatric Transplant, *Pediatric liver transplantation: where do we stand? Where we are going to?* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. 7(7): p. 629-41.
- Starzl, T.E., T.L. Marchioro, K.N. Vonkaulla, et al., *Homotransplantation of the Liver in Humans*. Surg Gynecol Obstet, 1963. 117: p. 659-76.
- Starzl, T.E., C.G. Groth, L. Brettschneider, et al., *Orthotopic homotransplantation of the human liver*. Ann Surg, 1968. 168(3): p. 392-415.
- Borel, J.F., C. Feurer, H.U. Gubler, et al., *Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent*. Agents Actions, 1976. 6(4): p. 468-75.
- Calne, R.Y., K. Rolles, D.J. White, et al., *Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers*. Lancet, 1979. 2(8151): p. 1033-6.
- Haberal, M., H. Gulay, N. Buyukpamukcu, et al., *Liver transplantation in Turkey*. Transplant Proc, 1991. 23(5): p. 2563-5.
- Elisofon, S.A., J.C. Magee, V.L. Ng, et al., *Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011-2018*. Pediatr Transplant, 2020. 24(1): p. e13605.
- Magee, J.C., S.M. Krishnan, M.R. Benfield, et al., *Pediatric transplantation in the United States, 1997-2006*. Am J Transplant, 2008. 8(4 Pt 2): p. 935-45.
- Squires, R.H., V. Ng, R. Romero, et al., *Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Hepatology, 2014. 60(1): p. 362-98.
- Qian, J., T. Zhou, B.J. Qiu, et al., *Postoperative Risk Factors and Outcome of Patients With Liver Transplantation Who Were Admitted to Pediatric Intensive Care Unit: A 10-Year Single-Center Review in China*. J Intensive Care Med, 2019: p. 885066619849558.
- Atkison, P.R., B.C. Ross, S. Williams, et al., *Long-term results of pediatric liver transplantation in a combined pediatric and adult transplant program*. CMAJ, 2002. 166(13): p. 1663-71.
- Ganschow, R., D. Nolkemper, K. Helmke, et al., *Intensive care management after pediatric liver transplantation: a single-center experience*. Pediatr Transplant, 2000. 4(4): p. 273-9.
- Branson, R.D. and D. Rodriguez, Jr., *Monitoring During Transport*. Respir Care, 2020. 65(6): p. 882-893.
- Haydar, B., A. Baetzel, A. Elliott, et al., *Adverse Events During Intrahospital Transport of Critically Ill Children: A Systematic Review*. Anesth Analg, 2019.
- Fumagalli, R., P. Ingelmo, and L.R. Sperti, *Postoperative sedation and analgesia after pediatric liver transplantation*. Transplant Proc, 2006. 38(3): p. 841-3.

