



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENELCERRAHİ ANABİLİM DALI

CANLI DONÖRDEN KARACİĞER NAKLİ DONÖR
**SEÇİMİNDE BİYOPSİNİN ÖNEMİ VE KLİNİK
DENEYİMLERİMİZ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Alaaddin AYDIN

Antalya,2017



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENELCERRAHİ ANABİLİM DALI**

**CANLI DONÖRDEN KARACİĞER NAKLİ
DONÖR SEÇİMİNDE BİYOPSİNİN ÖNEMİ VE
KLİNİK DENEYİMLERİMİZ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alaaddin AYDIN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent AYDINLI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2017

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında beni her aşamada destekleyen, sahip olduğu bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hastanemiz Organ Nakli Enstitüsü Müdürü ve Başhekimi Prof. Dr. Bülent AYDINLI'ya, istatistik çalışmalarında yardımcı olan İstatistik Danışma Birimine, teknik desteklerinden dolayı bilgi işlem personelimiz Ali Arayan'a,

Zorlu geçen cerrahi asistanlığım boyunca usta çırak ilişkisi içerisinde bana bilgi ve tecrübelerini büyük bir ilgi, sabır ve hoşgörü ile aktaran bütün kıymetli hocalarıma, kıdemli abilerime ve ablama,

Beraber eğitim alma şansı bulduğum asistan arkadaşlarıma,

Genel cerrahi servisinde, polikliniğinde ve ameliyathanede birlik ve uyum içerisinde çalıştığımız diğer mesai arkadaşlarıma,

Sadece bilgi ve tecrübesiyle değil aynı zamanda iyi ve zor günlerimizde manevi desteğini de bizlerden esirgemeyen bize yol gösteren Prof. Dr. A. Nezihi OYGÜR'e,

Üzerimde büyük emeği olan, bulunduğum bu noktaya erişmemde en başta benden desteğini ve eğitimini hiç esirgemeyen ilkokul öğretmenim Mehmet TUNÇ'a,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini bir an bile esirgemeyen, karşılaştığım bütün zorluklarda yanımda ve arkamda olan yaşama sebebim ve sevincim olan Anneme, Babama, Kardeşime,

Cerrahi eğitimim boyunca sevgisini ve ilgisini hep yanımda hissettiğim müstakbel eşime,

Teşekkür Ederim

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Çizelgeler ve Tablolar Dizini.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anatomi.....	3
2.1.1. Topografik Anatomi.....	3
2.1.2. Segmenter Anatomi.....	4
2.2. Rejenerasyon	11
2.3. Karaciğerin Değerlendirilmesi.....	13
2.3.1. Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	13
2.3.2. Etiyolojiye Yönelik Testler	15
2.3.3. Görüntüleme Yöntemleri	15
2.4. Karaciğer Nakli	18
2.4.1. Endikasyonlar.....	18
2.4.2. Kontrendikasyonlar	22
2.4.3. Nakil Öncesinde Hastaların Değerlendirilmesi.....	22
2.4.4. Donörün Değerlendirilmesi.....	24
2.4.5 Genişletilmiş Donör Kriterleri	26
2.5. Canlı Vericiden Karaciğer Nakli	29
2.5.1. Donör Seçimi	31
2.5.1.1. Donör Biyopsinin Değerlendirilmesi	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇ.....	59

7.ÖZET.....	60
8.ABSTRACT.....	61
9.KAYNAKLAR	62



Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

Ab	Antikor
aFP	Alfa fetoprotein
Ag	Antijen
AIDS	Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
AKG	Arter kan gazı
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin amino transferaz
AMA	Antimitokonriyal antikor
ANA	Antinükleer antikor
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASMA	Anti düz kas antikoru
AST	Aspartat amino transferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BFT	Böbrek fonksiyon testleri
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTA	Bilgisayarlı tomografi anjiografi
BUN	Kan üre azotu
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CEA	Karsiyoembriyojenik antijen
CMV	Sitomegalovirüs
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Ebstein-Barr virüs
EGFR	Epitelial growth faktör reseptörü
EKG	Elektrokardiografi
GGT	Gama glutamil transferaz
GİS	Gastrointestinal sistem
HAV	Hepatit A virüsü
HBIG	Hepatit B İmmunglobulin G
HBV	Hepatit B virüsü
HCC	Hepatoselüler karsinom
HCV	Hepatit C virüsü
HDV	Hepatit D virüsü
HELLP	Hemoliz elevated liver enzymes low platelet

HEV	Hepatit E virüsü
HIV	Human İmmundeficiency virüs
HSV	Herpes simpleks virüsü
HT	Hipertansiyon
Ig	İmmunglobulin
İl	İnterlökin
INR	İnternatinal Normalised Ratio
IVK	İnferior vena kava
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
MELD	Model for End stage Liver Disease
mmHg	Milimetre civa
mOsm	Miliosmolar
MR	Manyetik rezonans
MRCP	Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
MSUD	Akçaağaç surubu hastalığı (Mapple Syrup Urine Disease)
NASH	Non-alkolik steatohepatit
PAAC	posteroanterior akciğer grafisi
PBS	Primer Bilier Siroz
PSA	Prostata spesifik antijen
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
PT	Protrombin zamanı
PT	Protrombin zamanı
RNA	Ribonükleik asit
SFT	Solunum fonksiyon testi
SMA	Superior mezenterik arter
TGF b	Tümör growth faktör beta
TİT	Tam idrar tetkiki
TNFa	Tümör nekrozis faktör alfa
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

Çizelgeler ve Tablolar Dizini

Şekil 1	Karaciğer Segmenter Anatomisi.....	5
Şekil 2	Portal Ven Anomalileri.....	7
Şekil 3	Hepatik Arter Anomalileri Sınıflandırması	8
Şekil 4	İntrahepatik Safra Yolları Anomalileri Sınıflandırması	100
Şekil 5	Atenüasyon İndeksi	17
Şekil 6	Tanımlayıcı veriler grafiği	43
Şekil 7	Cinsiyetlere göre dağılım grafiği	43
Şekil 8	Kan gruplarına göre dağılım grafiği	44
Şekil 9	Biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	45
Şekil 10	Biyopsi sonuçları ve USG korelasyonu grafiği	47
Şekil 11	Kabul edilme veya Elenme basamaklarına göre sınıflandırma grafiği ..	48
Şekil 12	Endikasyon ve biyopsi sonucu karşılaştırılması grafiği.....	51
Tablo 1	Child Skorlaması.....	20
Tablo 2	Tanımlayıcı İstatistikler.....	42
Tablo 3	Cinsiyetlere göre dağılım	43
Tablo 4	Kan gruplarına göre sınıflandırma	44
Tablo 5	Biyokimyasal parametrelerin korelasyonu.....	45
Tablo 6	USG sonuçlarına göre sınıflandırma	46
Tablo 7	Biyopsi sonuçları ve USG korelasyonu.....	46
Tablo 8	Kabul edilme veya Elenme basamaklarına göre sınıflandırma	48
Tablo 9	Biyopsi sonuçlarına göre sınıflandırma	50
Tablo 10	Endikasyon ve biyopsi sonucu karşılaştırılması	51
Tablo 11	Diğer çalışmalarla karşılaştırma tablosu	57

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer cerrahisi, son yüz yıl içerisinde yaşanan gelişmelerin bir sonucu olarak artık daha az korkulan bir cerrahi olmuştur. Önceleri çok yüksek olan mortalite oranı günümüzde %5'lere kadar gerilemiştir (1). Karaciğerin segmenter anatomisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte segmenter rezeksiyonlar daha sık yapılmaya başlanmıştır (2). Sağ ve sol hepatektomi, izole kaudat lobektomi gibi cerrahiler daha rahatlıkla yapılabilir hale gelmiştir.

Canlı donörden karaciğer nakli, kadavra donörden karaciğer naklinde elde edilen gelişmeleri takiben günümüzde kadavra verici sayısının yeterli olmadığı bölgelerde, özellikle Asya ülkelerinde, sıklıkla yapılmaktadır (3). Yetişkin hasta grubunda sağ hepatektomi ile elde edilen karaciğer dokusu, çocuk hasta grubunda erişkinden yapılan sol hepatektomi ile elde edilen karaciğer dokusu nakli en sık tercih edilen canlı donörden nakil teknikleri olmuştur.

İmmünsupresif ajanların zaman içerisinde gelişimi, Siklosporin ve daha sonra geliştirilen ajanlardan sonra rejeksiyon oranlarındaki düşüş, öncelikle böbrek naklinin gelişmesine katkıda bulunmuştur (3). Bunu karaciğer nakli takip etmiştir. İlk yapıldığı dönemlerde %50 olan mortalite oranları günümüzde gelişen teknolojinin de yardımıyla %5 lere kadar gerilemiştir.

Ülkemiz gibi kadavra donör sayısının yetersiz olduğu ülkelerde, sıklıkla yapılan canlı donörden karaciğer naklinde, donör adayının değerlendirilmesi ve donör seçimi önemli basamaklardan birisini oluşturmaktadır. Donör adaylarının detaylı olarak değerlendirilmesi hem donör hem de alıcı açısından büyük önem taşımaktadır. Başvurular etik kurulda değerlendirildikten ve onay verildikten sonra canlı donörden karaciğer nakli gerçekleştirilmektedir.

Başvuruyu takiben detaylı anamnez ve detaylı fizik muayene yapılmakta, bunu takiben kan grubu tayini, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, viral markerlar, otoimmün markerlar, lipid profili, kanama profili (PT, aPTT, İNR),

tam idrar tahlili (TİT), alfa-1 antitripsin seviyesi, ferritin seviyelerine bakılmaktadır.

Laboratuvar tetkikleri tamamlanan donör adaylarına sonrasında karaciğer parankiminin ve yağlanması, vasküler yapıların ve kan akımının, safra yollarının değerlendirilmesi amacıyla hepatik doppler ultrasonografi (USG), karaciğer bilgisayarlı tomografi (BT), BT anjiyo ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) çalışılmaktadır. Kliniğimizde, yapılan diğer tetkiklerinde karaciğer donörü olmasına engel teşkil edecek herhangi bir patolojisi bulunmayan bütün adaylardan, elektif şartlarda rutin olarak karaciğer biyopsisi alınmaktadır. Karaciğer biyopsisi alınmadan donör hepatektomi yapılan donörler, fulminan hepatit nedeniyle ya da dekompanse olmuş olan ve hayati tehlikesi olan acil şartlarda karaciğer nakli yapılan hastaların donörleridir.

Literatürde donör biyopsisinin sadece risk sahibi olan seçilmiş adaylardan alınmasını savunan görüşler olduğu gibi rutin alınmasını savunan görüşler mevcuttur (4,5). Şoka ve hatta ölüme sebebiyet verebilen kanama, biliovasküler fistüllerin gelişebildiği invaziv bir işlem olduğu belirtilmiştir (4). Bir grup bu kadar ciddi komplikasyonların gelişebileceği bir durum olması nedeniyle sadece gerekli görülen seçilmiş donör adaylarından biyopsi yapılmasını, rutin olarak her donör adayından yapılmaması gerektiğini savunurken diğer grup ise karaciğer parankiminin en doğru şekilde değerlendirilmesinin biyopsi ile elde edileceğini belirterek rutin olarak yapılması gerektiğini savunmaktadır.

Canlı donörden karaciğer naklindeki en önemli amaçlardan birisi donöre zarar vermemektir. Donör seçiminin temel amacı, donöre uygulanacak cerrahiden sonra oluşabilecek morbidite ve mortalite oranlarının en aza indirilmesidir. Gelişen teknoloji ve görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla karaciğer dokusu hakkında her ne kadar daha iyi bilgi sahibi olabiliyorsak da karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde altın standart teknik karaciğer biyopsisidir.

Bu çalışmanın amacı literatürde bulunan farklı görüşlere katkıda bulunmak, kliniğimizde rutin olarak uygulanan donör biyopsisinin gerekliliğini sorgulamak ve donör adayları ile ilgili klinik deneyimlerimizi paylaşmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Karaciğerin gros anatomisinin ve segmenter anatomisinin bilinmesi karaciğer nakli için olmazsa olmazlardan birisidir. Karaciğer cerrahisinin gelişmesinde önemli etkileri olan Couinaud tarafından daha detaylı şekilde tanımlanan karaciğer segmenter anatomisi, karaciğer cerrahisi ile ilgilenen kişilerin öğrenmesi gereken temel bilgilerden birisidir (6).

2.1. Anatomi

2.1.1. Topografik Anatomi

Karaciğer, karın içerisinde sağ üst kadranda yer alan yaklaşık 1400-1800 gr ağırlığında epigastrik bölgeye ve sol hipokondriak bölgeye uzanım gösteren solid bir organdır (7). Sağ üst kadranda kaburgaların koruması altındadır. Periton yaprağı tarafından sarılmış ve diafragmaya asılmış pozisyonda bulunur.

Karaciğerin üst yüzeyinin dış bükey olmasına karşın alt yüzeyi iç bükeydir.

Arka komşuluğunda yer alan vena kava inferior (IVK) ve ön komşuluğunda yer alan safra kesesi yatağı ve portal hilus haricinde peritonla kaplıdır. Periton ile kaplı olmayan yüzeylere area nuda ismi verilmektedir. Yüzeyini kaplayan periton yaprağının birleşmesi ve kalınlaşmasıyla ligamanlar oluşur. Umbilikal venin kalıntısı olan falciform ligaman karaciğer hilusundan umblikusa uzanır. Falciform ligamanı takiben başlayan koroner ligaman ile diafragmaya asılır. Koroner ligaman devamında sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılır. Karaciğer yüzeyindeki en belirgin anatomik yapı falciform ligamandır. Eskiden karaciğeri sağ ve sol loba ayırmak için kullanılmış olsa da segmenter anatomisinin tam olarak anlaşılmasıyla birlikte bu yaklaşım terk edilmiştir (8).

Karaciğer sol lob arkasında yine portal venden hepatik vene uzanan sinüs venosusun kalıntısı olan ligamentum venosum bulunur. Ön yüzünde peritoneal bir kılıf içerisinde portal hilus bulunmaktadır. Bu kılıfın içerisinde ana safra kanalları

ile birlikte karaciğerin kanlanmasını sağlayan hepatik arterial ve portal sistem yer almaktadır.

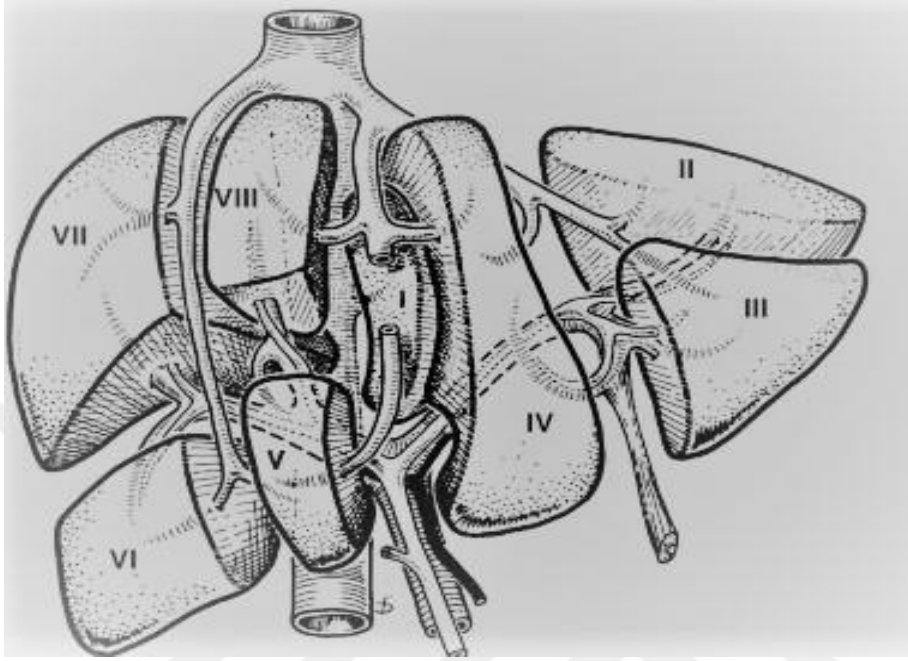
2.1.2. Segmenter Anatomi

Karaciğer, portal ve hepatik ven dallanmalarına göre sağ ve sol loblara bölünmüştür (2). Yüzey yapıları dikkate alınmaksızın safra kesesinden vena kava inferiorun sol kenarına doğru uzanan bir düzlemin karaciğeri sağ ve sol loblara ayırdığı kabul edilmektedir. Bu düzleme portal fissür ya da Cantlie çizgisi adı verilir (9). Sağ lob anterior ve posterior segmentlere ayrılmıştır. Sol lob falciform ligamanın ve umbilikal fissürün sağına uzanan bir medial segment ve soluna uzanan bir lateral segmente ayrılır. Medial segment kaudat lob olarak adlandırılır. Bu tanımlama karaciğere yönelik yapılacak olan basit girişimleri için yeterli olmakla birlikte çok daha karmaşık olan fonksiyonel anatomiye tam olarak tanımlanamamaktadır.

Karaciğer toplamda 8 segmentten oluşmaktadır. Segmentlerin her birinin kendisine ait hepatik arteri, portal veni ve safra kanalı bulunmaktadır. Cantlie çizgisinin iz düşümünde bulunan middle hepatik ven, karaciğeri sağ ve sol yarılarına böler. Portal venin sağ tarafında ve önden arkaya doğru seyrederek. Karaciğerin sağ yarısı ön (V ve VIII) ve arka (VI ve VII) olarak ikiye ayrılır. Sağ portal ven sağ hepatik arter ve sağ safra kanalı dallanarak sağ anterior ve posterior sektör dallarını verirler. Bunlar da ön ve arka sektörlerin segmentlerini beslerler.

Karaciğer sol yarısı alt yüzeyinde umbilikal fissür adı da verilen görünür bir oluk bulunur. Ligamentum teres hepatis (umbilikal ven artığı) bu oluğa doğru seyretmektedir. Falciform ligament, ligamentum teres ile devamlılık halindedir. Umbilikal fissür içerisinde sol portal ven yer almaktadır. Ligamentum teresin posteriorunda hepatik ven seyretmektedir. Karaciğer sol yarısı da ön (III ve IV) ve arka (II) sektörlerle bölünmektedir. Portal ven karaciğer hilusuna girmeden 1-1,5 cm önce sağ ve sol dallarına ayrılarak ekstrahepatik seyir göstermektedir. Sol dal segment IV tabanı boyunca transvers bir şekilde 3 ila 4 cm boyunca omentum minus içerisinde seyretmektedir. Karaciğer dokusundan hiler tabaka olarak bilinen

bağ dokusu ile ayrılır. Sol portal ven sonrasında segment II ve III'e doğrudan segment IV'e rekürren dallar verir (1).



Şekil 1 Karaciğer Segmenter Anatomisi(6)

Segment I kaudat lob olarakta bilinir. Vena kava inferiorun üzerini kaplayarak altta portal triada kadar uzanır. Superiorunda sol hepatik ven bulunur. Büyük çoğunluğu vena kavanın solunda yer almakla birlikte kaudat proces vena kavanın sağındadır. Kaudat lobun sol yarısı küçük omental bursa içerisine uzanmaktadır. Anteriorunda gastrohepatik ligaman bulunur. Gastrohepatik ligaman, sonrasında ligamentum venosuma yapışmaktadır.

Kaudat lobun kan akımı ve safra drenajı, hem sağ hem de sol yarı ile ilişkilidir. Kaudat lobun vena kavanın sağında yer alan kısmı portal dolaşımını sağ yarıdan alırken, solda kalan kısım sol yarıdan alır. Benzer şekilde sağda kalan kısmın arterial beslenmesi ve safra drenajı yine sağ yarıya (posterior sektör) olurken solda kalan kısmının beslenmesi ve safra drenajı sol ana dallar tarafından sağlanır. Venöz dolaşımı ise direk vena kavaya açılan çok sayıda küçük ven aracılığı ile olur. Kaudat lobun sol yarısı cruslara yapıştığı posterior kısımda fibröz bir bant halini alır. Sağ yarısı segment VII'e uzanır. İnsanların yaklaşık %50'sinde bu fibröz doku kısmen veya tamamen karaciğer dokusu içerir. Böyle bir durumda intrahepatik vena kava inferiordan söz edilir (6).