16. Hall, W.A. and A.J. Martinez, *Neuropathology of pediatric liver transplantation*. *Pediatr Neurosci*, 1989. 15(6): p. 269-75.
17. Gungor, S., B. Kilic, M. Arslan, et al., *Early and late neurological complications of liver transplantation in pediatric patients*. *Pediatr Transplant*, 2017. 21(3).
18. Kochanek, P.M., R.C. Tasker, N. Carney, et al., *Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines, Executive Summary*. *Pediatr Crit Care Med*, 2019. 20(3): p. 280-289.
19. Erol, I., F. Alehan, F. Ozcay, et al., *Neurological complications of liver transplantation in pediatric patients: a single center experience*. *Pediatr Transplant*, 2007. 11(2): p. 152-9.
20. Garg, B.P., L.E. Walsh, M.D. Pescovitz, et al., *Neurologic complications of pediatric liver transplantation*. *Pediatr Neurol*, 1993. 9(6): p. 444-8.
21. Mullen, K.D., K.M. Szauder, and K. Kaminsky-Russ, "Endogenous" benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. *Lancet*, 1990. 336(8707): p. 81-3.
22. Chabolla, D.R., D.M. Harnois, and J.F. Meschia, *Levetiracetam monotherapy for liver transplant patients with seizures*. *Transplant Proc*, 2003. 35(4): p. 1480-1.
23. Fernandez, D., T.I. El-Azzabi, V. Jain, et al., *Neurologic problems after pediatric liver transplantation and combined liver and bowel transplantations: a single tertiary centre experience*. *Transplantation*, 2010. 90(3): p. 319-24.
24. Hasegawa, S., K. Mori, Y. Inomata, et al., *Factors associated with postoperative respiratory complications in pediatric liver transplantation from living-related donors*. *Transplantation*, 1996. 62(7): p. 943-7.
25. Unlukaplan, A., A. Torgay, A. Pirat, et al., *Predictors of Immediate Tracheal Extubation in the Operating Room After Pediatric Liver Transplantation*. *Exp Clin Transplant*, 2020.
26. Ronald W. Busuttil, G.B.G.K., *TRANSPLANTATION OF THE LIVER, THIRD EDITION*. 2015. 895-904.
27. Gülseve Kale, T.Ç., Murat Yurdakök *Pediatric Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları*. 2009.
28. Lawless, S., D. Ellis, A. Thompson, et al., *Mechanisms of hypertension during and after orthotopic liver transplantation in children*. *J Pediatr*, 1989. 115(3): p. 372-9.
29. Weidle, P.J. and P.H. Vlasses, *Systemic hypertension associated with cyclosporine: a review*. *Drug Intell Clin Pharm*, 1988. 22(6): p. 443-51.
30. Prytula, A., K. Vandekerckhove, A. Raes, et al., *Tacrolimus Predose Concentration Is Associated With Hypertension in Pediatric Liver Transplant Recipients*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016. 63(6): p. 616-623.
31. Tannuri, U. and A.C. Tannuri, *Postoperative care in pediatric liver transplantation*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014. 69 Suppl 1: p. 42-6.
32. Costa, G.A., U. Tannuri, and A.F. Delgado, *Bradycardia in the early postoperative period of liver transplantation in children*. *Transplant Proc*, 2010. 42(5): p. 1774-6.
33. Mukaddder Ayşe Selimoğlu, S.Y., *Pediatric Karaciğer Nakli*. 2017.
34. Kim, T.S., J.M. Kim, C.H.D. Kwon, et al., *Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Living-Donor Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure*. *Transplant Proc*, 2017. 49(5): p. 1118-1122.
35. Paramesh, A.S., S. Roayaie, Y. Doan, et al., *Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease*. *Clin Transplant*, 2004. 18(1): p. 94-9.
36. Ponton, C., L. Vizcaino, S. Tome, et al., *Improvement of renal function after conversion to mycophenolate mofetil combined with low-level calcineurin inhibitor in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction*. *Transplant Proc*, 2010. 42(2): p. 656-9.
37. Feltracco, P., S. Barbieri, H. Galligioni, et al., *Intensive care management of liver transplanted patients*. *World J Hepatol*, 2011. 3(3): p. 61-71.
38. Choudhary, N.S., S. Saigal, N. Saraf, et al., *Liver Transplantation for Acute Liver Failure in Presence of Acute Kidney Injury*. *J Clin Exp Hepatol*, 2020. 10(2): p. 170-176.
39. Delafosse, B., J.L. Faure, Y. Bouffard, et al., *Liver transplantation--energy expenditure, nitrogen loss, and substrate oxidation rate in the first two postoperative days*. *Transplant Proc*, 1989. 21(1 Pt 2): p. 2453-4.
40. Plevak, D.J., P.A. Southorn, B.J. Narr, et al., *Intensive-care unit experience in the Mayo liver transplantation program: the first 100 cases*. *Mayo Clin Proc*, 1989. 64(4): p. 433-45.
41. Plauth, M., E. Cabre, O. Riggio, et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease*. *Clin Nutr*, 2006. 25(2): p. 285-94.
42. Farmer, D.G., H. Yersiz, R.M. Ghobrial, et al., *Early graft function after pediatric liver transplantation: comparison between in situ split liver grafts and living-related liver grafts*. *Transplantation*, 2001. 72(11): p. 1795-802.
43. McDiarmid, S.V., *Current status of liver transplantation in children*. *Pediatr Clin North Am*, 2003. 50(6): p. 1335-74.
44. Nicolau-Raducu, R., A.J. Cohen, A. Bokhari, et al., *Predictive model and risk factors associated with a revised definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients*. *Clin Transplant*, 2017. 31(11).
45. Rayar, M., G.B. Levi Sandri, C. Cusumano, et al., *A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity*. *Liver Transpl*, 2016. 22(6): p. 859-60.
46. Ravaioli, M., G.L. Grazi, G. Ercolani, et al., *Efficacy of MELD score in predicting survival after liver retransplantation*. *Transplant Proc*, 2004. 36(9): p. 2748-9.
47. Jochmans, I., S. Fieeuws, D. Monbaliu, et al., "Model for Early Allograft Function" Outperforms "Early Allo-

- graft Dysfunction" as a Predictor of Transplant Survival.* Transplantation, 2017. 101(8): p. e258-e264.
48. Ng, V., R. Anand, K. Martz, et al., *Liver retransplantation in children: a SPLIT database analysis of outcome and predictive factors for survival.* Am J Transplant, 2008. 8(2): p. 386-95.
 49. Farmer, D.G., R.S. Venick, S.V. McDiarmid, et al., *Predictors of outcomes after pediatric liver transplantation: an analysis of more than 800 cases performed at a single institution.* J Am Coll Surg, 2007. 204(5): p. 904-14; discussion 914-6.
 50. Duffy, J.P., J.C. Hong, D.G. Farmer, et al., *Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients.* J Am Coll Surg, 2009. 208(5): p. 896-903; discussion 903-5.
 51. Kutluturk, K., T.T. Sahin, S. Karakas, et al., *Early Hepatic Artery Thrombosis After Pediatric Living Donor Liver Transplantation.* Transplant Proc, 2019. 51(4): p. 1162-1168.
 52. Seda-Neto, J., E. Antunes da Fonseca, R. Pugliese, et al., *Twenty Years of Experience in Pediatric Living Donor Liver Transplantation: Focus on Hepatic Artery Reconstruction, Complications, and Outcomes.* Transplantation, 2016. 100(5): p. 1066-72.
 53. Mazzaferro, V., C.O. Esquivel, L. Makowka, et al., *Factors responsible for hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation.* Transplant Proc, 1989. 21(1 Pt 2): p. 2466-7.
 54. Buckels, J.A., G. Tisone, B.K. Gunson, et al., *Low haematocrit reduces hepatic artery thrombosis after liver transplantation.* Transplant Proc, 1989. 21(1 Pt 2): p. 2460-1.
 55. Bellido, C.B., J.M. Martinez, L.M. Gomez, et al., *Indications for and survival after liver retransplantation.* Transplant Proc, 2010. 42(2): p. 637-40.
 56. Razonable, R.R., J.Y. Findlay, A. O'Riordan, et al., *Critical care issues in patients after liver transplantation.* Liver Transpl, 2011. 17(5): p. 511-27.
 57. Selimoglu, M.A., S. Kaya, S. Gungor, et al., *Infection risk after paediatric liver transplantation.* Turk J Pediatr, 2020. 62(1): p. 46-52.
 58. Cakir, M., C. Arikan, S.A. Akman, et al., *Infectious complications in pediatric liver transplantation candidates.* Pediatr Transplant, 2010. 14(1): p. 82-6.
 59. Singh, N., M.M. Wagener, I.R. Marino, et al., *Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices.* Transplantation, 2002. 73(1): p. 63-7.
 60. Jorgenson, M.R., J.L. Descourouez, N.A. Marka, et al., *A targeted fungal prophylaxis protocol with static dosed fluconazole significantly reduces invasive fungal infection after liver transplantation.* Transpl Infect Dis, 2019. 21(5): p. e13156.
 61. Kawano, Y., K. Mizuta, Y. Sanada, et al., *Risk factors of cytomegalovirus infection after pediatric liver transplantation.* Transplant Proc, 2014. 46(10): p. 3543-7.
 62. Weichler, N. and L. Hakos, *Information needs of primary caregivers in pediatric liver transplantation.* Transplant Proc, 1989. 21(3): p. 3562.

PEDİATRİK KARACİĞER NAKLİ SONRASİ İMMÜNSUPRESYON TEDAVİLERİ

Ersin SAYAR¹

GİRİŞ

Karaciğer nakli son dönem karaciğer yetmezliği olan erişkin ve çocuklarda en önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Preoperatif bakım, cerrahi teknikler ve posttransplant medikal ve immünsupresif tedavideki ilerleme ile birlikte pediatrik karaciğer naklindeki sağkalım oranları belirgin derecede artmıştır. Böylece günümüzde çocuklar daha erken yaşta hatta yenidoğan döneminde bile nakil olabilmektedir (1).

Erişkinlere göre çocuklarda karaciğer nakli genellikle küratiftir ve altta yatan karaciğerin hastalığının rekürrensi nadirdir. Bu yüzden çocuklarda immünsupresif tedavi yaklaşımı bazı farklı özellikler gösterebilmektedir (1,2). Günümüzde karaciğer nakli olan çocuklarda 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %94, %91, %88 olarak bildirilmektedir. Geç dönemde kaybedilen hastaların üçte ikisi immünsupresyon komplikasyonları, infeksiyonlar ve malignitelere bağlanmaktadır (3). Çocuklarda karaciğer nakli sonrası kullanılan immünsupresif ajanlar, dozları, yan etkileri, kullanım özellikleri istenilen kan ilaç düzeyleri kişiye göre belirlenmelidir (örn. EBV infeksiyonunda doz azaltılması veya otoimmün hepatitli hastalarda doz arttırılması). Fazla

ve yüksek doz immünsupresyon ilaç yan etkileri, infeksiyon ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık ile sonuçlanabilirken düşük immünsupresyon rejeksiyona neden olabilir. Bu yüzden immünsupresyon dengesi kritik bir öneme sahiptir (2,3).

Bebekler ve küçük çocuklarda değişik faktörler immünsupresyon tedavi yönetimini zorlaştırmaktadır. İlaçlar likit formda bulunabilmeli aynı zamanda aileler ilaç hacmini daha fazla önemseydiğinden ilaç konsantrasyonlarına dikkat edilmelidir. Ayrıca süspansiyonların tadı kötü olabileceğinden bu yaş grubu ilacı almayı reddedebilir. Bazı durumlarda yeterli uygulamayı yapabilmek için nazogastrik hatta perkutan gastrik tüp kullanımı bile gerekebilir. Diğer taraftan aileler ve bakıcılar süspansiyon ve tablet formlarında etken maddenin farklı miktarlarda bulunabileceğini bilmeli, bu konuda eğitilmelidir. Çocukların tablet veya kapsül formlarına geçişi için net bir yaş bulunmamakta ve bu durum hastadan hastaya değişebilmektedir. İmmünsupresif ilaçların beslenme ve diğer ilaçlarla etkileşimi olabilmektedir. Bunun dışında mikofenolat mofetil (MMF) gibi belli ilaçların buzdolabında saklanma zorunluluğu olması yolculuk gerektiğinde dikkat edilmesi gereken bir husustur. Eşit dozu yakalayabilmek