Karaciğerle ilişkili gelişim anomalisi çok nadir karşılaşılan bir durumdur. Sol karaciğerin tam yokluğu bildirilmiştir. Sağ karaciğerden inferiora doğru uzanan küçük bir dil şeklinde karaciğer dokusu varlığı tanımlanmıştır (Riedel lobu). Fıtık kesesi olmadan supradiafragmatik karaciğer dokusu varlığı çok nadiren bildirilmiştir (1).

2.1.2.1. Portal Ven

Portal ven karaciğer kan akımının %75-80 gibi büyük bir kısmını sağlamaktadır. Yüksek volümlü akım sayesinde deoksijenize kan taşısa da oksijenizasyonun %50-75'lik kısmı portal ven tarafından sağlanır (10). Portal kan akımı düşük basınçlarda yüksek kan akımı sağlamaktadır. Bunun en büyük sebebi ise venöz kapakçık içermemesidir. Portal ven, süperior mezenterik ven ve splenik venin 2 lomber vertebra hizasında pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşur.

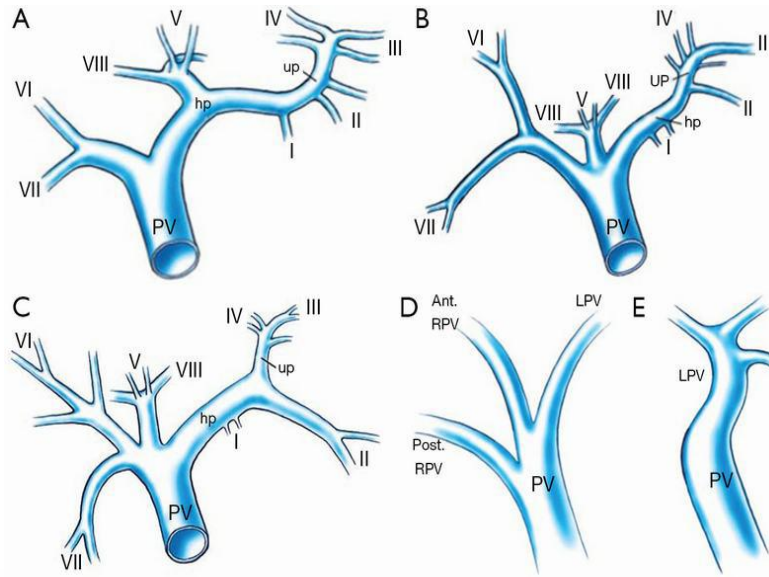
Sistemik venöz akım ile portal venöz akım arasında bağlantı noktaları bulunmaktadır. Portal venöz akım direncinin artmasına bağlı bu portosistemik kollateraller genişleyebilmektedir (11). Portosistemik kollaterallerin yerleşimler yerleri şunlardır:

1- Mide proksimali distal özefagus arasında yer alan submukozal venler; bu yapılar gastrica breves ve gastrika sinistradan portal akım almaktadır ve ciddi kanamalara yol açan varislere dönüşebilmektedir (11).

2- Umbilikal ven ve karın duvarı venleri ligamentum teres hepatis içerisinde yer alan umbilikal venin rekanalize olmasıyla caput medusa görünümüne neden olmaktadır (11).

3- İnferior rektal ven ve hemoroidal pleksus arasındaki bağlantı sonucunda çok büyük hemoroitlere neden olabilmektedir (11).

4- Retroperitoneal bağlantılar. Cerrahi sırasında sıklıkla ciddi kanamalara neden olabilmektedir (11).



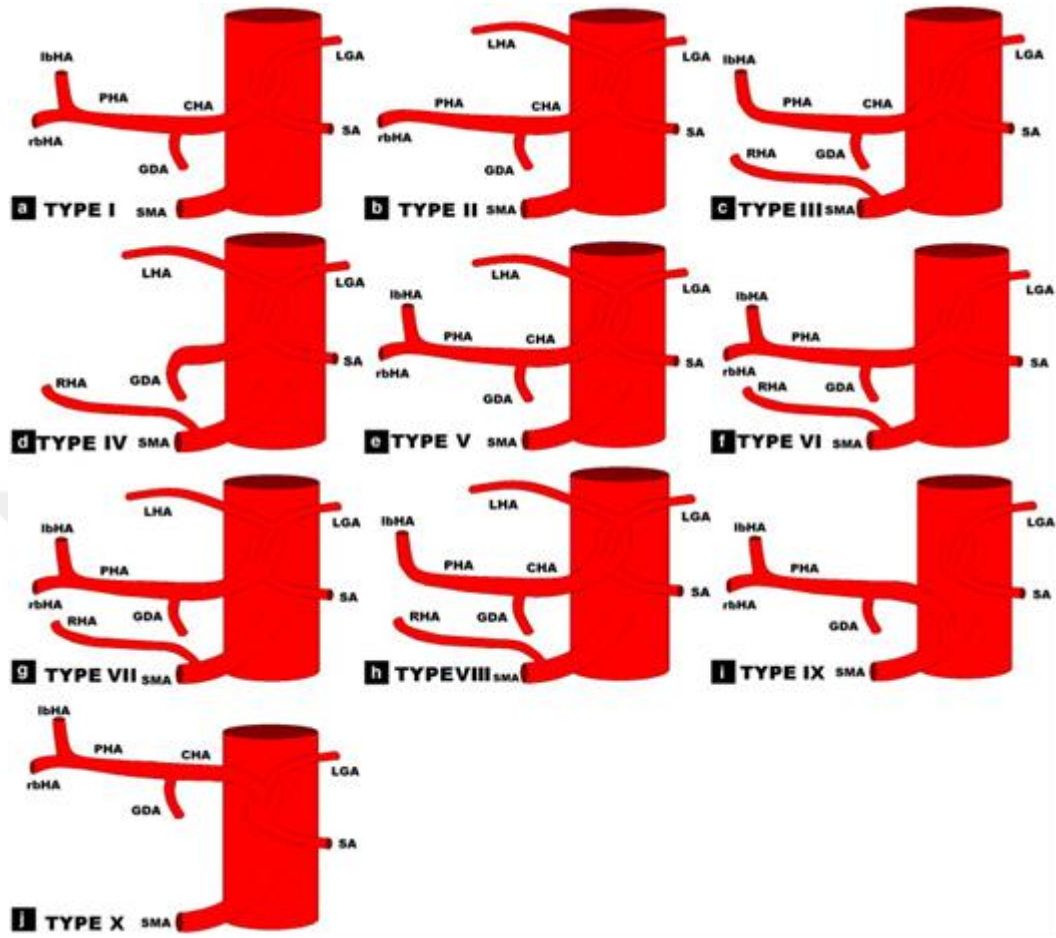
Şekil 2 Portal Ven Anomalileri(12)

2.1.2.2. Hepatik Arter

Hepatik arter karaciğer kan akımının %20-25'ini, oksijenizasyonun %30-50'sini sağlamaktadır (10). İnferior frenik ve gastroduodenal arterden köken alan birkaç küçük arter de karaciğer kanlanmasına katkıda bulunmaktadır. Ana hepatik arterial akımın kesilmesi sonrasında bu küçük dallar ve intrahepatik kollaterallerle yine kanlanmanın büyük bir kısmı sağlanabilmektedir. Klasik anatomi hastalarının %70'inde görülmektedir. Sıklıkla anatomik varyasyonlar görülmektedir (13,14).

Arteria hepatica communis çölyak trunkustan köken almaktadır. Çölyak trunkus, sol gastrik arter ve splenik arter dallarını verdikten sonra, arteria hepatica communis öne ve sağa doğru yönlendirilerek omentum minus kenarı boyunca ilerler. Bu seviyede ana safra kanalı ve portal venin solunda yer alır. Gastroduodenal arter dalını verdikten sonra karaciğer hilusuna doğru dönerken artık arteria hepatica propria olarak adlandırılır. Hilusa geldikten sonra sağ ve sol dallarına ayrılır. Sıklıkla segment IV sol hepatik arterden çıkan middle hepatik arterden beslenir. Sağ hepatik arter sistik arter dalını verdiği calot üçgeni içerisine girer. Sistik arter dalını verdikten sonra karaciğer sağ yarısına doğru ilerler.

Şekil 3 Hepatik Arter Anomalileri Sınıflandırması(10)



Şekil 3 Hepatik Arter Anomalileri Sınıflandırması(10)

2.1.2.3. Hepatik Venler

Karaciğerin üst ve arka yüzeyinden 3 adet ven IVK'a açılmaktadır. Sağ hepatic ven anterior ve posterior segment arasında seyredir. Sonra sağ hepatic ven bir miktar sağ scissurada ekstrahepatik seyir gösterdikten sonra IVK'a açılır. Sol hepatic ven sol scissura'da seyrettikten sonra IVK'a açılır. Middle hepatic ven ayrı açılabilceği gibi sıklıkla intrahepatik olarak sol ven ile birleşerek IVK'a açılır. Segment II ve III'ün drenajını sol hepatic ven sağlar. Middle hepatic ven portal scissura boyunca seyrederken segment IV ve anterior segmentin bir kısmının venöz drenajını sağlar.

2.1.2.4. Bilier sistem

Ana hepatik ductusların karaciğer içerisinde dallanması ile oluşur. Ana safra kanalı hilus seviyesinde portal ven ve hepatik arter ile glison kapsülü içerisine girerek portal triadı oluşturur. Bu portal triadlar seyri boyunca genelde üstte arter ortada safra kanalı ve altta portal venden şeklinde ilerlemektedir (1).

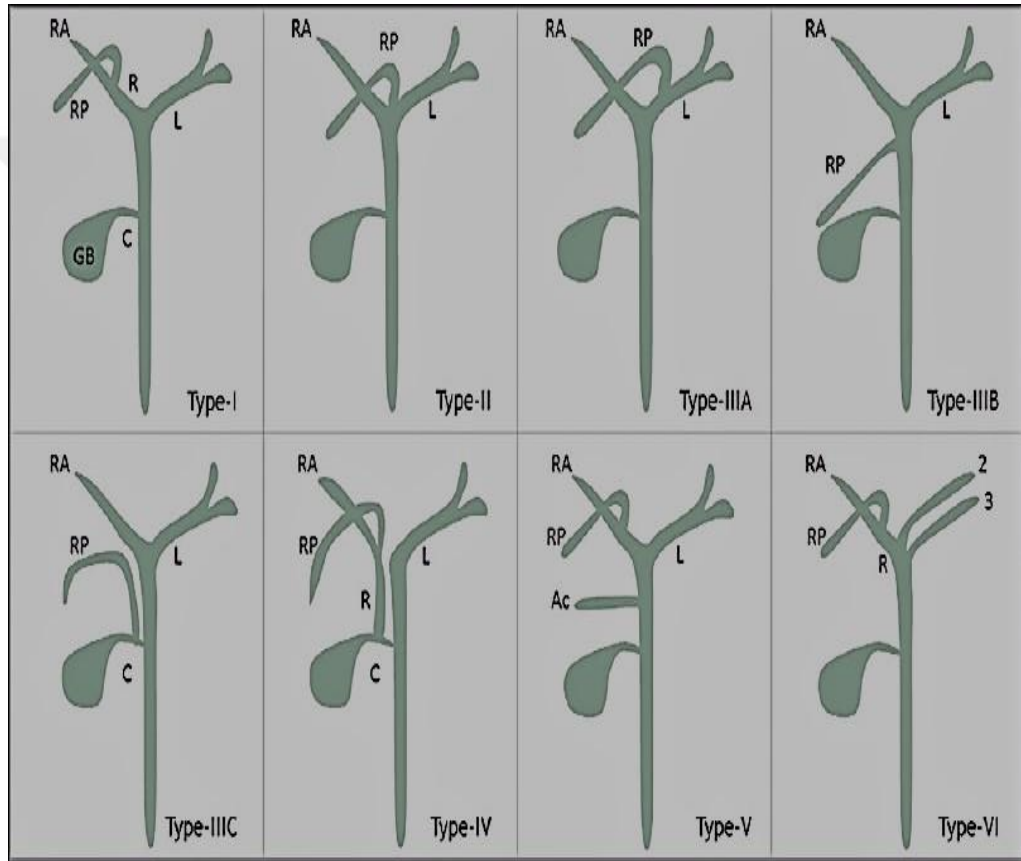
Sol ana hepatik ductus segment II, segment III ve segment VI'ün safra drenajını sağlar. Yine arter ve portal dallara benzer şekilde, umblikal fissür seyri boyunca birleşerek sol hepatik ductusu oluştururlar (1). Umblikal fissür alt seviyesinde, transvers seyrederek sağ hepatik ductus ile birleşerek ana hepatik ductusu oluşturur. Segment VI ve segment VII drenajını horizontal ve posteriorda seyir gösteren posterior ductus sağlarken, segment V ve segment VIII'in drenajını vertikal seyir gösteren anterior ductus sağlar. İkisi hilusa yakın seviyede sağ portal ven üzerinde birleşerek sağ ductusu oluşturur. Sağ hepatik ductus ile sol hepatik ductus sağ portal ven anteriorunda birleşerek ana hepatik ductusu oluştururlar(15). Kaudat lob yine arterial ve portal beslenmesi ile uyumlu olarak özel bir şekilde hem sağ hem de sol ductusa drene olur (15).

Ductus hepaticus communis sistik duct ile birleştikten sonra koledok ismini alır. Koledok hepatoduodenal ligaman içerisinde aşağıya doğru seyrederek Duodenum 1. kıtasının arkasından pankreas başına doğru ilerler. Bu seyir yaklaşık 10-15 cm uzunluğunda ve 6 mm çapındadır (1). Pankreas içerisinde ana pankreatik kanal olan wirsung kanalı ile birleşir. Birleştikten sonra ampulla vateriden duodenum 2. kıtasına açılır (16). Ampulla vateride oddi sfinkteri diye bilinen duodenal içeriğin koledoka geçişini engelleyen ve safra akışını düzenleyen bir kas tabakası bulunur. Sirkuler ve longitudinal kaslardan oluşur.

Klasik anatomi normal sağlıklı bireylerin yaklaşık %60'ında görülür (15). Sağ anterior ve posterior dalın birleşmesiyle ilgili varyasyonlar çok sık görülür. Sağ posterior sektör birleşim anomalisi daha sık görülmektedir. Sağ anterior ve posterior sektör dalları ile sol dal trifurkasyon şeklinde birleşebilmektedir (17). Sağ sektörel kanalların her ikisi de (ayrı ayrı ya da birlikte) sol hepatik kanala,

ductus hepaticus communis'e, sistik kanala ya da nadiren de olsa safra kesesine doğrudan drene olabilmektedir (1).

Koledoğun beslenmesi saat 3 ve 9 yönünde yer alan iki arter ile sağlanmaktadır. Bu damarlar süperior pankreatikoduodenal arter, sağ hepatic arter, sistik arter, gastroduodenal arter ve retroduodenal arterden köken almaktadır. Ana hepatic kanalın ve koledoğun intrapancreatik kısmının beslenmesi çok sayıda küçük arteriyel ağ ile sağlanmaktadır (18).



Şekil 4 İntrahepatik Safra Yolları Anomalileri Sınıflandırması (19)

2.1.2.5. Sinirler ve Lenfatik sistem

Karaciğer kapsül innervasyonu frenik sinir aracılığıyla olmaktadır. Gerilmeye bağlı ağrı sağ skapula altına ve omza bu nedenle yansımaktadır. Karaciğer ve bilier tractusun sempatik innervasyonu T7–T10 arasındaki sempatik lifler aracılığıyla sağlanmaktadır. Parasempatik innervasyon iki taraflı vagusdan gelen

dallar aracılığıyla olmaktadır. Sempatik gangliyonlar çölyak pleksusu geçtikten sonra postganglionik liflerini vermektedirler. Sağ vagusta çıkan parasempatik ve sağ çölyaktan çıkan sempatik lifler birlikte bir sağ pleksus oluşturarak hepatik arter boyunca uzanmaktadır. Sol vagus ve çölyak pleksustan gelen lifler yine bir pleksus oluşturarak koledok ve portal ven posteriorunda seyretmektedir. Hepatik artere sadece sempatik lifler gelirken, koledok ve safra kesesine hem sempatik hem de parasempatik lifler gelmektedir (1).

Lenfatik akım karaciğerin büyük kısmında hepatoduodenal ligamana doğru olur. Hepatik arter boyunca ilerleyen lenfatik akım çoğunlukla çölyak lenf nodlarına oradan da sisterna chyliye drene olur. Bazen pankreas arkasına, intraortikokaval mesafeye de drene olabilmektedir. Geriye kalan küçük kısım ise hepatik venleri takip ederek karaciğer üzerinde parakaval nodlara ve diafragmatik hiatusdaki nodlara drene olmaktadır.

2.2. Rejenerasyon

Karaciğer metabolik yolların merkezinde yer alması nedeniyle çok sayıda toksik maddeye ve strese maruz kalmaktadır. Bunların neticesi olarak hepatosit yıkımı görülmektedir. Karaciğer vücut ağırlığına göre kendi büyüklüğünü ayarlayabilen bir organdır(19).

Rejenerasyon yeteneğine sahiptir. Karaciğerin rejenerasyon yeteneği tüm hücre tiplerinde önce hipertrofi ve sonrasında hiperplazi görülmesi şeklindedir. Bu rejenerasyon yeteneği ilk olarak kemirgenlerde yapılan deneylerde anlaşılmıştır. Parsiyel hepatektomi sonrasında durgun bir şekilde bekleyen hepatositler ve diğer hücreler hızlı bir şekilde DNA üretimine ve çoğalmaya başlar. Vücutta yer alan diğer hücrelerin DNA üretim zamanı 48-72 saat iken hepatositte bu sürenin 36-48 saate kadar düştüğü ve 24. saatte pik yaptığı görülmüştür (20,21). Ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda parsiyel hepatektomi sonrası en hızlı çoğalmanın 3. günde olduğu ve ortalama 7-10 günde karaciğerin eksik olan volümü tamamladığı gösterilmiştir (22). İnsanlarda yapılan nakil sonrası alınan karaciğer biyopsileri, yapılan görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal testler karaciğer alıcılarında rejenerasyonun hücresel düzeyde

hemen başladığını göstermektedir. Makro düzeyde ise 1-2 hafta içerisinde başlar ve 3. ay sonunda gerekli volüme ulaşmış olur. Tam olarak remodeling ortalama birinci yılın sonunda tamamlanır. Donörde kalan remnant karaciğerde benzer şekilde rejenerasyon göstermekle birlikte 18. ayda volümü %180'e kadar büyümüş olur. 2. yılda remodeling tamamlanmakla birlikte cerrahi öncesi volüme göre bir miktar küçük kalır (2,21).

Normal şartlarda G0 fazında olan hepatositlerin parsiyel hepatektomi sonrasında hızlı bir şekilde G1 fazına girdikleri görülmüştür. Bunun asıl sebebi tam olarak anlaşılamamakla birlikte güncel olarak kabul edilen "Streaming Liver" hipotezidir. Akut hasarı takiben ilk olarak 6-8 saat içerisinde hipertrofi gelişmektedir. Sonrasında Streaming Liver Hipotezine göre üç evreden oluşan hiperplazi gelişmektedir. Hiperplaziyi etkileyen 100'e yakın genetik molekül, sitokin, hücresel uyarı, growth faktör transkripsiyon faktörü ve hücresel bileşen tanımlanmıştır (19).