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ersinsayar@hotmail.com

SONUÇ

İlk başarılı karaciğer naklinin ardından günümüze kadar sağkalım oranları belirgin düzeyde artmıştır. Bunda immünsupresif tedavilerdeki gelişmelerin de katkısı büyüktür. Günümüzde en fazla kullanılan rejimler steroid veya MMF'nin eklendiği kalsinörin inhibitörü içeren tedavi şemalarıdır. Özel durumlarda mTOR inhibitörleri uygulanabilir. Yine de kullanılacak ilaçlara hasta bazında karar vermek en uygunu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Miloh T, Barton A, Wheeler J, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: unique aspects. *Liv Transpl.* 2017;23:244-256.
2. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of the Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liv Transpl.* 2013;19:798-825.
3. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr.* 2012;160:820-826.
4. Dhawan A. Immunosuppression in pediatric liver transplantation: are little people different? Phase II study of axitinib in sorafenib refractory metastatic renal cell carcinoma. *Liv Transpl.* 2011;17(suppl 3):S13-S19.
5. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, et al. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child.* 2018;103(2):192-198.
6. Tasdogan BE, Ma M, Simsek C, et al. Update on immunosuppression in liver transplantation. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9(2):96-101.
7. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liv Transpl.* 2011;17(suppl 3):S1-S9.
8. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et al. Acute rejection increases risk of graft failure and death in recent liver transplant recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(4):584.e2-593.e2.
9. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931-940.
10. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: when, what, and who is at risk. *Liv Transpl.* 2015;21(7):889-896.
11. Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther.* 2006;112(1):184-198.
12. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1578-1585.
13. Okumura Y, Noda T, Eguchi H, et al. Short- and long-term outcomes of de novo liver transplant patients treated once-daily prolonged-release tacrolimus. *Transplant Direct.* 2017;3(9):e207.
14. Knight SR, Morris PJ. Does the evidence support the use of mycophenolat mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation.* 2008;85(12):1675-1685.
15. Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM. mTOR inhibitors: what role in liver transplantation? *J Hepatol.* 2011;55(6):1441-1451.
16. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation.* 2009;87(2):157-163.
17. Yee ML, Tan HH. Use of everolimus in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2017;9(23):990-1000.
18. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation.* 2004;78(2):264-268.
19. Massoud O, Wiesner RH. The use of sirolimus should be restricted in liver transplantation. *J Hepatol.* 2012;56(1):288-290.
20. Schumacher G, Oidtmann M, Rosewicz S, et al. Sirolimus inhibits growth of human hepatoma cells in contrast to tacrolimus which promotes cell growth. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1392-1393.
21. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):411-419.
22. Teperman L, Moonka D, Sebastian A, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolat mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transplant.* 2013;19(7):675-689.
23. Saliba F, De Simone P, Nevens F, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: result of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013;13(7):1734-1745.
24. Genestier L, Fournel S, Flacher M, et al. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood.* 1998;91(7):2360-2368.
25. Bamolid J, Staack O, Crepin T, et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(10):1601-1608.
26. Bafloka I, Hsaiky L, Brown K, et al. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit antithymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. *Liver Transplant.* 2008;14(1):66-72.
27. Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology.* 2011;54(2):541-554.
28. Crins ND, Röver C, Goralczyk AD, et al. Interleukin-2 receptor antagonists for pediatric liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Pediatr Transplant.* 2014;18(8):839-850.

ÇOCUKLARDA KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ VE SONRASI AŞILAMA

Meryem KEÇELİ BAŞARAN¹

GİRİŞ

Çocuklarda karaciğer nakli günümüzde giderek artan oranlarda başarı ile yapılmaktadır. Ancak karaciğer nakilli hastalarda enfeksiyonlar nakil başarısını etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Enfeksiyonların önlenmesi organ nakli alıcıları için büyük önem taşımaktadır. Bu hastalardaki enfeksiyon, önemli morbidite ve mortaliteyle sonuçlanır (1). Antimikrobiyal tedavi, immünokompetan çocuklara göre genellikle daha az etkilidir. O yüzden nakil öncesi aşılarda tam yapılmış olması önemlidir. Çünkü nakil sonrası kullanılan steroid ve immün yanıtı baskılayan ilaçların etkisi ile aşılara karşı yeterli antikor yanıtı oluşmamaktadır. Erişkinlerde nakil sonrası aşılamanın rejeksiyonu tetiklediği ile ilgili çalışmaların olması nedeniyle bazı nakil merkezleri aşılardan kaçınmaktadır (2). Pediatrik karaciğer nakillerinde ise bu durum ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Canlı virüs aşılı ile immünizasyon ise nakil sonrası dönemde virüsün reaktif olma ihtimaline karşılık yapılmamalıdır. İnaktif aşılarda karaciğer nakli sonrası kullanılması önerilmektedir (3).

Kronik karaciğer hastalığı nedeniyle takip edilen tüm çocuklar karaciğer nakli olma ihti-

mali nedeniyle kısa zamanda aşılama programı tamamlanmalıdır. Ayrıca aşılama programında sadece nakil adayı olan çocuk hastanın değil; bakımını üstlenen kişiler ve yakın temasta olan aile bireylerinin de aşılama gereklidir. Organ nakli ile ilgilenen ve temasta olan sağlık çalışanlarının da aşılama unutulmamalıdır (4).

Organ nakli hastalarında immün baskılamanın derecesi ne kadar yüksekse, hastanın aşılama yanıtı verme olasılığı o kadar düşüktür. Bu durumdan nakil sonrası kullanılan ilaçlar sorumlu tutulsa da altında yatan hastalıklar, splenektomi yapılmış olması, allogreft reddi varlığı da etkili olmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastanın enfeksiyonlardan korunması aşılarda ve / veya pasif aşılamanın (yani intravenöz immünoglobulin) kullanımını ve ayrıca influenzaya maruz kaldıktan sonra antiviral ilaç profilaksisi gibi yardımcı önlemleri gerektirebilir.

AŞILAMADA ZAMANLAMA

Nakil öncesi Aşılama

Nakil öncesi dönem, önemli bir fırsat penceresidir. Bu dönemde bazı hastalarda aşı yanıtları azalabilse de, nakil sonrası ilaçlarla bağışıklık daha da zayıflayacağı için nakil öncesi aşılama

¹ Uzm. Dr., Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi, meryem.keceli07@yahoo.com

Rotavirüs aşıları sağlıklı bebeklere rutin olarak verilir ve canlı virüs bulaşabileceği için teorik bir bulaşma riski oluşturur. Aşılamayı takiben iki dört hafta dışkı ile atılacağı için nakil olan hasta bir ay uzak tutulmalıdır (özellikle nakil sonrası iki ay). Ayrıca bebeklerin bezini değiştirenler arasında iyi el yıkama uygulamalarına da uyulmalıdır.

İnfluenza ve pnömokok hastalığı gibi aşıyla önlenabilir enfeksiyonlar, organ naklinde önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. Bu nedenle organ nakli hastalarının aşılanması önemlidir.

Transplantasyondan önce, her hastanın aşılama ve hastalığa maruziyet geçmişini ayrıntılı olarak gözden geçirir ve gerekli aşıları uygularız.

Aşılar, koruyucu bağışık yanıtı için mümkün olduğunca erken nakil öncesi dönemde uygulanmalıdır.

Canlı aşılar, nakilden en az dört hafta önce verilmelidir.

Nadir istisnalar olmak üzere canlı aşılar, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve transplantasyon sonrası kontrendikedir.

Transplantasyon sonrası, etkisiz hale getirilmiş inaktif aşılar güvenli kabul edilir, ancak bunların antikor yanıtı ve etkinliği azalabilir.

Bununla birlikte, grip salgınları sırasında inaktif influenza virüsü, transplantasyondan bir ay sonra verilebilir. Mevsimsel influenza virüsüne karşı aşılama yıllık olarak hem nakil öncesi hem de sonrası yapılmalıdır.

Organ nakli adaylarının ve alıcılarının pnömokok aşısı olmalarını öneririz. Konjuge aşı (PCV13) ve bu aşıları daha önce almamışlarsa pnömokok polisakkarit aşısı (PPSV23) da yapılmalıdır.

Hepatit B aşısı organ nakli adaylarına ve anti-koru olmayan transplant hastalarına verilmelidir.

Hepatit A (HAV) aşısı karaciğer nakli adayları ve nakil alıcıları için özellikle önemlidir. HAV aşısı aynı zamanda çoğu pediatrik solid organ nakli için endikedir. Transplant olmuş hastalar endemik bölgeye seyahat etmeden önce ve nakil adayları özellikle bağışık değilse fulminan hepatit görülebileceği için aşılanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Ther* 2017; 39:1581.
2. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghans T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8:e56974.
3. Gangappa S, Kokko KE, Carlson LM, et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation. *Transpl Int* 2008; 21:293.
4. Croce E, Hatz C, Jonker EF, et al. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 2017; 35:1216.
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e44.
6. Blanchard-Rohner G, Enriquez N, Lemaître B, et al. Usefulness of a systematic approach at listing for vaccine prevention in solid organ transplant candidates. *Am J Transplant* 2019; 19:512.
7. Burbach G, Bienzle U, Stark K, et al. Influenza vaccination in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67:753.
8. Kimball P, Verbeke S, Flattery M, et al. Influenza vaccination does not promote cellular or humoral activation among heart transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69:2449.
9. Lawal A, Basler C, Branch A, et al. Influenza vaccination in orthotopic liver transplant recipients: absence of post administration ALT elevation. *Am J Transplant* 2004; 4:1805.
10. Magnani G, Falchetti E, Pollini G, et al. Safety and efficacy of two types of influenza vaccination in heart transplant recipients: a prospective randomised controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:588.
11. White-Williams C, Brown R, Kirklin J, et al. Improving clinical practice: should we give influenza vaccinations to heart transplant patients? *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:320.
12. Scharpé J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8:332.
13. Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, et al. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1192.
14. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, et al. A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1698.

15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:816.
16. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:521.
18. American Academy of Pediatrics. Immunization in immunocompromised children. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL p.74.
19. Idilman R, De MN, Colantoni A, et al. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:435.
20. Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 Suppl B:59B.
21. Domínguez M, Bárcena R, García M, et al. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000; 6:440.
22. Kallinowski B, Benz C, Buchholz L, Stremmel W. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Transplant Proc* 1998; 30:797.
23. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338:286.
24. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, et al. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998; 128:111.
25. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1601.
26. Human papillomavirus infection. *Am J Transplant* 2004; 4 Suppl 10:95.
27. Chin-Hong PV, Reid GE, AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33:e13590.
28. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:1.
29. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 4:311.
30. Enke BU, Bökenkamp A, Offner G, et al. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64:237.
31. Huzly D, Neifer S, Reinke P, et al. Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63:839.
32. Girndt M, Pietsch M, Köhler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:454.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules: Adult immunization schedule by medical and other indications <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html> (Accessed on October 11, 2017).
34. Verolet CM, Posfay-Barbe KM. Live virus vaccines in transplantation: friend or foe? *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17:472.
35. Pittet LF, Verolet CM, McLin VA, et al. Multimodal safety assessment of measles-mumps-rubella vaccination after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2019; 19:844.
36. Weinberg A, Horslen SP, Kaufman SS, et al. Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:565.
37. Khan S, Erlichman J, Rand EB. Live virus immunization after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10:78.
38. Levitsky J, Te HS, Faust TW, Cohen SM. Varicella infection following varicella vaccination in a liver transplant recipient. *Am J Transplant* 2002; 2:880.
39. Smith CK, McNeal MM, Meyer NR, et al. Rotavirus shedding in premature infants following first immunization. *Vaccine* 2011; 29:8141.
40. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:642.
41. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2010; 125:e438.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Schedules and Resources for Health Care Providers: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/index.html> <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html> (Accessed on July 29, 2019).