TNF a ve Il-6 gibi inflamasyonun erken aşamasında görülen sitokinler, hepatosit içerisindeki STAT 3 gen yolağını aktive eder. Böylelikle birinci faza girilmiş olur. STAT 3 aktive olmasıyla birlikte c-myc, c-fos, c-jun gibi onkogenler aktive olur. Böylelikle G0 dan G1 e girmiş olan hepatositte erken dönem proteinler sentezlenmeye başlar. Hepatosit EGFR duyarlı hale gelmiştir. Sonraki uyarılarla hücre G1'den S fazına girer. Geç dönem protein sentezi olur. S fazında bekleyen hepatositte c-Met ve Erb-b proliferasyonu ile birlikte hücre S fazından G2 fazına geçer. EGFR ve c-Mek etkisi ile hepatositte STAT3, MAPK, PI3K ve ERK 1/2 gibi rejenerasyon yolları aktive olur. Bu evre de Il-6 ve TNFa uyarısının kesilmesi ile deneylerde karaciğerde gross apoptosis olduğu görülmüştür. Tam olarak anlaşılamayan bir diğer faktör de bu yolağın karaciğer dokusu tamamlandıktan sonra nasıl durdurulduğudur. Bununla ilgili TGF-B ilişkili nükleer reseptör kinazlar tanımlanmıştır. Yeterli volüme ulaşıldıktan sonra hiperplazi durur (19).

Bu kaskadın başlangıcında yer alan ve herhangi bir inflamasyon durumunda da düzeyleri artan bu sitokinlerin parsiyel hepatektomi gibi durumlarda proliferasyonu nasıl başlattığı tam olarak bilinmemektedir. Portal zonda Hering Kanalı içerisinde bulunan özelleşmiş oval hücrelerin hepatosit,

projenitör hücreler ve kök hücreleri uyardığı ve lobül gelişimini sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1).

2.3. Karaciğerin Değerlendirilmesi

2.3.1. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Karaciğere yönelik cerrahi girişimler öncesinde karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem taşır. Cerrahi rezeksiyon sonrasında kalan karaciğer dokusunun vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde olması gerekmektedir. Karaciğere yönelik yapılan rutin değerlendirme testlerinin dezavantajı karaciğere özel olmamalarıdır. Diğer taraftan genel olarak değerlendirildiklerinde klinisyeni altta yatan bir karaciğer hastalığına yönlendirebilirler.

Bu testlere baktığımız zaman serum bilirubin seviyeleri, alanin-amino transferaz (ALT), aspartat-amino transferaz (AST), gama-glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), protrombin zamanı (PTZ) ve albümin bunların başında gelmektedir. Total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin çok farklı etyolojilere bağlı olarak yükseklik gösterebilirler. Beraber değerlendirildiği zaman altta yatan etyoloji hakkında açıklayıcı olabilmektedirler. İndirekt bilirubin artışını ele aldığımız zaman öncelikli olarak bilirubin üretiminin arttığı durumlar ve presinüsoidal hastalıklar aklımıza gelir. İlaç etkisi, genetik hastalıklar, hemolitik hastalıklara bağlı olabileceği gibi yenidoğanda fizyolojik olarak da görülebilmektedir. Direkt bilirubin artışında ise postsinüsoidal yani konjugasyon sonrası ortaya çıkan mekanik bir patoloji olabileceği gibi sinüsoidal nedenli kalıtsal bir hastalığa bağlı da olabilir (1).

ALT ve AST hepatosit yıkımı sonrasında kanda seviyesi artan mitokondriyal membran ve hepatosit membranında yer alan iki enzimdir. Bununla beraber AST kalp, kas, böbrek gibi diğer organların hücre membranlarında da bulunduğu için miyokard enfarktüsü gibi diğer patolojilerde de artar. ALT ise karaciğere spesifiktir. İkisinin beraber yükselmesi veya izole olarak ALT

seviyesinin yükselmesi karaciğer hastalıklarına yönlendirirken prognostik bir anlamı gösterilememiştir.

ALP ve GGT yine birlikte yükseldikleri zaman klinisyeni karaciğer hastalığına yönlendiren iki enzim düzeyidir. Alkalen fosfataz kemik plasenta karaciğer (özellikle safra yolları) ve lökositlerde bulunur. Bu organlara bağlı patolojilerde yükselir. Üç farklı izoenzimi tanımlanmış olup izoenzim değerlendirilmesi tanıda daha yönlendirici olabilmektedir. Benzer olarak GGT pankreas, dalak, karaciğer, böbrek, kalp, beyin, vesicula seminaliste bulunur. Bu organların patolojisinde artabileceği gibi alkol alımı sonrasında da kandaki düzeyi artar. İkisinin beraber artması karaciğer hastalığının ve özellikle kolestaz ile seyreden hastalıkların belirticidir. GGT ye ek olarak 5' nükleotidaz enziminin de ALP ile birlikte artması yine altta yatan bir karaciğer hastalığına yönlendirir.

Karaciğerin sentez kapasitesinin değerlendirilmesinde ise albümin ve protrombin zamanı ve bunun uluslararası normalize edilmiş değeri olan INR kullanılabilir. Albümin sentezi sadece karaciğerde yapılmaktadır. Plazmadaki yarı ömrü yirmi gün kadardır. Yine sadece karaciğerde ve K vitamini bağımlı olarak sentezlenen faktör II, VII, IX, X yarı ömürleri sırasıyla 65, 6, 24, 40 saattir. Bu yüzden sentez fonksiyonlarındaki bozulma erken dönemde INR yüksekliği ile değerlendirilirken uzun dönemde ise albümin seviyesi ile değerlendirilebilmektedir.

Albümin seviyesi malnutrisyon durumunda düşecektir. Negatif akut faz reaktanı olduğu için inflamasyon durumunda da kan seviyesi düşük seyredecektir. Protein kaybı ile giden enteropati ve böbrek hastalıklarında da protein kaçığına bağlı olarak seviyesi düşük seyredecektir. Akut dönemde sentez fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yeri yoktur. Parankim hasarı çok ileri derecede olmadığı sürece karaciğer yeterli albümin üretimini sağlar. Kronik karaciğer hastalığında en yardımcı testtir

INR testi değerlendirmesi karaciğer sentez fonksiyonlarını değerlendirmede en etkili testlerden birisidir. Koagülasyon kaskadında yer alan faktörlerin çoğunun sentez yeri karaciğerdir. Yine malnutrisyon durumunda, K vitamini eksikliğinde ve ilaç kullanımı durumunda INR değerinin yüksek olacağı unutulmamalıdır.

2.3.2. Etyolojiye Yönelik Testler

Klinik bulgular ve karaciğer fonksiyon testleri sonrasında karaciğer patolojisi düşünülürse etyolojiye yönelik testler yapılır. Viral etyolojiye yönelik serolojik markerlar istenebilir. Otoimmün hepatit, primer bilier siroz (PBS), primer sklerozan kolanjit (PSK) gibi otoimmün etyolojiye yönelik antinükleer antikor (ANA), antimitokondriyal antikor (AMA) ve anti smooth muscle antikor (ASMA) istenebilir. Alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin seviyeleri alfa-1 antitripsin eksikliği ve Wilson hastalığı tanısını koymada yardımcıdır. Altta yatan malign bir süreç düşünülüyorsa tümör markerları istenebilir.

Bu testlere ek olarak karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için dinamik ve kantitatif testler kullanılabilir.

2.3.3. Görüntüleme Yöntemleri

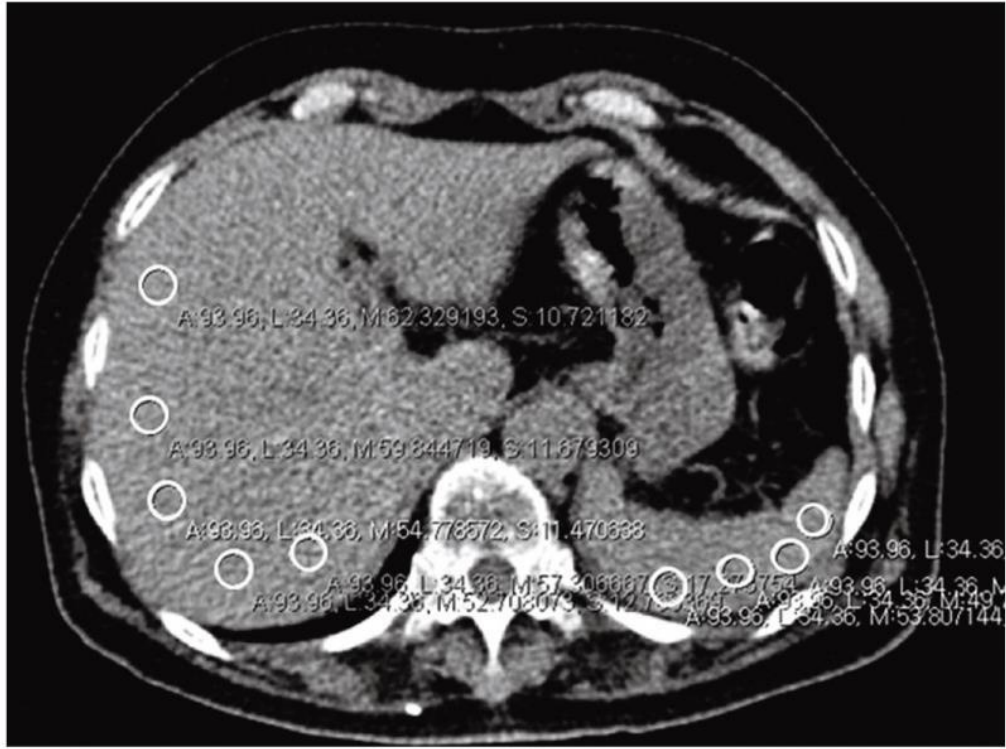
2.3.3.1. Ultrasonografi ve Doppler Ultrasonografi

Karaciğer değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan bir yöntemdir. Karaciğer, safra yolları ve portal sistemin değerlendirilmesinde kullanılır. Bilier obstrüksiyon değerlendirilmesinde %80 ila %100 sensitivite oranına sahiptir. Karaciğer parankim ekosunun değerlendirilmesi ile karaciğerde fokal veya diffüz yağlanma siroz ve kitleler görülebilir. Doppler sayesinde karaciğerin kanlanmasının değerlendirilmesinde, vasküler invazyon değerlendirilmesinde kullanılabilir (23). Özellikle postoperatif dönemde karaciğer kanlanmasının değerlendirilmesinde, damar anastomozların değerlendirilmesinde, safra anastomozunun darlık açısından değerlendirilmesinde, perihepatik veya batın içi sıvı varlığının değerlendirilmesinde kullanılır. Yine postoperatif dönemde karaciğer ekojenitesinin değerlendirilmesi ile fokal nekrozlar ile ilgili bilgi verebilir. Yatak başı yapılabilir olması ve tekrar edilebilir olması nedeniyle sıklıkla tercih edilir (24).

2.3.3.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Karaciğer parankiminin değerlendirilmesi için kullanılan diğer bir yöntem bilgisayarlı tomografidir. İntravenöz kontrast verilerek yapılan değerlendirmeler ile parankimal yer kaplayan lezyonların etyolojileri hakkında fikir verir. Karaciğer parankim yağlanması hakkında bilgi verir. Parankim değerlendirilmesi dalak ile intensitesi karşılaştırılarak yapılır (Atenüasyon İndeksi). HCC, adenom, hemanjiyom gibi yer kaplayan lezyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir (25). Karaciğer total volümü, sağ lob, sol lob volümlerinin hesaplanmasında kullanılır (26). Yeni nesil çok kesitli spiral BT kullanımı ile non-kontrast faz, arterial faz, portal faz, venöz faz, geç venöz faz ayrı ayrı değerlendirilebilir. Kesitlerin bilgisayar yazılımları ile değerlendirilmesi ile üç boyutlu vasküler görüntüler alınabilir (24).

BT kolanjiyografi intravenöz olarak verilen ve safra yolları tarafından tutulan iodipamide meglumide (cholografın) yardımıyla enjeksiyonu takiben 15. dakikada alınan kesitlerle safra yolları anatomisi hakkında ve safra kesesi duvarı hakkında detaylı bilgi verir. Bilirubin düzeyi 2 mg/dl üzerinde olan hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Radyoopak allerjisi böbrek fonksiyonlarında bozukluk olması kullanımını kısıtlar (24).



Şekil 5 Atenüasyon indeksi(27)

2.3.3.4. Manyetik Rezonans ve Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

Karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem manyetik rezonans görüntülemesidir. Safra ağacının görüntülenmesinde ana safra kanalının ve pankreasın değerlendirilmesinde dünya genelinde kabul edilen bir yöntemdir. HCC ve displastik nodül ayırımında kullanılır. Karaciğer yağlanması BT ve MR da sıklıkla dalak dansitesi ve intensitesi ile karşılaştırılarak yapılır. Bunun temel sebebi dalak parankiminin sistemik hastalıklardan minimal etkilenmesidir. USG’de görülen fokal yağlanmamış alanlar hakkında detaylı bilgi verir. Kontrast madde kullanılmaksızın, intra ve ekstrahepatik safra kanallarının anatomisi hızlı, güvenilir ve komplikasyonsuz olarak değerlendirilebilmektedir. Gadoksetate disodyum ve Gadobenate dimeglumine kullanılarak yapılan çekimlerde daha yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilmekte ve safra yollarının üç boyutlu görüntüsünün alınması sağlanmaktadır (24). Karaciğere

yönelik yapılacak girişimsel işlemlerde özellikle primer bilier siroz gibi fokal tutulumu olan hastalıklarda yol göstericidir.

2.4. Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli akut karaciğer yetmezliği, son dönem karaciğer yetmezliği ve primer karaciğer malignitelerinin tedavisinde kullanılan önemli bir tedavi seçeneğidir. Bunlar dışındaki diğer birçok karaciğer hastalığının ilk ve kesin tedavisi değildir.

Karaciğer nakli her zaman kesin tedavi olmamaktadır. Altta yatan hastalığın etyolojisine göre bazen kesin tedavi sağlamakla birlikte bazı hastalıklarda %100 oranında nüks gelişebilmektedir. Bu yüzden karaciğer nakli yapılacak olan hastalarda uzun süreli immünsupresif tedavi kullanımının etkileri, hastalığın nüks ihtimali, cerrahiye bağlı erken ve geç dönem komplikasyonlar ve riskler göze alınarak kar-zarar oranı hesaplandıktan sonra nakil kararı verilmelidir. Karaciğer naklinin hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisi, belenen yaşam süresi üzerine etkisi göz önünde bulundurulmalıdır (28).

2013 Amerikan Guideline verilerine göre en sık karaciğer nakli endikasyonu konulan hastalıklar Hepatit C virüsü (HCV) zemininde gelişen siroz ve karaciğer maligniteleri olmuştur (29). Bunu takiben alkolik siroz ve nonalkolik steatohepatit (NASH) zemininde gelişen siroz hastaları gelmektedir ve sıklıkları giderek artmaktadır.

2.4.1. Endikasyonlar

2.4.1.1. Akut karaciğer yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalar, kadeverik organ bekleyen hastalar arasında ilk sıraya yerleşmektedirler. Akut karaciğer yetmezliği daha önce altta yatan herhangi bir hastalık olmaksızın akut karaciğer hasarının geliştiği,

Tablo 1 Child Skorlaması

Parametre		Asit	Bilirubin	Albümin	İNR	Ensefalopati
Puan	1	Yok	< 2mg/dl	>3.5 gr/dl	< 1.7	Yok
	2	Hafif	2-3 mg/dl	2.8-3.5 gr/dl	1.7-2.3	Hafif(Grade 1-2)
	3	Ciddi	> 3 mg/dl	2.8 gr/dL	> 2.3	Ciddi(Grade 3-4)

Modifiye Child-Pugh sınıflaması Child A (5-6 puan) Child B (7-9 puan) Child C (10-15 Puan)

MELD skoru Hesaplaması

MELD skoru=10 x [(0.957 x Log(Kreatin)))+(0.378 x Log(Total Bil.)))+(1.12 x Log(INR))+6.43]

Karaciğerin bazı hastalıkları MELD skorlamasına dahil edilmemiş olsa da kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir. Hepatoselüler karsinom veya hiler kolanjiyokarsinom varlığı, portopulmoner hipertansiyon, hepato pulmoner sendrom varlığı, familyal amiloidpolinöropati varlığı, primer hiperoksalüri, kistik fibrozis gibi hastalıklar sağkalımı kısaltmaktadırlar.

MELD skorlaması düşük olsa bile gelişen bazı komplikasyonlar hastanın hayat kalitesini bozabilmektedir. Antibiyotik ihtiyacı gerektiren rekürren kolanjit atakları, inatçı asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati varlığı, tedaviye yanıt vermeyen inatçı kaşıntı varlığı, kronik kan kaybı ile seyreden gastropati bunlardan bazılarıdır (31).

2.4.1.3. Primer Karaciğer Neoplazileri

Primer karaciğer maligniteleri ele alındığı zaman öncelikli olarak karşımıza çıkan hastalık hepatoselüler karsinom (HCC)'dir. Seçilmiş vakalarda ilk basamak tedavi olarak karaciğer nakli uygulanabilir. Hiler kolanjiyokarsinomlarda, seçilmiş olan vakalarda tedavi seçeneği olarak uygulanabilmektedir. Unrezektable karaciğer epiteli kaynaklı hemanjiyoendotelioma tedavisinde ve hepatoblastoma tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Aynı durum anjiyosarkomlar için geçerli değildir.

Unrezektable hepatik adenomu olan hastalarda yine tedavi seçeneklerinden birisidir (32).

HCC hastalarında, 1 adet 5 cm'den küçük veya 3 adet 3 cm'den küçük kitle varlığında, vasküler invazyon ve ekstahepatik metastaz olmayan olgularda karaciğer nakli tercih edilebilir. Unrezektable HCC varlığında hasta nakil için değerlendirilir (33). Rezektable bir HCC mevcutsa alan karaciğer rezervinin durumu değerlendirilerek (Child A ve B) rezeksiyon yapılabilir. Eğer rezerv yetersizse bu hastalarda da karaciğer nakli yapılabilir. İntraoperatif olarak unrezektable olduğu saptanan hastalara intraoperatif, nakil planlan hastalara nakil için beklerken perkutan ablasyon tedavileri uygulanabilir. Milan kriterlerine göre nakil için uygun olmayan hastalara yine ablasyon, transarterial kemoembolizasyon, bölgesel radyoterapi uygulanabilir. Lokal tedavileri takiben nakil için elverişli hale gelen hastalara karaciğer nakli planlanabilir (34).

Bir grup sekonder karaciğer malignitesine sahip hastada özellikle GİS kaynaklı nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazlarının tedavisinde karaciğer nakli yapılabilmektedir. Diğer metastatik olgularda sağ kalıma etkisi gösterilememiştir (35).

Kasabach-Merritt sendromu gibi dev hemanjiyomla seyreden hastalarda karaciğer nakli yapılabilmektedir. Unrezektable adenomlar, hamartomlar, fokal noduler hiperplaziler, fibröz anjiyodisplaziler, lenfanjiyomlar gibi karaciğer kaynaklı benign seyirli unrezektable semptomatik neoplazilerin tedavisinde de karaciğer nakli yapılabilmektedir (36).

2.4.1.4. Metabolik Hastalıklar

Pediyatrik karaciğer nakillerinin en sık sebepleri arasında yer alırlar. Glikojen depo hastalıkları tip 1 (Von Gierke) tip 4, tirozinemi, kistik fibrozis, hiperoksalüri, ailesel amiloid polinöropati gibi hastalıkların küratif tedavisinde karaciğer nakli yer almaktadır. Bunlarla beraber diğer hemokromatozis, a-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı gibi son döneminde siroz ile seyreden ve HCC gelişebilen hastalıkların tedavisinde de karaciğer nakli yer almaktadır (29).

2.4.2. Kontrendikasyonlar

Karaciğer nakli kontrendikasyonları nakil yapılan ülkelere ve merkezlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Kesin kontrendikasyonlar; Cerrahiye izin vermeyecek düzeltilemeyen kardiyopulmoner hastalık varlığı, Edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS), Hastada onkolojik olarak kür sağlanmamış malignite varlığı, Ekstrahepatik metastaz yapmış olan HCC varlığı, İntrahepatik kolanjiyokarsinom varlığı, Karaciğer kaynaklı anjiyosarkom, Karaciğer nakline izin vermeyen ciddi anatomik anomali varlığı, Kontrolsüz sepsis varlığı, Kafa içi basıncının aşırı arttığı durumlar ve cerebral hipoperfüzyonu olan hastalar, İlaç tedavisine uyumsuz hastalar olarak tanımlanmıştır (29).