KARACİĞER NAKLİ ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMDE ÇOCUKLARDA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME VE MÜDAHALELER

Sefa COŞĞUN¹

GİRİŞ

Organ nakli, çocuk ve aileler için oldukça stresli bir süreç olup son evre karaciğer hastalığı olan çocukların hayatlarına devam edebilmeleri için tek yoldur. Naklinden sonra çocuk ve ailelerin stresli hallerinde gerileme olmasına rağmen beş çocuktan birinde içselleştirme ve dışsallaştırma problemleri devam etmektedir. Bu problemlerin farklı mekanizmalar üzerinden mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (1-3). Bu yüzden organ nakli yapacak olan ekibin içerisinde ruh sağlığı çalışanı olmalı, riskli vakaların takip ve tedavisinde rol almalıdır. Klinik uygulamalar, merkezden merkeze değişmektedir. Bazı merkezlerde sosyal çalışma uzmanı vakaları değerlendirirken bazılarında ise psikologlar vakaları takip etmektedir. Bunun yanında bazı merkezlerde ise ruh sağlığı çalışanı konsültan olarak çalışmaktadır. 6157 sayılı Bakan Onayı ile yürürlüğe giren Organ Nakli Merkezleri Yönergesi ile organ nakli konseyi ve yapılacak merkezlerin bulundurulması gereken şartlar belirlenmiştir. Bu yönergede, psikososyal değerlendirmeye ilişkin çok az yol gösteren geniş bir tanımlama yer almaktadır. Yönergede karaciğer nakli için; “Gerekli durumlarda, konsey değerlendirmesin-

den önce alıcı ve vericinin psikiyatrist tarafından değerlendirilmesi yapılır ve dosyaya eklenir.” maddesi bulunmaktadır (4). Gerekli durumlar ise açıkla belirtilmemiştir. Bütün dünyada nakil için tıbbi müdahaleler açıkça belirlenmiş olmasına rağmen psikososyal değerlendirme için standart bir uygulama bulunmamaktadır. Literatür ve uygulama alanları incelediğinde nakil sürecinin birçok evresinde ruh sağlığı çalışanlarına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu alanların başında; nakil öncesi psikososyal değerlendirme, çocuk ve ailenin işlevselliklerinin değerlendirilmesi, akademik becerilerinin değerlendirilmesi, güçlü ve zayıf yönlerinin belirlenmesi ve zayıf olan fonksiyonel alanların güçlendirilmesi gelmektedir.

PSİKOSOSYAL DEĞERLENDİRME

Yapılan çalışmalarda nakil öncesi belirlenen psikososyal risk faktörleri ile transplantasyon sonrası gidişat arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (5-9). Psikososyal risk faktörleri ile yüksek enfeksiyon oranları, uzun hastane yatışları, düşük tedavi uyumu, artmış organ reddi ve doku kaybı ile ilişkili bulunmuştur. (10). Ayrıca nakil öncesi psikososyal risk faktörleri nakil sonrası psikiyatrik bozukluk gelişimini belirle-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim Araştırma Hastanesi, drsefacoskun@gmail.com

uygulanan prosedürler ve tıbbi kontroller sırasındaki kaygılar için etkili olabilir. Klinikte sıklıkla ilaç yutma sorunları için yönlendirilen çocuklarda modelleme ve pozitif destek işe yarayabilir (70). Bunların yanında özellikle yatan hastaların ruh halini değiştirmek ve hayat kalitesini arttırmak için günlük programlar ve özel etkinliklerin (film geceleri ve piknik gibi) düzenlenmesi etkili olabilir.

SONUÇ

Nakil hastalarının psikososyal değerlendirmesi klinik, etik ve sosyal birçok yönünün olması itibariyle oldukça karmaşıktır. Bugüne kadarki mevcut veriler, tıbbi risk faktörlerine ek olarak psikososyal risk faktörlerinin nakil sürecinin nihai başarısını etkileyebileceğini doğrulamaktadır. Bu yüzden mevcut birçok kılavuz, tıbbi değerlendirmenin yanında kapsamlı psikososyal değerlendirilmenin gerekliliğini vurgulamaktadır. Nakil ekibinde mutlaka ruh sağlığı çalışanı olmalı, riskli vakaları önceden belirlenmeli ve gerekli görülenlerde etkin müdahalelerde bulunulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Fredericks EM, Zelikovsky N, Aujoulat I, et al. Post-transplant adjustment--the later years. *Pediatr Transplant*. 2014;18(7):675-688.
- Shellmer D, Brosig C, Wray J. The start of the transplant journey: referral for pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2014;18(2):125-133.
- Fredericks EM, Lopez MJ, Magee JC, et al. Psychological functioning, nonadherence and health outcomes after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(8):1974-1983.
- T.C Sağlık Bakanlığı (2013), Organ Nakli Merkezleri Yönergesi. (30/08/2020 tarihinde <https://www.saglik.gov.tr/TR,11284/organ-nakli-merkezleri-yonergesi.html> adresinden ulaşılmıştır).
- Maldonado JR, Dubois HC, David EE, et al. The Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation (SIPAT): a new tool for the psychosocial evaluation of pre-transplant candidates. *Psychosomatics*. 2012;53(2):123-132.
- Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant non-compliance? A literature overview. *Transplantation*. 2000;70(5):711-716.
- Chacko RC, Harper RG, Kunik M, Young J. Relationship of psychiatric morbidity and psychosocial factors in organ transplant candidates. *Psychosomatics*. 1996;37(2):100-107.
- Dew MA, DiMartini AF, Switzer GE, et al. Patterns and predictors of risk for depressive and anxiety-related disorders during the first three years after heart transplantation. *Psychosomatics*. 2000;41(2):191-192.
- Dobbels F, Vanhaecke J, Nevens F, et al. Liver versus cardiothoracic transplant candidates and their pre-transplant psychosocial and behavioral risk profiles: good neighbors or complete strangers?. *Transpl Int*. 2007;20(12):1020-1030.
- Goetzmann L, Klaghofer R, Wagner-Huber R, et al. Psychosocial vulnerability predicts psychosocial outcome after an organ transplant: results of a prospective study with lung, liver, and bone-marrow patients. *J Psychosom Res*. 2007;62(1):93-100.
- Shreve B.S. (2018) Psychosocial Assessment in Transplantation. In: Dunn S., Horslen S. (eds) Solid Organ Transplantation in Infants and Children. Organ and Tissue Transplantation. Springer, Cham.
- Rodríguez A, Díaz M, Colón A, Santiago-Delpín EA. Psychosocial profile of noncompliant transplant patients. *Transplant Proc*. 1991;23(2):1807-1809.
- Olbrisch ME, Benedict SM, Ashe K, Levenson JL. Psychological assessment and care of organ transplant patients. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70(3):771-783.
- Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation*. 2009;87(10):1497-1504.
- Owen JE, Bonds CL, Wellisch DK. Psychiatric evaluations of heart transplant candidates: predicting post-transplant hospitalizations, rejection episodes, and survival. *Psychosomatics*. 2006;47(3):213-222.
- Paris W, Muchmore J, Pribil A, Zuhdi N, Cooper DK. Study of the relative incidences of psychosocial factors before and after heart transplantation and the influence of posttransplantation psychosocial factors on heart transplantation outcome. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(3):424-432.
- Lefkowitz DS, Fitzgerald CJ, Zelikovsky N, Barlow K, Wray J. Best practices in the pediatric pretransplant psychosocial evaluation. *Pediatr Transplant*. 2014;18(4):327-335.
- Corbett C, Armstrong MJ, Parker R, Webb K, Neuberger JM. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(7):593-600.
- Corruble E, Barry C, Varescon I, et al. Depressive symptoms predict long-term mortality after liver transplantation. *J Psychosom Res*. 2011;71(1):32-37.

20. Annema C, Drent G, Roodbol PF, et al. A prospective cohort study on posttraumatic stress disorder in liver transplantation recipients before and after transplantation: Prevalence, symptom occurrence, and intrusive memories. *J Psychosom Res.* 2017;95:88-93.
21. Rothenhäusler HB, Ehrentauf S, Kapfhammer HP, et al. Psychiatric and psychosocial outcome of orthotopic liver transplantation. *Psychother Psychosom.* 2002;71(5):285-297.
22. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:119-138.
23. Ewusi-Mensah I, Saunders JB, Williams R. The clinical nature and detection of psychiatric disorders in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol.* 1984;19(4):297-302.
24. Le Strat Y, Le Foll B, Dubertret C. Major depression and suicide attempts in patients with liver disease in the United States. *Liver Int.* 2015;35(7):1910-1916.
25. Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Morbidity and Mortality After Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2015;100(5):988-1003.
26. Corruble E, Barry C, Varescon I, et al. Depressive symptoms predict long-term mortality after liver transplantation. *J Psychosom Res.* 2011;71(1):32-37.
27. Sebaaly, J. C., Fleming, J., Pilch, N, et al. Depression, Resource Utilization, and Outcomes Following Liver Transplant. *Progress in Transplantation*, 2016;26(3), 270-276.
28. Annema C, Drent G, Roodbol PF, et al. A prospective cohort study on posttraumatic stress disorder in liver transplantation recipients before and after transplantation: Prevalence, symptom occurrence, and intrusive memories. *J Psychosom Res.* 2017;95:88-93.
29. Jin SG, Yan LN, Xiang B, et al. Posttraumatic stress disorder after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11(1):28-33.
30. Cousino MK, Rea KE, Schumacher KR, Magee JC, Fredericks EM. A systematic review of parent and family functioning in pediatric solid organ transplant populations. *Pediatr Transplant.* 2017;21(3):10.1111/ptr.12900.
31. Tome S, Wells JT, Said A, et al. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol.* 2008;48(4):567-577.
32. Anthony SJ, Pollock Barziv S, Ng VL. Quality of life after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(2).
33. Uzark K, Griffin L, Rodriguez R, et al. Quality of life in pediatric heart transplant recipients: a comparison with children with and without heart disease. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(6):571-578.
34. Devine KA, Reed-Knight B, Loiselle KA, et al. Predictors of long-term health-related quality of life in adolescent solid organ transplant recipients. *J Pediatr Psychol.* 2011;36(8):891-901.
35. Brosig C, Hintermeyer M, Zlotocha J, Behrens D, Mao J. An exploratory study of the cognitive, academic, and behavioral functioning of pediatric cardiothoracic transplant recipients. *Prog Transplant.* 2006;16(1):38-45.
36. Haavisto A, Korkman M, Törmänen J, et al. Visuospatial impairment in children and adolescents after liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011;15(2):184-192.
37. Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, et al. Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results. *Am J Transplant.* 2011;11(2):303-311.
38. Wayman KI, Cox KL, Esquivel CO. Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation. *J Pediatr.* 1997;131(6):894-898.
39. Alonso EM, Sorensen LG. Cognitive development following pediatric solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(5):522-525.
40. Aceto P, Perilli V, Lai C, et al. Postoperative cognitive dysfunction after liver transplantation. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37(2):109-115.
41. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2332-2340.
42. Bucuvalas JC, O'Connor A, Buschle K, et al. Risk of hearing impairment in pediatric liver transplant recipients: a single center study. *Pediatr Transplant.* 2003;7(4):265-269.
43. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics.* 2004;113(4):825-832.
44. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, et al. Describing the evolution of medication nonadherence from pre-transplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int.* 2014;27(7):657-666.
45. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, et al. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005;9(3):381-390.
46. Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation.* 2009;88(5):736-746.
47. Gutiérrez-Colina AM, Eaton CK, Lee JL, et al. Executive Functioning, Barriers to Adherence, and Nonadherence in Adolescent and Young Adult Transplant Recipients. *J Pediatr Psychol.* 2016;41(7):759-767.
48. Simons LE, McCormick ML, Devine K, et al. Medication barriers predict adolescent transplant recipients' adherence.