Alkole bağlı karaciğer nakli ihtiyacı gelişen hastalarda birçok merkez en az 6 ay boyunca alkol kullanımının kesildiğini görmek istemektedir. Yine bir çok merkezde AIDS gelişmemiş olan HIV(+) hastalara nakil yapılmakta ve iyi sonuçlar elde edilmektedir (37). Morbid obezite VKİ >40 olan hastalarda relatif kontrendikasyon listesindedir. HCV tedavisinde kaydedilen ilerlemeler ile artık HCV (+) hastalara da kolaylıkla nakil yapılabilmekte ve donör olabilmektedirler.

2.4.3. Nakil Öncesinde Hastaların Değerlendirilmesi

Nakil öncesi hastaların değerlendirilmesinde temel nokta nakil planlanan hastanın, cerrahi stresi, immunsupresyonu ve transplant sonrası bakım gereksinimlerini karşılabilecek kapasitede olmasıdır. Bu nedenle nakil öncesi her hastanın kardiyopulmoner açıdan, onkolojik olarak occult malignite varlığı açısından ve psikolojik açıdan değerlendirilmesi gerekmektedir.

Her hastada yapılması gereken rutin testlerin yanında hastaların anamnez ve özgeçmişlerine göre daha farklı tetkiklerin yapılması gerekebilmektedir.

Detaylı anamnez ve sistemik muayeneyi takiben hastanın detaylı değerlendirilmesi için yapılması gereken tetkikler mevcuttur (29).

Rutin biyokimyasal tetkikler:

- Kan gurubu tayini
- Tam kan sayımı
- KCFT (ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin, INR)
- Serum keratin klirensi
- Serum sodyum kalsiyum ve D vitamini seviyesi
- Viral Serolojik Testler (HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, Varicella)
- aFP ve diğer Tümör Marker Testleri
- Tam idrar testi

Kardiyopulmoner tetkikler

- PAAC
- EKG
- Kan gazı
- Solunum Fonksiyon Testleri
- Pulse Oksimetre
- Kardiyak EKO
- Efor testi (Hasta 40 yaş üstüyse, ek komorbiditeler mevcutsa)
- Toraks BT
- Malignite taraması
- Abdominal BT ve MRI
- Cilt değerlendirmesi
- Kolonoskopi (50 yaş üstü hastalar, Aile öyküsü olan hastalar, PSK varlığı)
- Üst GİS Endoskopi
- Mammografi ve Meme USG
- Jinekolojik değerlendirme

Enfeksiyon Hastalıkları Açısından

- Tüberküloz açısından PPD
- Tam diş muayenesi
- Endemik olan bölgelerde coccidiomycosis ve strongyloides seroloji

Psikolojik Değerlendirme

Psikiatrik değerlendirme

Sosyal değerlendirme

Hasta eğitim seminerleri

Alkol ve Madde kullanımı açısından değerlendirme

Diğer Testler

Kemik dansitometrisi

Abdominal USG ve Doppler

2.4.4. Donörün Değerlendirilmesi

2.4.4.1. Kadavra Donör

Mevcut kadavra donör sayısındaki yetersizlik karaciğer naklindeki başlıca kısıtlayıcı unsurdur. İdeal kadavra donörler, genellikle kafa travması, intraserebral hemoraji veya anoksi gibi nedenlerle ölümcül beyin hasarı gelişen genç ve nispeten daha sağlıklı kişilerdir. Kadavra organ donör sayısındaki yetersizlik nakil merkezlerinin marjinal donörlere ve canlı donörlere yöneltmiştir (38).

Kan grubu tayini, tam kan sayımı, KCFT, INR, viral seroloji (HBsAg, Anti HCV, Anti-HIV, CMV) VDRL çalışılır. Hastane yatış süresi 72 saat üzerinde ise kan ve idrar kültürleri çalışılır. Gerekğinde ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi yapılır. Hastanın yaşı cinsiyeti ve karaciğer boyutu, hastanın özgeçmişi, cerrahi öyküsü, ölüm nedeni, enfeksiyon varlığı, malignite varlığı, alkol ve madde kullanım öyküsü, karaciğer hastalığı öyküsü sorgulanır. Karaciğer fonksiyon testleri sonucu, hemodinamik stabilite (sıvı ve vasopresör ihtiyacı) sorgulanır (38). Karaciğer dışında malignite varlığı (ventriküloperitoneal şanti olmayan primer beyin tümörü evre-I skuamöz hücreli ve bazal hücreli cilt kanserleri hariç), HIV pozitifliği, sepsis durumunda donör olarak kabul edilmez. HIV pozitifliği olan hastalardan yine HIV pozitif hastalara nakil yapılabiliceği kabul edilmekle birlikte medikal tedaviye yanıtı hastalara dirençli HIV suşlarının bulaşmasına neden

olabileceği belirtilmiştir. Sepsis kontrendike olsa da bakteriyemisi olan hastalardan antibiyotik tedavisi altında karaciğer nakli yapılabileceği belirtilmiştir (29).

2.4.4.2. Canlı Donör

Kadavra donör sayısındaki yetersizlik ve buna bağlı olarak organ bekleme sırasındaki hastaların kaybı, organ nakli merkezlerini canlı donörden karaciğer nakli yapmaya itmektedir. Sol lob lateral segmentektomi nakli pediatrik grupta, sağ lobektomi ve bazı merkezlerde ve seçilmiş hastalarda sol lobektomi spesmeni erişikin grupta canlı donörden nakil sırasında başarı ile kullanılmaktadır.

Transplante edilen organın kalitesi ve uygunluğunun daha rahat değerlendirilebilmesi, transplantasyon için uygun zamanın belirlenebilmesi ve kısa soğuk iskemi süresi canlı donörden karaciğer naklinin faydaları arasındadır. Kadavra donör bekleme listesinde olan bir hastaya canlı donörden yapılan karaciğer nakli alıcının yaşam süresini ve mortalitesini azaltmaktadır (39). Daha detaylı bilgi ilerleyen bölümlerde verilmiştir.

2.4.4.3. Domino nakil

Domino nakil, karaciğer nakli yapılan hastadan çıkartılan hepatektomi spesmeninin başka bir hastaya nakil edilmesi kavramıdır. Domino nakil kavramı için tam olarak sağlıklı bir karaciğer donörü ve ekstrahepatik genetik nedenlerle karaciğer nakli yapılan bir alıcı ve 55 yaş üstü başka bir alıcı gereklidir. Sağlıklı donörden alınan karaciğer genetik nedenlerle nakil ihtiyacı olan hastaya takılır. Transtiretin sentezinde bozukluk ile seyreden ailesel amiloid polinöropati veya dallı zincirli aminoasit metabolizması bozukluğunun görüldüğü akçaağaç şrubu hastalığı (MSUD) gibi hastalığın semptomlarının geç dönemde ortaya çıktığı hasta gruplarında yapılabilir. Latent periyodu uzun olan hastalıklarda diğer alıcının ortalama yaşam süresi beklentisi bu sürenin altında ve kadavra bekleme listesindeyse bu seçenek denenebilir (40).

2.4.5 Genişletilmiş Donör Kriterleri

2.4.5.1. Yaş

50 yaş üzeri hastaların verici olmasına sıcak bakılmazken günümüzde yaşlı hastaların donör olarak kullanılması sıkça yapılan bir işlemdir (41). Yaşlı hastaların organlarının iskemi ve prezervasyon hasarından daha kolay etkilendiği unutulmamalıdır. İskemi ve prezervasyon hasarını daha aza indirebilmek için soğuk iskemi süresi mümkün olan minimuma indirilmeli ve organ değerlendirilmesi daha detaylı yapılmalıdır. Yaşlı hastalardan karaciğer nakli yapılan HCV pozitif hastalarda hastalık nüksünün daha hızlı ve daha şiddetli olduğu unutulmamalıdır (42).

2.4.5.2. Hipernatremi

Hipernatremisi olan donörlerden yapılan nakillerde sonuçların daha kötü olduğu bildirilmiştir (43). Hipernatreminin, uzun süreli yoğun bakım kalış öyküsü, aşırı salin infüzyonu ve serebral ödemin agresif tedavisinden kaynaklanan negatif su dengesinin ve beyin ölümünden sonra azalmış antidiüretik hormon salınımının bir belirtisi olabileceği belirtilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalar ise bunun tam aksini belirtmekte ve sodyum seviyelerinin erken ve uzun dönem greft kaybı ile ilişkisini olmadığını ortaya koymaktadır (44).

2.4.5.3. Soğuk İskemi Süresi

Donör karaciğerleri genel olarak 0-4 C dereceye soğutulmuş University of Wisconsin solüsyonunda saklanır. Uzamış soğuk prezervasyon greft üzerinde hasara yol açar. Yapılan çalışmalarda 18- 20 saati aşan soğuk iskemi süresine sahip nakillerin erken dönem greft disfonksiyonu ile ilişkili olduğu

retransplantasyon ihtiyacı gerektirebildiği belirtilmiştir (45). Soğuk iskemi süresi 12 saat ve altında olan nakillerin erken dönem sonuçlarının daha iyi olduğu, 12 saati aşan soğuk iskemi süresine sahip nakillerde intrahepatik bilier darlık gelişim riskinin arttığı belirtilmiştir (46,47).

2.4.5.4. Kan Grubu Uyumsuzluğu

Karaciğer naklinde ABO kan grubu uyumuna bakılmakla birlikte uç durumlarda ABO uyumsuz nakillerde yapılmaktadır. Kan grubu uyumsuz olan nakillerde ABO uyumlu gruba göre daha kötü sonuçlar elde edilmiştir (30). Fulminan hepatitli vakalarda retransplantasyon ihtiyacının olabileceğinin bilinci altında ABO uyumsuz nakiller yapılmaktadır. Bu gibi durumlarda perioperatif plazmaferéz, yoğun indüksiyon immünsüpresyonu ve prostaglandin E1 uygulaması ciddi akut rejeksiyon gelişimini azaltabilir. Başka donör şansı olmayan elektif vakalarda, nakilden 2 hafta önce başlayan rituximab uygulaması sonrasında AB kan grubu taze donmuş plasma ile plazmaferéz, takiben yapılan nakillerde elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olmuştur (48–50).

2.4.5.5. HCV Pozitif Vericiden Nakil

HCV (+) vericiden HCV (+) alıcıya yapılacak olan karaciğer naklinde vericiden gelen yeni suşlar ile birlikte hastalığın daha hızlı agreve olacağı görüşü mevcuttu. Direkt etkili antiviral tedavinin gelişmesi ile birlikte ve 5 yıllık hasta takiplerinde olumlu sonuç elde edilmesi ile bu görüş terkedildi (51). Nakil sırasında reperfüzyon ile greftin tekrar enfekte olduğu, viral yükün nakili takiben azaldığı ama rebound olarak 72 saat sonra nakil öncesi seviyeye ulaştığı bilinmektedir (52). Direkt etkili antiviral ajanlar ve interferon tedavisi altında karaciğer nakli sonrası nüks oranları azalmıştır.

2.4.5.6. HBV Pozitif Vericiden Nakil

HBV pozitif alıcılara yapılan karaciğer nakli sonrasında %80-100 oranında reinfeksiyon görülmesi nedeniyle HBV pozitif hastalara yapılan karaciğer nakline olumsuz bakılıyordu. Nakil sonrası HBV nüksü ile ortaya çıkan ciddi hepatit tablosu ve hızla ilerleyen kolestatik hepatit tablosu ile greft disfonksiyonu gelişmekteydi (53). 1980'lerden sonra antiviral tedavide ortaya çıkan gelişmeler, Hepatit B İmmünglobulin G (HBIG) tedavisinin uygulamaya girmesi, HBV yükü ve hastalığın şiddetinde görülen gerileme ile HBV pozitif hastalara artık kolaylıkla nakil yapılabilmektedir (53). Sıklıkla HBcAb pozitif hastalardan yine HBcAb pozitif hastalara rahatlıkla nakil yapılabilmektedir (54). Nakil öncesinde ilaçlara dirençli HBV pozitifliği, HBe Ag pozitifliği veya HBV DNA yükü fazla olan hastalarda HBV nüks ihtimali daha yüksektir (55,56). HBV bağlı fulminan hepatit nedeniyle nakil yapılan, HDV pozitifliği mevcut olan ve HBV DNA yükü düşük olan hastalarda nüks ihtimali daha düşüktür. HDV pozitifliği olan hastalarda viral seroloji olarak HBeAg negatifliğinin %70-90 oranında görülmesinin nüks ihtimalini azalttığı düşünülmektedir. HBsAg pozitifliği olan donörlerden HBsAg negatif alıcılara ve HDV pozitif alıcılara nakil yapılması önerilmemektedir. Nakil sonrasında ciddi hepatit tablosuna yol açabilmektedir (57).

2.4.5.7. Hepatik Steatoz

Karaciğer vericilerinden yapılan biyopsilerde temel olarak iki tip yağlanma görülmemektedir; bunlar makrosteatoz ve mikrosteatozdur. Makrosteatozun primer organ disfonksiyonu ile daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Biyopsi sonrası karaciğer yağlanması üçe ayrılmıştır. Hafif dereceli ($\leq$ %30), orta dereceli (%30-60) ve şiddetli ($>$ %60) yağlanma olarak belirtilmiştir. Şiddetli yağlanma bulunan karaciğer dokusu nakillerinin yüksek oranda primer organ disfonksiyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Orta dereceli yağlanma olan karaciğer dokularında da primer organ disfonksiyonu görülmekle birlikte farklı

çalışmalarda farklı oranlar belirtilmiştir. Hafif dereceli yağlanması olan karaciğer dokularının nakilleriyle, yağlanma görülmeyen karaciğer dokusu nakilleri karşılaştırıldığı zaman primer organ disfonksiyonu ačısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (58). Hafif dereceli yağlanması olan ve mikroveziküler yağlanması olan karaciğer dokuları rahatlıkla karaciğer nakillerinde kullanılabilmektedir (59).

2.5. Canlı Vericiden Karaciğer Nakli

Canlı vericiden karaciğer nakli için değerlendirme, karaciğer nakli bekleyen hastanın verici adayının organ nakli polikliniğine başvurması ile başlar. Kadavra donörden yapılacak olan karaciğer nakline göre elektif bir cerrahidir. Alıcı ve vericinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi sonrasında nakil endikasyonu konulması gerekmektedir.

Canlı vericiden karaciğer nakli için önemli aşamalardan biri karaciğer naklinin zamanlamasıdır. Karaciğer nakli yapılabilmesi için alıcının MELD skorunun bir kez 15 üzerine ııkması veya kompanse seyreden sirozun dekompanse olmaya başlaması gerekmektedir. Rekurren kolanjit atakları, rekurren ve inatçı ensefalopati varlığı, dekompanse asit gelişimi, özefageal varis kanamalarının varlığı, tedaviye yanıtız inatçı kaşıntı varlığı, kronik kan kaybı ile giden gastropati varlığı nakil endikasyonu koydurmaktadır. Hepatopulmoner sendrom gelişimi, pulmoner hipertansiyon gelişimi MELD skorlaması içerisinde yer almasa da hastanın yaşam kalitesinin düşüren ve hayatı tehdit eden durumlardır. Bu yüzden canlı donörden karaciğer nakli endikasyonu konulmasında MELD skorlamasının ıok kullanışlı olmadığı bilinmektedir (28).

Alıcı genel durumunun karaciğer naklini kaldırabilecek kapasitede olması da önemli bir diğer faktördür. Son dönemde yapılan araştırmalara göre, canlı donörden yapılan karaciğer nakilleriyle kadavra donörden yapılan karaciğer nakillerinin mortalite ve morbidite oranları ačısından eřit oldukları hatta canlı vericiden karaciğer naklinin daha üstün olduğu Doęu literatüründe belirtilmiştir (39,60). Ciddi dekompanseasyon gelişmiş olan ve yüksek MELD skoruna sahip olan hastaların canlı vericiden karaciğer naklinden tam olarak fayda

göremeyebileceği sonrasında kadavra donörden retransplant ihtiyacının olabileceği göz önünde tutulmalı kâr zarar oranı hesaplandıktan sonra nakil kararı verilmelidir. Canlı vericiden yapılan nakillerde greft volümünün daha küçük olduğu ve özellikle bilier komplikasyonlar olmak üzere diğer komplikasyonların daha sık görüldüğü unutulmamalıdır (61).

HCC'e sahip nakil endikasyonu konulan hastalar için canlı vericiden karaciğer nakli faydalı olabilmektedir. Kadavra listesinde bekleme süresi uzun olan HCC'lerde ekstrahepatik metastaz gelişme ihtimali ve tümör boyutunda artış ihtimali olduğu unutulmamalıdır (62). HCC grubunda yapılan araştırmalarda kadavra donör ve canlı donörden yapılan nakiller arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (32). HCC hastalarında birçok dekompanse olmanın henüz ortaya çıkmamış olması ve genel durumlarının diğer hasta popülasyonuna göre daha iyi durumda olmasının bu durum üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Canlı vericiden karaciğer naklini kısıtlayan bir diğer durum da obezitedir. Karaciğer nakillerinde greft boyutunun hastaya göre yeterli olması gerekmektedir. Karaciğer nakli yapılırken greftin ağırlığının hastanın ağırlığına oranının %1 ile %3 arasında olması planlanmaktadır. Birçok kaynakta kabul edilebilir en küçük oran ise %0.8 olarak belirtilmiştir. Bu yüzden obez hastalar için yeterli büyüklükte greftin canlı donörden sağlanması her zaman mümkün olmamaktadır. Son yapılan yayınlarda ise daha küçük oranlarla yapılan karaciğer nakillerinin mortalite ve morbiditesinin eşit olduğu gösterilmiştir (63).

Kadavra donör listesinde bekleyen dekompanse olmuş ve instabil seyreden hastalara kadavra donör temin edilinceye kadar canlı donörden karaciğer nakli yapılabilmektedir. Böyle bir durumda yine cerrahinin sağlayacağı kâr zarar oranının hesaplanması gerekmektedir. Ülkemiz gibi kadavra donör sayısının yetersiz olduğu ülkeler de bazen tek seçenek yine canlı vericiden karaciğer nakli olabilmektedir.

2.5.1. Donör Seçimi

Canlı donörden karaciğer naklini kısıtlayan durumlardan birisi donörde oluşabilecek potansiyel mortalite ve morbiditedir. 214 çalışma üzerinde yapılan 6000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada canlı donörlerde gelişen mortalite oranının % 0.2 morbidite oranının %16 civarında olduğu gösterilmiştir (64). Sık görülen morbiditeler safra kaçağı, bilier darlık gelişimi, enfeksiyon, insizyonel herni gelişimi plevral efüzyon ve nöropraksi gelişimidir (65). Diğer önemli bir morbidite ve mortalite nedeni ise akut karaciğer yetmezliğinin gelişmesidir. Sağ hepatektomi uygulanan donörlerde akut karaciğer gelişme ihtimalinin diğer cerrahi yöntemlere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (66).

Canlı donör seçiminde ABO uyumu aranmakla birlikte Rh uyumu aranmamaktadır. ABO uyumu olmadan belirli prosedürler altında nakil yapılabilir. ABO uyumu olmadan belirli prosedürler altında nakil yapılabilir.

Değerlendirmeye öncelikle kan grubu tayini ile başlanır. Sonrasında medikal ve psikolojik değerlendirme yapılarak devam edilir. Psikolojik değerlendirme yapılırken donör adayının üzerinde herhangi bir baskı olup olmadığı ciddi şekilde sorgulanmalı, yapılacak cerrahi işlem hakkında ve gelişebilecek komplikasyonlar detaylı olarak bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onam alınmalıdır. Karaciğer donörü olabileceği kabul edilen hastalara detaylı bir anamnez ve fizik muayene yapıldıktan sonra aşağıda belirtilen tetkikler rutin olarak yapılmaktadır (29).