- ence and clinical outcomes at 18-month follow-up. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(9):1038-1048.
49. Kahana S, Drotar D, Frazier T. Meta-analysis of psychological interventions to promote adherence to treatment in pediatric chronic health conditions. *J Pediatr Psychol*. 2008;33(6):590-611.
 50. Pai AL, Gray E, Kurivial K, et al. The Allocation of Treatment Responsibility scale: a novel tool for assessing patient and caregiver management of pediatric medical treatment regimens. *Pediatr Transplant*. 2010;14(8):993-999.
 51. Duncan S, Annunziato RA, Dunphy C, et al. A systematic review of immunosuppressant adherence interventions in transplant recipients: Decoding the street-light effect. *Pediatr Transplant*. 2018;22(1):10.1111/ptr.13086.
 52. Gamboa M.C, Ferrando S.J. (2019) Psychopharmacology in Trasplant Patients. Yelizaveta Sher, Jose R. Maldonado (Ed.), *Psychosocial Care of End-Stage Organ Disease and Transplant Patients* (pp. 453-470). Cham: Springer International Publishing.
 53. Holford NG. (2015) Pharmacokinetics & pharmacodynamics: rational dosing & the time course of drug action. Katzung BG, Trevor AJ (Ed.), *Basic and clinical pharmacology*. (13th ed. pp. 41-55) New York: McGraw-Hill
 54. Blaschke TF. Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. *Clin Pharmacokinet*. 1977;2(1):32-44.
 55. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAX test. *Transpl Int*. 2010;23(10):1023-1032.
 56. Lake JR. (2003) Liver transplantation. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (Ed.), *Current diagnosis and treatment in gastroenterology*. (2nd ed. p. 813-34) New York: McGraw-Hill.
 57. Fireman M, DiMartini AF, Armstrong SC, et al. Immunosuppressants. *Psychosomatics*. 2004;45(4): 354-60.
 58. Jeong BO, Kim SW, Kim SY, et al. Use of serotonergic antidepressants and bleeding risk in patients undergoing surgery. *Psychosomatics*. 2014;55(3):213-20.
 59. Eckersley MJ, Sepehrpour AH, Casula R, et al. Do selective serotonin reuptake inhibitors increase the risk of bleeding or mortality following coronary artery bypass graft surgery? A meta-analysis of observational studies. *Perfusion*. 2018;1:267659118765933.
 60. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. [Review]. 2013;54(1):1-13.
 61. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2012;27(3):156-69.
 62. Meltzer H. Antipsychotic agents & lithium. Katzung B, Trevor A (Ed.), *Basic and clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill; 2015.
 63. Stewart BJ, Turnbull D, Mikocka-Walus AA, et al. Acceptability of psychotherapy, pharmacotherapy, and self-directed therapies in Australians living with chronic hepatitis C. *J Clin Psychol Med Settings*. 2013;20(4):427-39.
 64. Gross CR, Kreitzer MJ, Thomas W, et al. Mindfulness-based stress reduction for solid organ transplant recipients: a randomized controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2010;16(5):30-8.
 65. Morana JG. Psychological evaluation and follow-up in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(6):694-
 66. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International Universities Press; 1976.
 67. Oar EL, Johnco C, Ollendick TH. *Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety and Depression in Children and Adolescents*. *Psychiatr Clin North Am*. 2017;40(4):661-674.
 68. Rodrigue JR, Baz MA, Widows MR, et al. A randomized evaluation of quality-of-life therapy with patients awaiting lung transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2425-2432.
 69. Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, et al. A systematic review of randomized controlled trials examining psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents: an abbreviated cochrane review. *J Pediatr Psychol*. 2008;33(8):842-854.
 70. Patel A, Jacobsen L, Jhaveri R, et al. Effectiveness of pediatric pill swallowing interventions: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(5):883-889.