Rutin biyokimyasal tetkikler:

Tam kan sayımı

KCFT (Bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT, INR, Albümin)

BFT (BUN, Kreatin)

Elektrolitler

B-HCG (reproduktif dönemde)

Tam idrar tetkiki

Viral serolojik markerlar (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV)

Serum ferritin transferin düzeyleri

a-1 antitripsin düzeyleri

Otoimmun Markerlar (ANA, AMA)

Görüntüleme Yöntemleri

PAAC

Hepatobilier USG ve Doppler

BT ve BTA

MR ve MRCP

Diğer Tetkikler

EKG

SFT

Hastanın yaşına bağlı olarak Malignite taramaları

Karaciğer Biyopsi (Bazı merkezlerde rutin olarak, bazı merkezlerde seçilmiş vakalarda)

Tetkikler tamamlandıktan karaciğer nakil merkezlerinin yaklaşımlarındaki değişikliğe bağlı olarak, farklı çalışmalarda değişik oranlar elde edilmekle birlikte (%14-40) hastaların az bir kısmı donör olarak kabul edilmektedir. 18 yaşından küçükler (bazı merkezlerde alt sınır 20 yaş), aktif gebelik, HBsAG pozitifliği, HCV RNA pozitifliği, donör ve alıcı arasında illegal finansal bağlantı şüphesi, donör üzerinde zorlama şüphesi, semptomatik enfeksiyon varlığı, aktif mental hastalık varlığı, öncesinde karaciğer donasyon öyküsü olan ve geriye kalan karaciğer volümü % 30 altında olarak hesaplanan hastaların donasyonu kesin olarak kabul edilmez (29). HIV pozitifliği olan hastalar AIDS gelişmemiş olan HIV pozitif hastalara organ bağışlayabilirler

Öcelikli olarak donörün yaşı, mesleği, sosyokültürel durumu, özgeçmişi, kronik hastalıkları, geçirilmiş operasyonları, sürekli kullandığı ilaçlar, biliyorsa kan grubu sorgulanmalıdır. 18 yaş altı donörler kesinlikle kabul edilmezken üst sınır 55 yaş olmakla birlikte detaylı değerlendirme ile daha yaşlı hastalarda donör olabilmektedir. Farklı merkezlerde alt sınır 20 yaş, üst sınır 65 yaş olarak değişebilmektedir. Diabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbiditelere sahip hastaların daha detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir. Öncesinde karaciğer donörü olan hastalar veya major abdominal cerrahi öyküsü olan hastalar donör

olarak kabul edilmemektedir. Obezite relatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. (Obeziteye eşlik eden metabolik bozukluklar DM, HT ve karaciğerde yağlanma ihtimali unutulmamalıdır.) Kan grubunda ABO uyumu aranmaktayken Rh uyumu aranmamaktadır. Başka donör adayı olmayan hastalarda ve özellikle pediatrik yaş grubunda belirli tedavi rejimlerini takiben ABO uyumu olmaksızın karaciğer nakli yapılabilmektedir. Yine de ilerde karşılaşılabilecek olumsuz sonuçlar göze alındığında, donör olma potansiyeline sahip olan diğer donör adayları araştırılmalı ve mümkünse ABO uyumlu donörler seçilmelidir.

Donör adayları arasından en uygun aday seçildikten sonra diğer tetkikler ve donör değerlendirilmesine devam edilir. Bu süreçte psikolojik değerlendirme ve eğer özgeçmişinde ek hastalık öyküsü mevcutsa bunlara yönelik tetkikler yapılmalıdır. Yine a-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, Porfiria, Hemokromatosis gibi genetik nedenlerle ortaya çıkan veya genetik yatkınlık olan hastalıklarda donör adayı bu hastalıklar yönünden detaylı olarak araştırılmalıdır. Psikolojik olarak hastanın baskı altında olmadığından emin olunmalıdır.

Kan grubu tayini, tam kan sayımı, serum elektrolit düzeyi, KCFT, BFT, HBV, HCV, HIV viral serolojik marker'ları çalışılır. Bunlarda herhangi bir problem görülmeyen hastalar daha detaylı olarak değerlendirilir. CMV İgG, EBV İgG, serum a-1antitripsin düzeyleri, serum demir, ferritin, transferrin düzeyleri, ANA, AMA (otoimmün marker'ler) ve TİT çalışılır. Sonrasında PAAC ve EKG ve mümkünse SFT çalışılır. Donör adayı tolere edemiyorsa arter kan gazı yeterli olabilmektedir. Ekokardiyografi rutin olarak yapılır. Gerekli görülen hastalardan dinamik testler de istenebilir. Anestezi açısından değerlendirilir.

Hastadan Üst Abdomen USG, BT ve MRI tetkikleri yapılır. Vasküler ve bilier değerlendirme yapılır. Yaş grubuna göre gerekli görülürse malignite taramaları yapılır (aFP, CEA, PSA, Üst GİS Endoskopi, Kolonoskopi, Smear v.b.)

USG ve diğer görüntüleme tetkikleri ile karaciğer yağlanması değerlendirilebilse de tanıda altın standart tetkik karaciğer biyopsisidir (23,67–69). Bazı merkezler tarafından rutin olarak bütün hastalara uygulanırsa da bazı merkezler tarafından sadece seçilmiş hastalara uygulanmaktadır (4,70).

Biyokimyasal tetkikleri doğal olan hastaların görüntüleme yöntemleri ile detaylı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Arterial, portal, venöz ve bilier anomalilerin sıkça görüldüğü unutulmamalı, donörün anatomik yapısı ve anomalileri operasyon öncesinde değerlendirilmelidir. Bu tarz anomalilerin operasyonun başarısını tehlikeye atabileceği ve kontrendikasyon oluşturabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte donör adaylarının birçoğunun klasik anatomiye sahip olması ve cerrahın karaciğer cerrahisindeki tecrübesine bağlı olarak, bu anomaliler çoğu zaman bir kontrendikasyon oluşturmazlar.

Parankimal anomali varlığı, benign parankimal lezyonlar, hemanjiyomlar karaciğer kistleri çoğu zaman kontrendikasyon oluşturmazlar. 1 cm üzerindeki ve multiple lezyonların detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir. Greft olarak alınan karaciğer volümünü ve remnant karaciğer volümünü etkileyebilecekleri unutulmamalıdır. Karaciğer volümlerinin titiz bir şekilde hesaplanması gerekmektedir. Greft olarak kullanılacak dokunun ve remnant karaciğer dokusunun volümlerinin hesaplanması gerekmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi alıcı için en az %0.8 gibi bir oran gerekirken, remnant karaciğerin donör ağırlığına oranı hakkında net bir görüş birliği yoktur. Donör remnant karaciğer dokusunun %30'dan az olmaması veya en az %0.4 gibi bir orana sahip olması gerekmektedir. Daha küçük remnant karaciğere sahip olan donör adayları akut karaciğer yetmezliği gelişme ihtimali nedeniyle kabul edilmemektedir.

Bilier ağacın değerlendirilmesi preoperatif olarak MRCP ile yapılabilmekle birlikte, intraoperatif olarak Sistik Duct'tan verilen opak ile kolanjiografi çekilebilmektedir. C kollu bir skopi kullanılması parankim üzerinde yapılan metal klipler ile işaretlemeler değerlendirmede faydalı olabilmektedir (60). Preoperatif olarak MRCP ile net değerlendirilemeyen hastalarda nadir olarak ERCP çalışılabilmektedir. Bilier dallanma da görülen varyasyonlar çoğu zaman tek başına bir kontrendikasyon oluşturmaz. Klasik anatomi görülen hastalarda yapılan hepatektomi sonrası görülen tek safra kanalı açıklığı tek bilier anastomoz ile rekonstrükte edilir. Duct to duct veya hepatikojejunostomi şeklinde yapılabilir. Bilier dallanma varyasyonu görülen hepatektomi sonrası 2 veya daha fazla safra kanalı açıklığının sahip olan ve aynı şekilde iki veya daha fazla anastomoz ile rekonstrükte edilen hastalarda bilier komplikasyon gelişme oranı da artmaktadır.

Portal venöz anomali, arteriyal anomaliye göre daha az sıklıkta görülmektedir. Dört tipte portal venöz anomali mevcut olmakla birlikte en sık görülen portal venöz anomali trifurkasyon görülmektedir. Böyle durumlarda greft yüzeyinde iki farklı portal açıklık görülecektir. Hepatik venöz anomaliler biraz daha sık görülmekle birlikte klinik ve cerrahi olarak daha az soruna yol açmaktadır. İnferior sağ hepatik ven veya segment V ve VIII den direkt vena kavaya drene olan venler görülebilir. Klinik olarak 1 cm üzerinde çapa sahip olanların kavaya drene edilmesi gerekmektedir. 1 cm altındaki venler bağlanabilmekle birlikte venöz konjesyon nedeniyle greftin kalitesini etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Hepatik arteriyal anomaliler daha sık karşımıza çıkmaktadır. Aksesuar ve replace arterler görülebilmektedir. En sık görülen anomaliler sağ hepatik arterin SMA'dan köken alması ve sol gastrik arterden köken alan replace sol hepatik arter görülmektedir. Daha nadir olarak sağ hepatik arterin daha distalde sol hepatik arterden ayrıldığı, arteria hepatica propria'nın gastroduodenal arterden ayrıldığı veya hepatik arterin direkt olarak SMA'dan veya Aortadan ayrıldığı vakalar görülebilmektedir. Arteriyal anomali görülen hastalarda diğer portal anomali venöz anomali, bilier anomali ve parankimal anomalilerin daha sık görülebileceği unutulmamalıdır.

2.5.1.1. Donör Biyopsinin Değerlendirilmesi

Canlı karaciğer donörlerinde karaciğerin değerlendirilmesinde altın standart tekniktir. Histolojik olarak tanı konulması ve karaciğer greftinin kalitesinin belirlenmesine yardımcı olur. İnvaziv bir işlem olması nedeniyle organ nakli merkezlerinin yaklaşımı farklılık göstermektedir.

Karaciğer biyopsisi, USG eşliğinde 18 gauch biyopsi iğnesi ile alınmaktadır. İşlem öncesinde hastalardan tam kan sayımı ile birlikte PT, aPTT değerleri çalışmakta kanama zamanına bakılmaktadır. İşlem sonrasında en sık görülen komplikasyon kanama olmakla birlikte uzman kişiler tarafından yapılan karaciğer biyopsileri sonrasında daha az komplikasyon görülmektedir.

Alınan biyopsinin en az 2 cm uzunluğunda olması ve tam olarak evreleme ve derecelendirme yapılabilmesi için en az 11 lobül yapısı içermesi gerekmektedir. Alınan biyopsi spesmenlerinin değişik boyalarla incelenmesi sonrası net olarak evreleme ve derecelendirme yapılır (69). Formaline fikse edilmiş olan örnekler Hematoksilin Eozin boyası (HE), periyodik asit schiff (PAS) boyası parankim değerlendirilmesi için, prusya mavisi demir depozitlerinin değerlendirilmesi için retikülin ve rodanine boyaları nodüler rejeneratif hastalıkları ve duktal reaksiyonların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılır. Bunların Knodell, METAVIR, İshak skorlaması gibi skorelama sistemlerine göre raporlanması ile biyopsi sonucu elde edilmiş olur. İdeal bir raporlamada steatoz, portal periportal inflamasyon nekroz varlığı, fibrozis varlığı yer almaktadır. Diğer boyamalarla elde edilen sonuçlar demir depozitlerinin varlığı, granülasyon varlığı gibi durumlar raporda ek bilgi olarak verilmektedir.

Günümüzde obezitenin yaygınlaşması ile birlikte ortaya çıkan metabolik bozukluklar karaciğeri de etkilemektedir. DM, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi hastalıkların seyrinden sıklıkla etkilenmektedir. Bunların sonucu olarak günümüzde non-alkolik karaciğer yağlanması ve non-alkolik steatohepatit kavramları ortaya çıkmıştır.

Normal sağlıklı bir bireyin karaciğer dokusunun yaklaşık %5'i lipidlerden meydana gelir. Trigliserid damlacıklarının hepatositlerde depolanması ile steatosis oluşur. Eğer bu depozitleri içeren vakuoller hücre çekirdeğini laterale itiyorsa makroveziküler yağlanma olarak isimlendirilir. Hepatosit çekirdeği merkezde iken bu vakuoller onun etrafını çevreleyerek duruyorsa mikroveziküler yağlanma olarak adlandırılır (69). Karaciğer yağlanması altta yatan nedene göre makroveziküler, mikroveziküler ve mikst tipte görülebilir. Yağlanmanın cinsi altta yatan patoloji hakkında bilgi vermektedir. Patoloji raporlarında yağlanmanın tipi ve yüzdesi yer almalıdır. %30'a kadar olan hepatosteatozun nakil üzerine olumsuz bir etkisi gösterilmemekle birlikte biyopsi sonrası %10 üzerinde bir yağlanma görülmüşse eğer başka donör adayları varsa onların değerlendirilmesi önerilmektedir.

Karaciğer yağlanması ile steatohepatitin temel ayrımı eşlik eden lobuler inflamasyon ve fibroze göre yapılmaktadır (71). Karaciğer yağlanması temel

olarak dört evreye ayrılmaktadır. İlk iki evresi yağlanma olmakla birlikte 3. ve 4. evreler steatohepatit olarak adlandırılmaktadır. Steatohepatit olarak adlandırılabilmesi için balonlaşma ve portal inflamasyon görülmesi gerekmektedir. Steatohepatitin tedavisinde kullanılan birçok ilaç olmakla birlikte etkinliği gösterilen en önemli faktör kilo vermektir (72). Belli bir hızda kilo kaybı ile steatohepatitin ve steatozun gerilediği gösterilmiştir. Çok hızlı kilo kaybının ise tam tersi etki ettiği ve karaciğer yağlanmasını artırdığı gösterilmiştir (73).

Non-alkolik karaciğer yağlanmasının skorlanmasında karaciğer yağlanması (0-3), lobuler inflamasyon (0-2), balonlaşma (0-2), fibrozis (0-4) skorlanması ile elde edilen sonuca göre 3'ün altı karaciğer yağlanması olmakla birlikte 3-4 borderline steatohepatit, 5'in üzeri ise steatohepatit olarak tanımlanmıştır (74).

Aşırı steatoz ve steatohepatit varlığı primer greft disfonksiyonu ve yetmezliği için risk oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar mikroveziküler yağlanmanın makroveziküler yağlanmaya göre önemsiz olduğunu göstermiştir. %30' a kadar yağlanması olan donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde 2 hafta içerisinde alıcıda HCV hastalığı haricinde yağlanmanın gerilediği gösterilmiştir (75). HCV hastalığının bazı suşlarının kendi doğası gereği karaciğerde yağlanma ile gittiği bunun da daha çok HCV alt tiplerinden 3. genotipe sahip hastalarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Donör biyopsisinde görülen granümatöz hastalıklar, yine nakil için kontrendikasyon oluşturmaktadır (76). Hemokromatosis ve Wilson hastalığı gibi demir ve bakır depolanmasının artışı ile seyreden hastalıklarda ilerleyen dönemlerde yine depozitlere bağlı olarak steatohepatit gelişmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Son yıllarda gelişen görüntüleme yöntemleri ve teknolojinin de yardımıyla preoperatif olarak karaciğerin vasküler anatomisi, safra yolu anatomisi ve karaciğerde yer kaplayan lezyonlar hakkında daha detaylı bilgi sahibi olabilmekteyiz. Bilgisayar programlarının yardımıyla bu yapıların üç boyutlu görüntülemeleri yapılabilmekte ve cerrahi yaklaşımı etkilemektedir. Karaciğer nakli öncesi donör karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde de önemli katkıları bulunmaktadır.

Anamnez, fizik muayene, rutin biyokimyasal tetkikler ile USG, BT ve MRI birlikte kullanımı ile artık karaciğer parankimi hakkında daha detaylı fikir sahibi olabilmekteyiz. Karaciğer parankiminin değerlendirilmesi hakkında en detaylı bilgi karaciğer biyopsisi ile elde edilmektedir. Altın standart tetkik olarak karaciğer biyopsisi gösterilmektedir. Bununla beraber sağlıklı karaciğer donör adayına yapılan bu invaziv işlemin kendine ait komplikasyonları bulunmaktadır. Bu komplikasyonlar ölüm dahil olmak üzere ciddi boyutlara ulaşabilmektedir (4). Literatürde donör karaciğer biyopsisi yapılması ile ilgili temel olarak iki farklı görüş mevcuttur. Görüşlerden birisi rutin olarak bütün donör adaylarından biyopsi alınmasını savunurken diğer görüş donör adayının özgeçmişinde veya yapılan tetkiklerinde şüpheli bir durum görülmesi halinde seçilmiş olan donör adaylarından biyopsi alınmasından yanadır.

Bu çalışmanın temel amacı literatürdeki farklı görüşler ışığında karaciğer nakli öncesinde donörden alınan karaciğer biyopsisinin gerekliliğinin sorgulanması ve değerlendirilmesidir.

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Enstitüsü Organ Nakli polikliniğine 01. Ocak. 2013 ile 01. Temmuz. 2017 tarihleri arasında başvuruda bulunan, 481 karaciğer donör adayı dahil edilmiştir. Bu donör adaylarından 4'ü verilerine ulaşılamaması nedeniyle değerlendirme dışı bırakılarak 477 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastaların ABO kan grupları, hemoglobin değerleri, trombosit sayıları, ALT,

AST, GGT, ALP, INR, albümin değerleri, USG, BT-BTA, MR-MRCP değerlendirmeleri, Karaciğer Biyopsi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Donör adaylarının demografik ve tanımlayıcı verileri değerlendirilmiştir (Tablo 2). Yaş ortalamaları (Şekil 6), cinsiyet dağılımı (Tablo 3), kan gruplarına göre dağılımı (Tablo 4) analiz edilmiştir. Biyokimyasal parametreleri (Tablo 5), USG sonuçları (Tablo 6), USG sonuçları ile karaciğer biyopsisi arasındaki korelasyon (Tablo 7) ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Donör adayları temel olarak, donör adayının kabul edilerek donör hepatektomi uygulanan ya da donör adayının kabul edilmeme veya vazgeçme nedenine bağlı olarak 5 gruba ayrılmış ve değerlendirilmiştir (Tablo 10).

1. Grup: Kontrendikasyon oluşturan obezitesi, kardiyak hastalığı bulunan, madde kullanım öyküsü olan, ABO kan uyumsuzluğu olan, rutin biyokimyasal tetkiklerinde, viral serolojisinde, otoimmün testlerinde ve diğer biyokimyasal tetkiklerinde patolojisi bulunan hastalarla birlikte, yapılacak işlem hakkında ve komplikasyonları hakkında detaylı bilgi verildikten sonra donör olmaktan vazgeçen, daha uygun bir donör adayının bulunması nedeniyle vazgeçilen, hazırlık aşamaları sırasında alıcı için kadavra karaciğer bulunan veya alıcının exitus olduğu donör adaylarını içermektedir.
2. Grup: USG değerlendirmesi sonrasında, karaciğer anomalisi olan, karaciğer parankiminde lezyonu bulunan, batın içi kitle farkedilen, karaciğer parankiminde Grade 2-3 yağlanması olması nedeniyle reddedilen donör adaylarını içermektedir.
3. Grup: BT-BTA, MR-MRCP çalışılmış olan, donör olmasına kontrendikasyon oluşturan vasküler ve bilier anomalileri olan, volüm hesaplamaları sonucunda remnant volümü veya greft volümünün yetersiz olduğu öngörülen bu nedenle reddedilen donör adaylarını içermektedir.
4. Grup: Karaciğer biyopsisi alınmış olan ve karaciğer biyopsisi sonrasında steatohepatit tesbit edilen, steatoz ile birlikte kolestazı bulunan, kronik hepatit ile uyumlu biyopsi sonucu olan, karaciğer dokusundan granülasyon tesbit edilen veya karaciğer yağlanması %10 ila 30 arasında olan ama daha

uygun başka bir donör bulunan, %30 üzerinde karaciğer yağlanması olan ve bu nedenle reddedilen donör adaylarını içermektedir.

5. Grup: Yapılan tetkikleri sonrasında kontrendikasyon oluşturan herhangi bir patolojinin görülmediği ve karaciğer biyopsisi uygun olan ve karaciğer donörü olarak kabul edilen karaciğer donörlerini ve acil karaciğer nakli endikasyonu nedeniyle biyopsi alınmadan karaciğer nakli yapılan hastaları içermektedir.

Biyopsi yapılmış olan hastalar kendi içerisinde iki gruba ayrılmıştır.

1. Grup: Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce, yapılan diğer tetkiklerinde karaciğer parankiminden biyopsi alınmasını gerektiren bulguları olan hastalar bir grup olarak kabul edilmiştir.
2. Grup: Biyopsi alınmasını gerektiren herhangi bir bulgusu bulunmayan hastalar da ikinci grup olarak kabul edilmiştir.

Bu iki grup ta yine kendi içerisinde karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (Tablo 9).

Kliniğimizde donör adaylarının değerlendirilmesinde yapılan tetkikler belirli bir sıra ile basamaklar şeklinde yapılmaktadır. Başka canlı karaciğer donörü şansı bulunmayan hastaların donör adaylarında mutlak kontrendikasyon oluşturan bir patoloji saptanmadığı sürece biyopsi aşamasına kadar ilerlenmiştir. Nihai karar karaciğer biyopsisi sonucu ve donör adayının kliniği birlikte değerlendirilerek verilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, en küçük, en büyük değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerin 5'den küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fisher's Exact Test (Fisher'ın Kesin Testi), küçük ise Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) Testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi) kullanılmıştır. İki'den fazla grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde non-parametrik Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan farkın sonucunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn Prosedürü

uygulanmıştır. Elde edilen sonucun “0”dan farklı olup olmadığını test etmede Tek Oran Fark Z testi kullanılmıştır ($p < 0.001$). Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1 Demografik verilerin değerlendirilmesi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Enstitüsü polikliniğine başvuran 477 hastanın retrospektif olarak incelenmesi ile elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Hastalara ait veriler aşağıdaki gibidir.

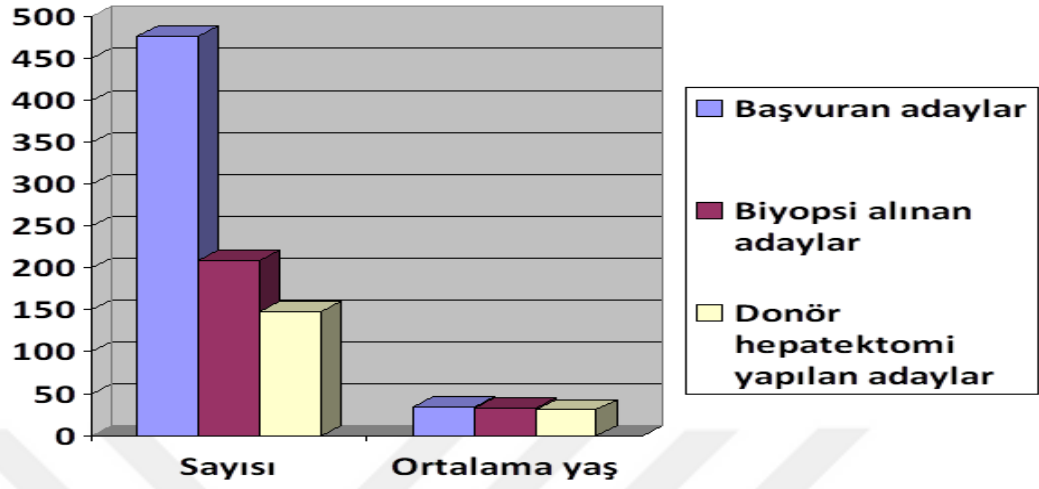
Tablo 2 Tanımlayıcı istatistikler

	Sayı	En küçük değer	En büyük değer	Ortalama değer
Yaş	477	18	62	34,1698
Hemoglobin	475	8,9	18,1	14,5208
Trombosit	475	65000	2250000	256650,5
Kreatin	476	0,38	1,31	0,7709
ALT	475	4	179	22,6547
AST	476	9	197	22,0798
GGT	473	3	244	23,9789
ALP	474	20	213	78,751
INR	470	0,64	1,77	1,1941
Total bilirubin	473	0,16	2,59	0,6282
Direkt bilirubin	474	0,02	1,4	0,2684
Albümin	476	3,76	5,6	4,6835
Total volüm	321	812	2871	1407,788
Sol volüm	321	121	867	487,8785

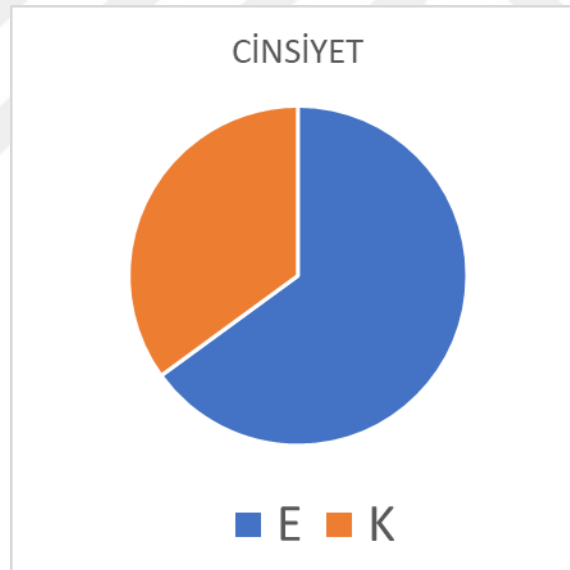
Polikliniğimize karaciğer donörü olarak başvuran adaylar 18-62 yaş aralığındadır. 18 yaş altı başvurular reddedilmiştir. Başvuruda bulunan donör adaylarının ortalama yaşı 34,1 iken biyopsi alınan 209 donör adayının ortalama yaşı 33.2'dir. Donör olarak kabul edilen ve opere edilen 148 donörün ortalama yaşı 30.9'dur.

Başvuruların %65'i erkek iken %35 kadın olup oranı E/K = 1.8'dir.

Şekil 6 Demografik veriler grafiği



Şekil 7 Cinsiyetlere göre dağılım grafiği



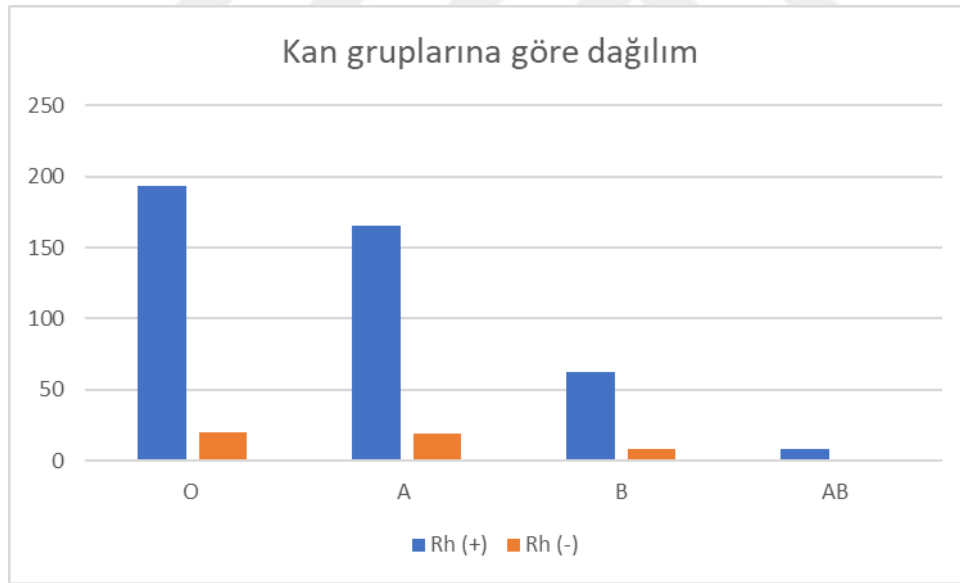
Tablo 3 Cinsiyetlere göre dağılım

Cinsiyet		
	Sıklık	Yüzde oranı
E	310	65
K	167	35
Total	477	100

Tablo 4 Kan gruplarına göre sınıflandırma

Kan grubu				
		Sıklık	Yüzde	Toplam Yüzde
Değer	O (-)	20	4,2	4,2
	A (-)	19	4	4
	B (-)	8	1,7	1,7
	AB (-)	1	0,2	0,2
	O (+)	193	40,5	40,5
	A (+)	165	34,6	34,7
	B (+)	62	13	13
	AB (+)	8	1,7	1,7
	Toplam	476	99,8	100
Kayıtsız	Sistem	1	0,2	
Toplam		477	100	

Şekil 8 Kan gruplarına göre dağılım grafiği



Yukarıdaki tablodan ve aşağıdaki grafikten de anlaşılacağı üzere en sık saptanan iki kan grubu O Rh (+) ve A Rh (+) kan gruplarıdır. En az saptanan grup AB Rh (-) kan grubudur. Bir donör adayının kan grubu sonucuna ulaşamamıştır. Bu hasta rutin biyokimyasal değerlendirmelerinde patoloji saptanmış olup 1. Basamak işlemler sonucunda donör adaylığı reddedilmiştir. Rh

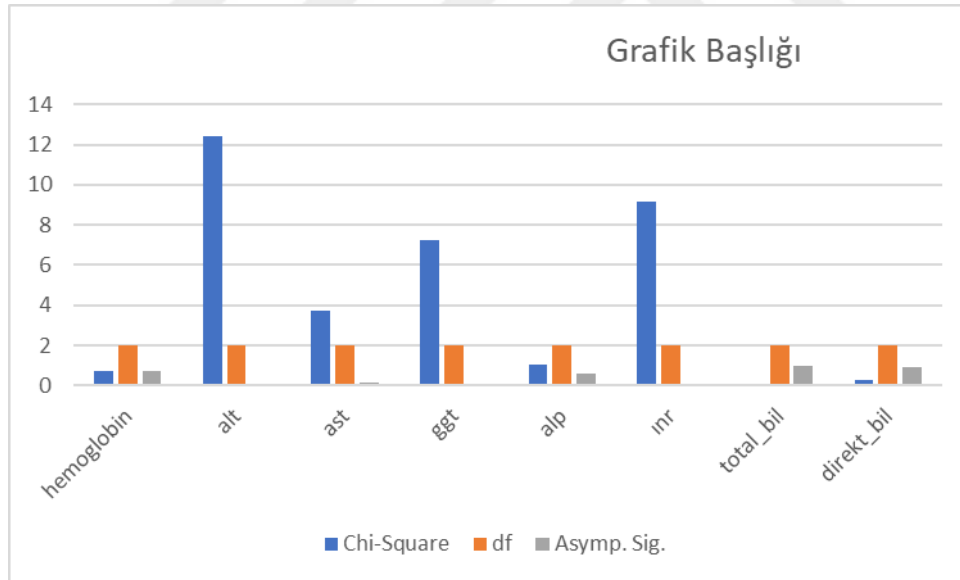
faktörü bağımsız olarak değerlendirildiğinde yine ilk sırayı toplam da 213 başvuru ile O kan grubu almaktadır. A, B, AB kan gruplarının başvuru sayıları ise sırasıyla 184 ,70, 9'dur.

4.2 Biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi

Tablo 5 Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu

	Hb	ALT	AST	GGT	ALP	INR	T.Bil.	D.Bil
Chi-Kare	0,724	12,399	3,73	7,254	1,047	9,147	0,054	0,247
Df	2	2	2	2	2	2	2	2
Anlamlılık Oranı	0,696	0,002	0,155	0,27	0,593	0,01	0,973	0,884

Şekil 9 Biyokimyasal parametrelerin korelasyonu



Rutin biyokimyasal parametreler ile biyopsi sonuçlarının karşılaştırılmasında Chi-kare testi kullanılmıştır. Sadece ALT ve INR değerleri ($p < 0.05$) korelasyon gösterdiği görülmüştür.

4.3 USG sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 6 USG sonuçlarına göre sınıflandırma

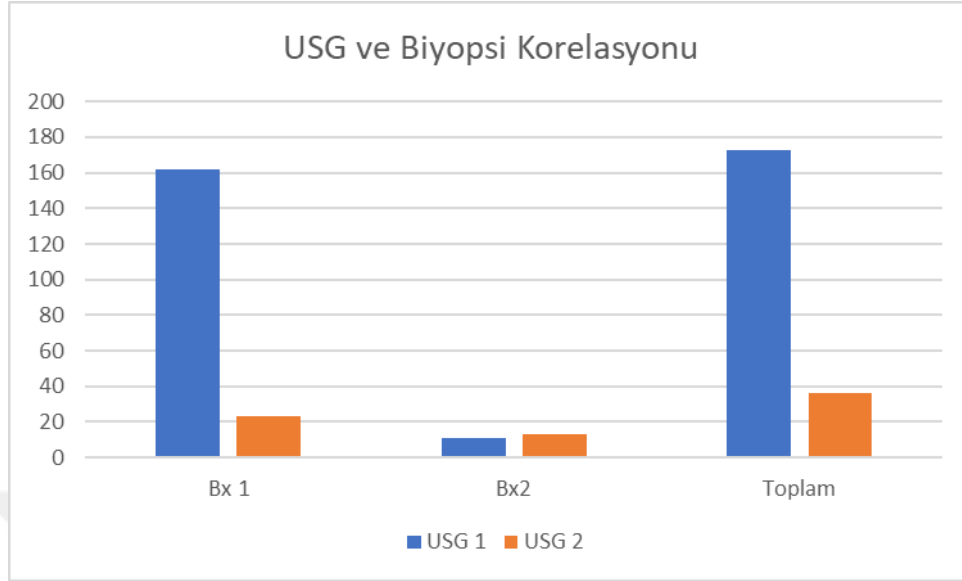
USG				
	Sıklık	Yüzde	Mevcut Yüzde	Toplam Yüzde
Doğal	382	80,1	80,1	80,1
Grade 1	65	13,6	13,6	93,7
Grade 1-2	11	2,3	2,3	96
Grade 2	17	3,6	3,6	99,6
Grade 2-3	2	0,4	0,4	100
Toplam	477	100	100	

Başvuran 477 hastanın USG sonuçlarına göre 382'sinin parankim yağlanması doğal olarak görülmüş olup 95'inde Grade 1 ve üzeri yağlanma tesbit edilmiştir. Bu sınıflamaya USG ile tesbit edilen patolojik görünümeler dahil edilmemiştir. Sadece parankim yağlanmasını belirten parametreler dahil edilmiştir. Geografik olarak yağlanması olan veya fokal yağlanması olan hastalar grade 1 yağlanmaya dahil edilmiştir

Tablo 7 Biyopsi sonuçları ve USG korelasyonu

		Biyopsi		
		1	2	
USG	1	162	11	173
		93,60%	6,40%	100,00%
		87,60%	45,80%	82,80%
	2	23	13	36
		63,90%	36,10%	100,00%
		12,40%	54,20%	17,20%
Toplam		185	24	209
		88,50%	11,50%	100,00%
		100,00%	100,00%	100,00%

Şekil 10 Biyopsi ve USG korelasyonu grafiği



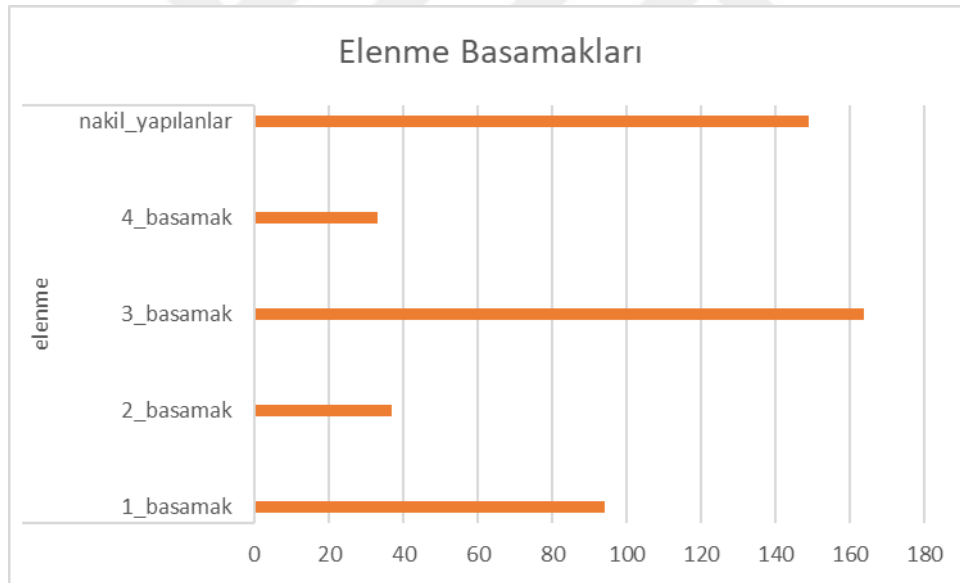
Biyopsi yapılan ve biyopsi sonrası reddedilen donör adayları ile bu adaylara yapılan USG sonuçları karşılaştırılmıştır. USG sonucu doğal olan donör adayları birinci grup kabul edilmiştir. Grade 1 ve üzeri hepatostetoz ile uyumlu sonucu olan donör adayları ikinci grup kabul edilmiştir. USG sonucu doğal olan 173 donör adayının 11'inin biyopsi sonucu uyumsuz gelirken USG hepatostetoz saptanan 36 donör adayının 13'ünde biyopsi sonucu uyumsuz olarak değerlendirilmiştir. Fischer'ın kesin testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde USG sonuçları ve biyopsi sonuçları birbiri ile korelasyon göstermektedir.

4.4 Elenme Basamaklarına göre değerlendirilme ve ek veriler

Tablo 8 Kabul edilme veya elenme basamaklarına göre sınıflandırma

		Sıklık	Yüzde	Mevcut yüzde	Toplam yüzde
Değer	1. basamak	94	19,7	19,7	19,7
	2. basamak	37	7,8	7,8	27,5
	3. basamak	164	34,4	34,4	61,8
	4. basamak	33	6,9	6,9	68,8
	5. basamak (kabul edilen adaylar)	149	31,2	31,2	100
	Toplam	477	100	100	

Şekil 11 Kabul edilme veya elenme basamakları grafiği



Donör adaylarının daha önce belirtilen sınıflamaya göre kabul edildiği veya reddedildiği basamaklara göre dağılımı yukarıda belirtilmiştir. En sık reddedilen grup BT- BTA ve MR-MRCP çalışıldıktan sonra volüm yetersizliği ve nakil için kontrendikasyon oluşturacak vasküler ve bilier anomaliye sahip olduğu tesbit edilen 3. Grup hastaların bulunduğu gruptur. Sadece biyopsi sonucu ile reddedilen 24 hasta mevcutken, 9 hastanın biyopsi sonucu klinik ile

değerlendirilerek karar verilmesi şeklinde raporlanmış ve diğer tetkikleri ile beraber değerlendirilerek reddedilmiştir.

Donör adaylarının karaciğer donasyonu öncesi yapılan tetkiklerinde 2 donör adayının kreatin seviyesinin normalin üzerinde olduğu görülmüştür. 23 donör adayının ALT değerinin 50 ve üzeri olduğu 18 donör adayının AST değerinin 35 ve üzeri olduğu gösterilmiştir. ALP seviyesi 46 altında olan 27, 116 üzerinde olan 39 donör adayının olduğu görülmüştür. Yine bu donör adaylarının 17'sinde sağ hepatik arterin SMA kaynaklı olduğu görülmüş ama istatistiksel olarak incelenmemiştir. 69 donör adayının GGT seviyesinin 38 üzerinde olduğu görülmüştür. INR değeri 1,2 üzerinde olan 14 donör adayının olduğu görülmüştür.

Yine yapılan USG'lerde herhangi bir semptomu olmayan bir donör adayında batın içi 14 cm kitle tesbit edilmiştir. Bu hasta sonrasında opere edilmiş ve leiomyom tanısı almıştır. Başka bir hastanın USG'sinde Fasciola Hepatica tesbit edilmiş olup tedavi edilmiştir.

397 donör adayına BT-BTA çekilmiş olup 38 donör adayında portal venin trifurkasyon şeklinde 1 donör adayında ise quadrifikasyon şeklinde sonlandığı görülmüştür. Trifurkasyon olan 38 donör adayının 11'inde bu duruma eşlik eden arteryal anomali görülmüştür. (Sağ hepatik arter SMA ve Replace Sol Hepatik Arter). Arteryal anomalilere baktığımızda ise sağ hepatik arterin 47 donör adayında SMA kökenli olduğu görülmüştür. 15 donör adayında ise sol gastrik arterden köken alan replace sol hepatik arter görülmüştür. Bu adayların 5 tanesinde SMA kökenli sağ hepatik arter ve replace sol hepatik arter birliktelik göstermekteydi. 1 adayda sağ hepatik arterin gastroduodenal arterden köken aldığı, 1 adayda common hepatik arterden köken aldığı, 1 adayda çölyak arterden köken aldığı, 1 adayda direkt olarak aortadan köken aldığı görüldü. Proper hepatik arterin SMA dan köken aldığı 5 aday, çölyak arterden köken aldığı 1 aday ve aortadan köken aldığı 1 aday mevcuttu.

MR-MRCP sonuçlarında en sık görülen anomali (Bkz şekil 3) Tip 3A (19 aday), Tip 2 (15 aday), Tip 3B (11 aday) anomalileriydi. 2 adayda Tip 1 koledok kisti görüldü. Bir adayda ise segment 7'de kitle olduğu ve koledogun daralarak sonlandığı görüldü.

Yapılan tetkikleri sırasında 21 adaya Hepatit B teşhisi konuldu. Bu hastaların HBsAg (+) olması nedeniyle adaylar reddedildi. 2 donör adayının da aktif madde kullanımının olduğu idrar tahlillerinde tesbit edildi ve reddedildi.

4.4 Biyopsi Sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 9 Biyopsi sonuçlarına göre sınıflandırma

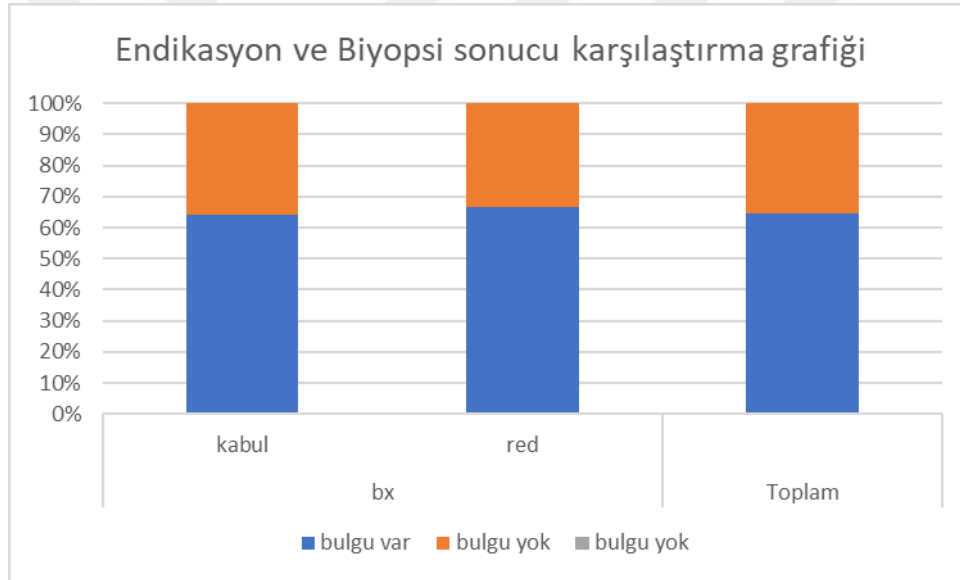
Biyopsi		Sıklık	Yüzde	Mevcut Yüzde	Toplam Yüzde
Değer	1	185	38,8	79,4	79,4
	2	24	5	10,3	89,7
	3	24	5	10,3	100
	Toplam	233	48,8	100	
Kayıtsız	Sistem	244	51,2		
Toplam		477	100		

Polikliniğimize başvuruda bulunan 477 donör adaylarının 209'una donör karaciğer biyopsisi yapılmıştır. 1 olarak belirtilen satır biyopsi sonucu karaciğer nakli için uygun olarak belirtilen karaciğer donör adaylarını içermektedir. 2 olarak belirtilen satır donör biyopsi sonucu nakil için uyumsuz olarak raporlanan grubu içermektedir.

3 olarak belirtilen satır ise karaciğer biyopsisi alınmadan donör olarak kabul edilen donör adaylarını içermektedir. Acil olarak karaciğer nakli ihtiyacı olan hastaların bir kısmına, patoloji sonucunun beklenmesi süreci çok uzatacağı için ve hastanın hayati tehlikesi bulunduğu için donör biyopsisi alınmadan karaciğer nakli yapılmıştır.

Tablo 10 Endikasyon ve biyopsi sonucu karşılaştırması

		Endikasyon		Total
		Var	Yok	
Biyopsi Sonucu	Kabul	119	66	185
	Red	16	8	24
Toplam	Sayı	135	74	209

Şekil 12 Endikasyon ve Biyopsi sonucunun karşılaştırılması

Donör biyopsi alınan hastalar iki gruba ayrılmıştır. Biyopsi öncesi yapılan tetkiklerinde biyopsi almayı gerektiren bulguları olan adaylar bir grup olarak kabul edilmiştir. Tetkiklerinde biyopsi yapmayı gerektiren herhangi bir bulguya saptanmayan adaylar ise diğer grup olarak kabul edilmiştir. Bu iki grubun biyopsi sonuçları birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Chi-kare testine göre ($P < 0,051$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir. Yani öncesinde yapılan tetkiklerinden bağımsız olarak, nakil açısından biyopsi sonucu olumsuz olarak raporlanan hastaların oranı iki grupta benzerdir.

Yapılan tetkikler sonrasında özgeçmişinde hastalık öyküsü bulunmayan rutin biyokimyasal tetkikleri doğal olan viral serolojisi doğal olan görüntüleme yöntemlerinde USG, BT-BTA, MR-MRI doğal olan, yağlanma ya da ek parankimal patolojisi ve anomalisi bulunmayan ve biyopsi sonrası steatohepatit, kolestaz, kronik hepatit veya granülomatöz hastalık ile uyumlu gelen toplamda 8 donör adayı biyopsi sonrasında reddedilmiştir. Donör adaylarından rutin biyopsi alınmasına karşı olan sadece klinik olarak şüphelenilen adaylardan biyopsi yapılmasını savunan görüşe göre bu 8 hastanın biyopsi endikasyonu yoktu.

Kliniğimizde rutin olarak biyopsi alındığı için bu 8 hastadan biyopsi alınmış olup sonrasında donör olması kabul edilmemiş ve reddedilmiştir. Tek oran fark Z testine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanmıştır ($p<0.01$). Biyopsi yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır

Biyopsi sonucu olumsuz olarak raporlanan 24 adayın 4 tanesinde %30 ve üzeri makroveziküler yağlanma olduğu görüldü. 7 adayda %20 makroveziküler yağlanmaya eşlik eden mikroveziküler yağlanma veya fibrozis olduğu görüldü. 2 adayda steatoza eşlik eden hafif kronik kolestez mevcuttu. 3 adayda köprüleşme nekrozu görüldü. Diğer donör adaylarının 6'sında yine %5-10 arası makroveziküler yağlanmaya eşlik eden hafif ve orta dereceli fibrozis mevcuttu. Bir aday ise granülomatöz hastalık tanısı konulduktan sonra reddedildi. Bu adayın etyolojisi halen araştırılmakta, gastroenteroloji kliniği tarafından takiplerine devam edilmektedir. Bir adayın biyopsi sonucu ise kronik hepatit olarak raporlanmıştır. Biyopsi sonucunda %10 makroveziküler yağlanma görülen ya da %5 makroveziküler yağlanmaya eşlik eden mikroveziküler yağlanması ve eşlik eden minimal inflamasyonu olan henüz steatohepatit gelişmemiş olan 9 aday klinik olarak diğer parametreleri de dikkate alınarak reddedilmiştir. Karaciğer biyopsi sonucu uygun olarak raporlanan 66 adayda %2 ila %10 arasında değişen oranlarda makrosteatozis görülmüştür. Yine bu adayların 30'unda eşlik eden %5 ila %10 arasında mikroveziküler yağlanma mevcuttu. 2 adayda ise %10-20 arasında yağlanma olmasına rağmen eşlik eden mikroveziküler yağlanma olmaması nedeniyle donör olarak kabul edildi. USG görüntülemesinde grade 2 ve grade 3 hepatosteatozu olan iki adayın diyet sonrası USG görüntüleri normale

dönmesine rağmen sonrasında alınan biyopsilerinde %30 üzerinde hepatosteatoz saptanması ve eşlik eden minimal fibrozis nedeniyle reddedildi.



5.TARTIŞMA

Canlı donörden yapılan karaciğer nakli ülkemizin de içerisinde bulunduğu Asya ülkelerinde kadavra donör sayısındaki yetersizlik nedeniyle ilk tercih edilen prosedür halini almıştır (60). Cerrahi teknikteki gelişmeler ve yapılan araştırmalar sonucunda batı literatürünün aksine artık kadavra donörden karaciğer nakli ve canlı donörden karaciğer naklinin mortalite ve morbidite oranları arasında fark görülmemektedir (39). Canlı donörden yapılan karaciğer nakillerinde zamanlama, alıcının genel durumu, greftin kalitesi cerrahinin başarısını etkilemektedir. Bunlarla beraber unutulmaması gereken en önemli ve kısıtlayıcı faktör donörün güvenliğidir (20). Yapılan herhangi bir cerrahi prosedürün bir veya daha çok komplikasyona neden olabileceği bilinse de sağlıklı bir bireye yapılan bir cerrahi prosedürde bu riskler minimuma indirilmelidir. Donör değerlendirilmesinde uygulanan rutin prosedürler ile ulaşılmak istenen asıl amaç budur.

Bilindiği üzere literatürde biri karaciğer biyopsisinin rutin olarak her donör adayından alınması gerektiğini savunan diğeri ise öncesinde yapılan değerlendirmelerde risk faktörleri barındıran seçilmiş adaylardan karaciğer biyopsisi alınmasını savunan iki farklı görüş bulunmaktadır (4,77). Kliniğimizde rutin olarak, elektif karaciğer nakli yapılması planlanan hastaların donör adaylarının hepsinden biyopsi alınmıştır. Acil şartlarda, yapılacak olan karaciğer biyopsisinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi için yeterli süre olmaması nedeniyle biyopsi yapılmadan donör hepatektomi yapılan canlı karaciğer donörlerimizde mevcuttur.

Bu çalışmamızın asıl amacı donör değerlendirilmesinde kullanılan karaciğer biyopsisinin rutin kullanımının gerekliliğini literatür ışığında sorgulamaktır (4,77).

Hastanemiz organ nakli polikliniğine başvuran 477 donör adayı detaylı incelendiğinde, ortalama yaş değerinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür (85,86,89). Yine doğu literatürü ile uyumlu olarak erkek baskın bir donör adayı

popülasyonumuz mevcuttur (89). Biyokimyasal parametrelerden ALT ve INR ile karaciğer yağlanması literatür ile uyumlu olarak korelasyon gösterdiği görülmüştür (79,80).

Donör cerrahisi öncesinde yapılan rutin biyokimyasal ve serolojik parametreler ve görüntüleme yöntemleri sonrasında karaciğer dokusu ve donör adayının genel durumu ile ilgili detaylı bilgiler elde etmekteyiz (29).

Çalışmamızda görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi ve donör biyopsisi sonuçlarının, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korele olduğu görülmüştür. Hastanemizde rutin biyokimyasal tetkikleri tamamlanan hastalara ikinci basamak tetkik olarak karaciğer USG yaptırılmıştır. Parankim yağlanmasının değerlendirilmesi, yer kaplayıcı lezyon, anatomik varyasyon açısından değerli bilgiler elde edilmiştir. Abangah G ve ark. (81) % 72.3'ü aşırı kilolu ve obez olan 213 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada USG gradelemesi ve karaciğer yağlanma oranlarının hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde korelasyon gösterdiklerini belirtmiştir. Abangah ve ark.(81) çalışmaları ile benzer şekilde USG'nin karaciğer parankim yağlanmasını tesbit edebildiği gösterilmiştir.

Satkunasingham J ve ark. (82) 144 karaciğer donör adayı üzerinde yaptıkları araştırmada MR proton yoğunluğu yağ fraksiyonları ölçümü ile % 5 altında yağlanması olan ve % 10 üzerinde yağlanması olan hastaları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde % 95 oranında tesbit edebildiklerini belirtmiştir. Krishan S ve ark.(83) 144 hasta üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada MRS ve Dual Echo Dixon imaging tekniklerini kombine olarak kullanımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde % 95 oranla karaciğer yağlanmasını gösterebildiklerini belirtmişlerdir. Nasr P ve ark. (84) MR proton yoğunluklu yağ fraksiyonlarının ölçümü tekniğiyle 94 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, % 94 sensitivite ve % 87 spesifite ile karaciğer yağlanmasını gösterebildiklerini belirtmişlerdir.

Guangqin Xiaove ark.(68) 64 makale ve 13046 hasta üzerinde yaptıkları bir meta analizde non-alkolik karaciğer yağlanması bulunan hastalarda Shear Wave Elastografi (USG) ve manyetik rezonans elastografinin, fibrozis skorlamasının gösterilmesinde en etkili iki yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda biyopsi alınan toplam 209 donör adayının 135'inde (%65) biyopsi öncesinde yapılan tetkiklerinde, biyopsi yapılmasını gerektiren bulgular mevcuttu. 74'ünde (%35) biyopsi alınmasını gerektiren ek bulgu olmamasına rağmen, kliniğimizdeki rutin biyopsi uygulaması nedeniyle biyopsi alınmıştır. Bu 135 adayın 16'sının (%11.8) ve 74 adayın 8'inin (%10.8) biyopsi sonuçlarında steatohepatit tesbit edilmiş ve donör olmaya uygun olmadıklarına karar verilmiştir. Çalışmamızda biyopsi öncesinde yapılan tetkiklerinde biyopsi yapılmasını gerektiren bir bulgusu olan donör adayları ile herhangi bir bulgusu olmayan donör adaylarının biyopsi sonuçları incelendiği zaman anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Her iki grupta biyopsi sonucu ile tesbit edilen hepatosteatozis ve steatohepatit oranları benzerdir. J.I. Herrero ve ark.(4) sonuçlarının aksi yönde biyopsinin gerekli olduğu görülmüştür. Öncesinde yapılan tetkiklerinde biyopsi endikasyonu bulunmayan bu 74 hastanın 34'ünde hafif dereceli %10'un altında makroveziküler yağlanma görülmüştür. Toplamda 97 donör adayının biyopsi sonucunda hepatosteatoz, 24'ünde ise steatohepatit görülmüştür. Literatür verileri ile uyumlu hepatosteatoz ve steatohepatit oranları saptanmıştır. (84,95,96). Tablo 11'de diğer literatür çalışmaları ile karşılaştırılması verilmiştir. Sonuçlarımız literatürde mevcut oranlara göre daha düşük granülomatöz hastalık oranına (81), Doğu literatürü ile uygun steatohepatit nedeniyle elenme oranına sahiptir (77).

50 yaş altında, rutin biyokimyasal parametreleri doğal, viral serolojisinde patolojisi bulunmayan, otoimmün testleri ve demir parametreleri doğal olan, USG doğal olan (herhangi bir yağlanma yada yer kaplayan lezyonu olmayan), BT-BTA değerlendirilmesi doğal olan (vasküler anomali dahil herhangi bir patoloji saptanmamış olan), MR-MRCP doğal olan (bilier anomali dahil herhangi bir patoloji saptanmamış olan) kısacası bütün tetkikleri doğal olan biyopsi alınmasını gerektirecek her hangi bir bulgusu olmayan donör adaylarının 8'i biyopsi sonrası reddedildi. Bu hastaların 5'inde steatohepatit, 1'inde yağlanmaya eşlik eden kronik kolestaz ile uyumlu bulgular 1'inde %30 üzerinde yağlanma 1'inde granülomatöz hastalık tesbit edildi. Donör biyopsisinin asıl amacı daha önce de belirtildiği gibi donör güvenliğini sağlamak ve alıcı için uygun karaciğeri seçmektir (70). Rutin biyopsi uygulaması sayesinde bu 8 donör adayındaki

patoloji tesbit edilebilmiştir. Bu donör adaylarından yapılacak olan karaciğer nakli sonrasında bu 8 donör adayında ve bu adaylardan karaciğer nakli yapılacak olan 8 hastada ortaya çıkabilecek olan muhtemel morbidite ve mortalitenin önüne geçilemeyecekti. Literatür verilerine göre %30 ve üzerinde hepatosteatozis bulunan ve steatohepatit bulunan donörlerden yapılan nakillerde primer greft nonfonksiyon oranlarının arttığı bilinmektedir. Elimizde mevcut olan karaciğer biyopsisini kullanmamış olmak, donör güvenliğinin sağlanmasında bir ihmale yol açabilecek ve bu durumdan doğan medikolegal sıkıntıları beraberinde getirecektir.

Seçilmiş hastalardan biyopsi alınmasını öneren görüşün temel dayanağı, karaciğer biyopsisinin inaziv bir girişim olması nedeniyle kendine has komplikasyonlarının olması ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile hepatosteatozis ve fibrozisin tesbit edilebilmesidir. Literatürde yayınlanan, karaciğer parankim yağlanması ve fibrozis oranlarını çok büyük sensitivite ve spesifite ile biyopsi olmadan belirleyebilen radyolojik tetkikler mevcuttur (75). Bunların hiçbirisi biyopsi sonucunda elde edilen doku tanısı kadar kesin değildir. Mevcut görüntüleme sistemleri her ne kadar hepatosteatoz ve fibrozis hakkında %95'e varan bilgiler verebilse de karaciğer parankiminde görülen inflamasyon nekroz ve steatohepatit tanısının olmazsa olmazı balonlaşma ve inflamasyon hakkında detaylı bilgi verememektedir (86,87). Çalışmalarda farklı oranlar verilse de %3-5 hastanın bu radyolojik tetkiklerle tesbit edilmesi mümkün olmamaktadır. Bu hastaların tesbitinde en etkili tetkik donör karaciğer biyopsisi olmaktadır (70). Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonrasında anlamlı sonuç elde etmiş olmamız özellikle kliniğimizin hasta popülasyonu ele alındığı zaman biyopsinin gerekliliğini tekrar hatırlatmıştır.

Çalışmamızın eksik yönlerine baktığımız zaman, literatürde belirtilen manyetik rezonans elastografi ve ultrason elastografinin hastanemizde kullanılmamaktadır. Çalışmamızda karşılaştırılan tetkikler konvansiyonel USG, BT ve MR tetkikleridir. Donör adaylarının birçoğunun VKİ ölçümlerine ulaşamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Diğer bir eksik yönü ise biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde özellikle hepatosteatoz ve steatohepatit ayrımı üzerinde durulmuştur. Hafif inflamasyon, demir

depozitlerinin varlığı gibi popülasyonumuzda daha az sıklıkta rastlanan patolojiler ayrıntılı olarak incelenmemiştir.

Karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen karaciğer biyopsisinin, hastanemiz gibi ileri görüntüleme tetkikleri bulunmayan diğer karaciğer nakli merkezlerinde bütün donör adaylarından rutin olarak alınması gerektiği görüşündeyiz.

Tablo 11 Diğer çalışmalarla karşılaştırma tablosu (84)

Çalışma	Rinella ve Ark. (85)	Ryan ve Ark. (86)	Nadalin ve Ark. (87)	Tran ve Ark. (88)	Lee ve Ark. (89)	Minervini ve Ark. (77)	Çalışmamız
Biyopsi sayısı	33	100	144	70	589	284	209
Ortalama Yaş	32.8	35.6	39	40	31.1	36.8	33.2
Erkek: Kadın	19: 14	46: 54	-	34: 36	408: 181	143: 141	137: 72
Ortalama VKİ	-	26.6	26.0	25.9	23.3	26.6	-
Karaciğerde yağlanma	16 %48	33 %33	21 %14	27 %38	303 %51	130 %53	97 %46
Steatohepatit: Hepatosteatoz	-	6:27 (%18)	4:17 (%19)	5:22 (%19)	13:303 (%4)	44:86 (%34)	24:73 (%24)
Non-spesifik inflamason/hepatit	-	19 (%19)	10 (%7)	5 (%7)	45 (%8)	31 (%10.9)	-
Demir	-	8(%8)	-	-	-	49 (%17.3)	-
Biyopsi nedeniyle reddedilme	-	3 (%3)	31(%21)	9(%13)	-	29 (%10)	33 (%15.7)

6.SONUÇ

Çalışmamızın ek sonuçları içerisinde mevcut popülasyonumuzda literatür ile uyumlu demografik verilere ulaşılmıştır. Mevcut literatür ile uyumlu olarak hepatosteatoz, steatohepatit tanısı alan donör aday ve biyopsi sonrası reddedilen donör aday sayısına sahibiz. Her ne kadar literatürde karşıt görüşler olsa da karaciğer naklinde canlı donör adaylarının güvenliğinin sağlanması ve değerlendirilmesin de biyopsi yapılması gerektiği görüşündeyiz. USG elastografi ve MR elastografi tetkikleri yapılabilen merkezlerde, bu yöntemlerle donör biyopsilerini karşılatıran çalışmaların yapılması literatüre daha değerli katkılarda bulunacaktır.

7.ÖZET

Günümüzde son dönem karaciğer yetmezliğinin tedavisi karaciğer naklidir. Ülkemizde ve diğer Asya ülkelerinde kadavra donör sayısındaki yetmezlik nedeniyle, canlı donörden karaciğer nakli sıklıkla yapılmaktadır. Canlı donörden karaciğer naklinin en önemli basamaklarından birisi donör güvenliğinin sağlanmasıdır. Donör karaciğeriyle ilgili en kesin bilgi karaciğer biyopsisi ile sağlanmaktadır. Sağlıklı karaciğer donörü seçiminde invaziv bir tetkik olan karaciğer biyopsisi ile ilgili literatürde iki farklı görüş mevcuttur. Görüşlerden birisi rutin olarak her donör adayından biyopsi alınmasını önermekte iken diğer görüş sadece diğer tetkiklerinde şüpheli bulguları olan seçilmiş donör adaylarından biyopsi yapılmasını önermektedir.

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Enstitüsü polikliniğine 01. Ocak 2013- 01. Temmuz 2017 tarihleri arasında başvuran 481 donör adayının 477'si değerlendirilmeye alınmıştır. 4 aday verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışına alınmıştır. Donör hazırlığı çerçevesinde yapılan tetkikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde Fisher's Exact test, Pearson Chi-Square testi, Kolmogorov-Smirnov testi, Independent Samples t test, Kruskal Wallis testi, Bonferroni-Dunn prosedürü ve tek oran fark Z testi kullanıldı.

Donör adaylarının ortalama yaşı 34.16(18-62), %65'i erkek %35'i kadındı. 209 donör adayından karaciğer biyopsisi yapıldı. 209 hastanın 24 ü biyopsi sonucu reddedildi. Biyopsi ve biyopsi öncesi yapılan tetkikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi. Reddedilen 24 hastanın 8'inin önceki tetkiklerinde biyopsi alınmasını gerektiren herhangi anormal bir bulguya saptanmamıştı. Tek oran fark Z testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Biyopsi sonuçları ile ultrasonda gösterilen yağlanma oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korele olduğu görüldü.

Donör güvenliğinin sağlanması için rutin biyopsi yapılmasının gerekli olduğu gösterilmiştir. Kliniğimiz gibi ileri görüntüleme yöntemlerine sahip olmayan merkezlerde, rutin karaciğer biyopsisinin yapılması gerektiği kanısındayız.

8.ABSTRACT

Today, liver transplantation is the treatment of end-stage liver failure. Because insufficiency of cadaveric donor numbers, in our country like other Asian countries, living donor liver transplantation (LDLT) is frequently performed. One of the most important steps of LDLT is donor safety. The most accurate information about donor liver is provided by liver biopsy. Two different views are available in the literature on liver biopsy, which is an invasive test in selecting healthy liver donors. One of the opinions suggests a routinely biopsy from each donor candidate, while the other recommends biopsy only from selected donor candidates who have suspicious findings in other investigations. In this study, it is aimed to investigate the necessity of liver biopsy by retrospective analysis of data of donor candidates routinely obtained liver biopsy in our clinic.

In this study, 477 of the 481 donor candidates were taken into consideration who applied to the Polyclinic of the Akdeniz University Organ Transplant Institute between 01. January 2013- 01. July 2017. 4 candidates were excluded from the study because the information couldn't be reached. The examinations for preparation of donor candidates evaluated retrospectively. Data were analyzed with using Fisher's Exact test, Pearson Chi-Square test, Kolmogorov-Smirnov test, Independent samples t test, Kruskal Wallis test, Bonferroni-Dunn procedure and one-way difference Z test.

The mean age of the donor candidates was 34.16 (18-62), 65% were male and 35% were female. Liver biopsies were performed to 209 donor candidates. 24 of 209 donor candidates were rejected after biopsy results. No statistically significant correlation was found between biopsy and the examinations before biopsy. 8 of the 24 rejected patients had no abnormal findings that required biopsy on previous examinations. The odds ratio was statistically significant compared to the one-way difference Z test ($p < 0.001$). Biopsy results and ultrasound showed a significant correlation with fat rates.

Routine biopsy has been shown to be necessary to provide donor safety. We believe that routine hepatic biopsy should be performed in centers that do not have advanced imaging methods such as our clinic.

9.KAYNAKLAR

1. Sicklick JK, D'Angelica M, Fong Y. The Liver . Sabiston Textbook of Surgery. 2012. 1411-1475 s.
2. Gong N, Chen X. Partial liver transplantation. Frontiers of Medicine in China. 2011. Front. Med. 2011, 5(1): 1–7
3. Ng KK, Lo CM. Liver transplantation in Asia: Past, present and future. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(4).
4. Herrero JI, Rotellar F, Benito A, Sola I, D'Avola D, Marti P, et al. Is liver biopsy necessary in the evaluation of a living donor for liver transplantation? Transplantation Proceedings. 2014.
5. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 152(3):598–607.e2.
6. Blumgart LH, Hann LE. Surgical and radiologic anatomy of the liver, biliary tract, and pancreas. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas . Elsevier; 2012 s. 31–57.
7. Sibulesky L. Normal liver anatomy. Clin Liver Dis. 2013;2(SUPPL. 1):2012–4.
8. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. C. 90, Surgical Clinics of North America. Elsevier; 2010 s. 643–53.
9. Ko S, Murakami G, Kanamura T, Sato TJ, Nakajima Y. Cantlie's Plane in Major Variations of the Primary Portal Vein Ramification at the Porta Hepatis: Cutting Experiment using Cadaveric Livers. World J Surg. 2004;28(1):13–8.
10. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited. World J Gastroenterol. 2010;16(48):6046–57.
11. Sharma M, Rameshbabu CS. Collateral Pathways in Portal Hypertension. J Clin Exp Hepatology. 2012;2(4):338–52.

12. Loffroy R, Favelier S, Chevallier O, Estivalet L, Genson P-Y, Pottecher P, et al. Preoperative portal vein embolization in liver cancer: indications, techniques and outcomes. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(5):730–9.
13. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann Surg.* 1994;220(1):50–2.
14. Koops A, Wojciechowski B, Broering DC, Adam G, Krupski-Berdien G. Anatomic variations of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies. *Surg Radiol Anat.* 2004;26(3):239–44.
15. Cucchetti A, Peri E, Cescon M, Zanello M, Ercolani G, Zanfi C, et al. Anatomic Variations of Intrahepatic Bile Ducts in a European Series and Meta-analysis of the Literature. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(4):623–30.
16. Ellis H. Anatomy of the gallbladder and bile ducts. *Surgery* . 2011;29(12):593–6.
17. Karakas HM, Celik T, Alicioglu B. Bile duct anatomy of the Anatolian Caucasian population: Huang classification revisited. *Surg Radiol Anat.* 2008;30(7):539–45.
18. Schattner M, Belletrutti P, Gerdes H. Endoscopic ultrasound of the biliary tract and pancreas. Fifth Edit. C. 1, Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Elsevier Inc.; 2012. 232-240 s.
19. Fausto N, Campbell J, Riehle K. Liver regeneration . Fifth Edit. C. 57, Journal of hepatology. Elsevier Inc.; 2012. 692-694 s.
20. Han S, Ha SY, Park CK, Joh JW, Kwon CHD, Kwon GY, et al. Microsteatosis may not interact with macrosteatosis in living donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2015;
21. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, et al. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69(7):1375–9.
22. Debonera F, Wang G, Xie J, Que X, Gelman A, LeClair C, vd. Severe preservation injury induces IL-6/STAT3 activation with lack of cell cycle progression after partial liver graft transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(12):1964–71.
23. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al.

- Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–90.
24. Gomes AS, Klintmalm GBG, Gomes AS. Radiological Evaluation in Transplantation. *Transplantation of the Liver*. Elsevier; 2015 [05 Kasım 2017]. s. 455–77.
 25. Wu CH, Yong CC, Liew EH, Tsang LLC, Lazo M, Hsu HW, et al. Combined Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma: Diagnosis and Prognosis after Resection or Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2016.
 26. Campadelli P, Casiraghi E, Esposito A. Liver segmentation from computed tomography scans: A survey and a new algorithm. *Artif Intell Med*. 2009;45(2–3):185–96.
 27. Jang S, Lee CH, Choi KM, Lee J, Choi JW, Kim KA, vd. Correlation of fatty liver and abdominal fat distribution using a simple fat computed tomography protocol. *World J Gastroenterol*. 2011;17(28):3335–41.
 28. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: Strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011;54(6):1297–306.
 29. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144–65.
 30. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2525–34.
 31. Ripoll C, Zipprich A, Garcia-Tsao G. Prognostic factors in compensated and decompensated cirrhosis. *Curr Hepat Rep*. 2014;13(3):171–9.
 32. Eghtesad B, Aucejo F. Liver transplantation for malignancies. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45(3):353–62.
 33. Gomez D, Lobo DN. Malignant liver tumours. *Surgery*. 2011;29(12):632–9.
 34. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, Bass NM, Kerlan RK, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transplant*. 2005;11(12):1505–14.
 35. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, et al. Results of Liver Transplantation in the Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. 1997;225(4):355–64.
 36. Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for benign hepatic

tumors: A systematic review. *Dig Surg.* 2010;27(1):68–75.

37. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2003;9(3):239–47.
38. Moon D-B, Lee S-G. Liver Transplantation. *Gut Liver.* 2009;3(3):145–65.
39. Quintini C, Hashimoto K, Uso TD, Miller C. Is there an advantage of living over deceased donation in liver transplantation? *Transpl Int.* 2013;26(1):11–9.
40. Ericzon BG, Larsson M, Wilczek HE. Domino Liver Transplantation: Risks and Benefits. *Transplant Proc.* 2008;40(4):1130–1.
41. Tokodai K, Kawagishi N, Miyagi S, Nakanishi C, Hara Y, Fujio A, et al. Poor Long-Term Outcomes of Adult Liver Transplantation Involving Elderly Living Donors. *Transplantation Proceedings.* 2016.
42. Jesudian A, Desale S, Julia J, Landry E, Maxwell C, Kallakury B, et al. Donor Factors Including Donor Risk Index Predict Fibrosis Progression, Allograft Loss, and Patient Survival following Liver Transplantation for Hepatitis C Virus. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;
43. Totsuka E, Dodson F, Urakami a, Moras N, Ishii T, Lee MC, vd. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transplant.* 1999;5(5):421–8.
44. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom ML, Chestovich P, Vandenboom C, et al. Severe Hypernatremia in Deceased Liver Donors Does Not Impact Early Transplant Outcome. *Transplantation.* 2010;90(4):438-43.
45. Ploeg RJ, D'Alessandro a M, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - A multivariate analysis. *C. 55, Transplantation.* 1993. s. 807–13.
46. Carr ZA. Copyright ©2000. All Rights Reserved. *Harv Bus Rev.* 2000;
47. Shaked A, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid SV, Millis JM, Goldstein LI, Busuttil RW SO Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *AU Colonna JO 2nd, Ann Surg.* 1992;216(3):344. 0000065.
48. Kim JD, Choi DL, Kim SG, Lee AJ. Single-Center Experience of ABO-Incompatible Living-Donor Liver Transplantation with a New Simplified

- Intravenous Immunoglobulin Protocol: A Propensity Score-Matching Analysis. *Transplantation Proceedings*. 2016.
49. Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Mori A, Ikegami T, et al. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: A Japanese multicenter study. *Am J Transplant*. 2014;14(1):102–14.
 50. Kato H, Usui M, Muraki Y, Tanemura A, Murata Y, Kuriyama N, et al. Long-Term Influence of CYP3A5 Gene Polymorphism on Pharmacokinetics of Tacrolimus and Patient Outcome after Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2016.
 51. Bowering MG, Kucirka LM, Massie AB, Luo X, Cameron A, Sulkowski M, et al. Changes in Utilization and Discard of Hepatitis C–Infected Donor Livers in the Recent Era. *Am J Transplant*. 2017;17(2):519–27.
 52. Rodes J, Rimola A, Navasa M, Moitinho E, Feliu A, Forns X, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(3):680–7.
 53. Usui M, Sugimoto K, Kato H, Murata Y, Tanemura A, Kuriyama N, et al. Discontinuation of Hepatitis B Immunoglobulin by Long-term Hepatitis B Vaccine Inoculation in Preventing Hepatitis B Recurrence after Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2016.
 54. Takemura N, Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts: Review and University of Tokyo experience. *Dig Dis Sci*. 2007;52(10):2472–7.
 55. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carenzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transplant*. 2005;11(4):402–9.
 56. Niu Y, Chen X, Feng L, You H, Ren X, Liu H, et al. Anti-HBc-positive/HBsAg-negative liver donors pose a higher risk of occult HBV infection but do not cause severe histological damage in liver grafts. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;
 57. Franchello A, Ghisetti V, Marzano A, Romagnoli R, Salizzoni M. Transplantation of hepatitis B surface antigen-positive livers into hepatitis B virus-positive recipients and the role of hepatitis delta coinfection. *Liver Transplant*. 2005;11(8):922–8.

58. Perkins JD. Are we reporting the same thing?: Comments. *Liver Transplant*. 2007;13(3):465–6.
59. Crowley H, Lewis WD, Gordon F, Jenkins R, Khetry U. Steatosis in donor and transplant liver biopsies. *Hum Pathol*. 2000;
60. Akamatsu N, Kokudo N. Living Liver Donor Selection and Resection at the University of Tokyo Hospital. *Transplantation Proceedings*. 2016. s. 998–1002.
61. Miyagi S, Kawagishi N, Kashiwade T, Fujio A, Tokodai K, Hara Y, et al. Relationship between Bile Duct Reconstruction and Complications in Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2016.
62. Hwang S, Lee SG, Belghiti J. Liver transplantation for HCC: Its role. Eastern and Western perspectives. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(4):443–8.
63. Agarwal S, Goyal N, Nayeem M, Pareek S, Gupta S. Living donor liver transplantation in patients weighing ≥ 100 kg: Low graft weight and obesity do not impact outcomes. *Liver Transplant*. 2017;23(1):35–42.
64. Middleton PF, Duffield M, Lynch S V, Padbury RTA, House T, Stanton P, et al. Living donor liver transplantation adult donor outcomes: a systematic review. *Liver Transpl*. 2006;12(1):24–30.
65. Donor Morbidity After Living Donation for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 01 August 2008;135(2):468–76.
66. Muzaale AD, Dagher NN, Montgomery RA, Taranto SE, McBride MA, Segev DL. Estimates of early death, acute liver failure, and long-term mortality among live liver donors. *Gastroenterology*. 2012;142(2):273–80.
67. Han YS, Choi YY, Chun JM, Ha HT, Kim SG, Kwon HJ, et al. EP05B-016 Individually Optimizing ABO Incompatible Immunosuppression Protocol In Living Donor Liver Transplantation. 2016;
68. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. or Magnetic Resonance Elastography to Detect Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Hepatology*, Vol. 66, No. 5, 2017
69. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Modern Pathology* (2007) 20, S40–S48
70. Dorwal P, Gautam D, Sharma D, Singh DR, Raina V. Donor biopsy in living donor liver transplantation: Is it still relevant in a developing country? *Malaysian J Pathol* 2015; 37(1) : 39 – 43

71. Contreras CM, Brouquet A, Maru DM, Vauthey JN. Hepatic steatosis, steatohepatitis, and chemotherapy-related liver injury. Fifth Edit. C. 2, Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Elsevier Inc.; 2012. s 999-1005 .
72. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004;53(3):413–
73. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol*. 1991;12(2):224–9.
74. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21.
75. Moon D, Lee S, Hwang S, Kim K, Ahn C, Park K, et al. Resolution of severe graft steatosis following dual-graft living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(7):1156–60.
76. Tapper EB, Afdhal NH. Is 3 the new 1: Perspectives on virology, natural history and treatment for hepatitis C genotype 3. C. 20, *Journal of Viral Hepatitis*. 2013. s. 669–77.
77. Minervini MI, Ruppert K, Fontes P, Volpes R, Vizzini G, de Vera ME, et al. Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: Reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. *J Hepatol*. 2009;50(3):501–10.
78. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or MRE to detect fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;[epub ahead of print]:1–36.
79. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006;6(1):34.
80. Gatt A, Burroughs AK. The Owren INR in Liver Disease: A way towards standardisation? *Thrombosis Research*. 01 Eylül 2013 132(3):327–8.

81. Abangah G, Yousefi A, Asadollahi R, Veisani Y, Rahimifar P, Alizadeh S. Correlation of Body Mass Index and Serum Parameters With Ultrasonographic Grade of Fatty Change in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(1).
82. Satkunasingham J, Hosseini H, Fischer S, Menezes R, Selzner N, Cattral M et al. Can Negligible Hepatic Steatosis Determined By MRI-Proton Density Fat Fraction Obviate The Need For Liver Biopsy In Potential Liver Donors ? :Liver transplantation 1–28.
83. Krishan S, Jain D, Bathina Y, Kale A, Saraf N, Saigal S, et al. Non-invasive quantification of hepatic steatosis in living, related liver donors using dual-echo Dixon imaging and single-voxel proton spectroscopy. *Clin Radiol*. 2016;71(1):58–63.
84. Using a 3% Proton Density Fat Fraction as a Cut-Off Value Increases Sensitivity of Detection of Hepatic Steatosis, Based on Results From Histopathology Analysis. *Gastroenterology*. 01 Temmuz 2017;153(1):53–55.e7.
85. Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J, Abecassis M, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transplant*. 2001;7(5):409–14.
86. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transplant*. 2002;8(12):1114–22.
87. Nadalin S, Malagó M, Valentin-Gamazo C, Testa G, Baba HA, Liu C, et al. Preoperative donor liver biopsy for adult living donor liver transplantation: Risks and benefits. *Liver Transplant*. 2005;11(8):980–6.
88. Tran TT, Changsri C, Shackleton CR, Poordad FF, Nissen NN, Colquhoun S, et al. Living donor liver transplantation: Histological abnormalities found on liver biopsies of apparently healthy potential donors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(2):381–3.
89. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol*. 2007;