

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MALATYA İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ'NDE SON 3
YILDA YAPILAN
ARDIŞIK 304 CANLI VERİCİLİ KARACİĞER
NAKLİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.BORA BARUT
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.SEZAI YILMAZ**

MALATYA -2010

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MALATYA İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ'NDE SON 3
YILDA YAPILAN
ARDIŞIK 304 CANLI VERİCİLİ KARACİĞER
NAKLİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.BORA BARUT
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.SEZAI YILMAZ**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
Teşekkür	ii
Tablolar dizini	iii
Şekiller dizini	iv
Kısaltmalar	v
GİRİŞ VE KARACİĞER NAKLİNİN TARİHÇESİ	1
MATERYAL VE METOD	11
SONUÇLAR	15
TARTIŞMA	25
SONUÇ	29
ÖZET	30
ABSTRACT	32
KAYNAKLAR	34

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan, bilimsel olarak yetişmeme önderlik eden sayın hocalarım Prof.Dr.Vedat KIRIMLIOĞLU ve Prof.Dr.Sezai YILMAZ'a şükran duygularımı arz ederim.

Tez çalışmama önderlik yapan ve bu süreçte büyük özveride bulunan sayın hocam Prof.Dr.Sezai YILMAZ başta olmak üzere, bu çalışmada emeği geçen sayın Prof.Dr.Cüneyt KAYAALP, Doç.Dr.Burak IŞIK, Prof.Dr.Saim YOLOĞLU, Doç.Dr.Yaşar BAYINDIR'a, asistan arkadaşlarım Dr.Veynel ERSAN ve Dr.Volkan İNCE'ye teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca bilimsel ve sosyal olarak bana hep destek olan sayın hocalarım Prof.Dr.Vedat KIRIMLIOĞLU ve Prof.Dr.Sezai YILMAZ başta olmak üzere, Prof.Dr.Cüneyt KAYAALP, Doç.Dr.Cengiz ARA, Doç.Dr.Burak IŞIK, Doç.Dr.Mehmet YILMAZ, Doç.Dr.Bülent ÜNAL, Yrd.Doç.Dr.Cemalettin AYDIN, Yrd.Doç.Dr.Dinçer ÖZGÖR, Yrd.Doç.Dr.Turgut PİŞKİN, Yrd.Doç.Dr.Abuzer DİRİCAN, Yrd.Doç.Dr.Mustafa ATEŞ'e, tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşireleri, sekreterleri, personeli ve diğer tüm çalışan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz özverileri ve sabırlarıyla hep yanımda olan ve beni destekleyen anneme, babama, ablama ve can yoldaşım sevgili eşime teşekkür ederim.

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Karaciğer nakli ile ilgili tarihsel gelişmeler	2
Tablo 2. İlk on karaciğer nakli alıcıları	4
Tablo 3. Donörlere ilişkin demografik veriler.....	15
Tablo 4. Donörlere ilişkin intraoperatif veriler	16
Tablo 5. Canlı donörlerde görülen komplikasyonlar.....	17
Tablo 6. Canlı donörlerdeki reoperasyon nedenleri	17
Tablo 7. Alıcı demografik veriler	18
Tablo 8. Alıcı operatif verileri.....	20
Tablo 9. Alıcıya ilişkin intraoperatif veriler	21
Tablo 10. Alıcılarda görülen komplikasyonlar	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. CVKN için endikasyonlar	19
Şekil 2. Akut fulminan karaciğer yetmezliği nedenleri	19
Şekil 3. Sağkalım oranları	24

KISALTMALAR

- 1.HHC : Hepatoselüler karsinom
- 2.KC-s : Karaciğer sirozu
- 3.GİS : Gastrointestinal sistem
- 4.CVKN : Canlı vericili karaciğer nakli
- 5.KDKN : Kadavra donör karaciğer nakli
- 6.MHV : Middle hepatik ven
- 7.BT : Bilgisayarlı tomografi
- 8.GRWR : Greft kütlesinin alıcı vücut ağırlığına oranı
- 9.GV/SVL : Greft hacminin alıcının standart karaciğer hacmine oranı
- 10.Fr :French
- 11.CUSA : Cavitron Ultra-Sonik Aspiratör
- 12.HTK: : Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate
- 13.RHV : Right hepatik ven
- 14.RHİV : Right hepatik inferior ven
- 15.HBV : Hepatit B Virüsü
- 16.HCV : Hepatit C Virüsü
- 17.HAV : Hepatit A Virüsü
- 18.CMV : Sitomegalo virüs
- 19.PV : Portal ven
- 20.GVHD : Gresft versus host hastalığı

1.GİRİŞ ve KARACİĞER NAKLİNİN TARİHÇESİ

1.1.Karaciğer naklinin tarihçesi

Bugün bilinen organ nakli merkezlerinin ilk örnekleri, 1955 ve 1967 yılları arasında, Avrupa ve Kuzey Amerika’da az sayıda merkezde kurulmuştur. Nakli yapılan ilk organ böbrek olmasına rağmen, karaciğer nakli çok kısa sürede, diğer organ nakillerinin gelişmesinde itici kuvvet olmuştur. Özellikle organ koruma yöntemlerindeki gelişmeler, immunsüpresyon ve tolerans ile ilgili konular karaciğer nakilleriyle belirgin ilerleme kaydetmişlerdir. Buna ilaveten, karaciğer nakli konusunda yapılan araştırmalar konjenital karaciğer hastalıklarının anlaşılmasında, tedavisinde ve karaciğer rejenerasyonunda etkili olan büyüme faktörlerini belirlemede de önemli bir rol oynamıştır. Tablo 1 bu karmaşık olaylar zincirindeki kilometre taşlarını özetlemektedir (1).

Auxiliary (yardımcı) karaciğer kavramı

Albany Tıp Okulu’ndan C. Stuart Welch tek sayfalık makalesinde köpeklerin sağ paravertebral bölgesine hepatik allogreft yerleştirilmesini anlatmıştır ve bunu yaparken hayvanın kendi karaciğerine zarar vermemiştir (2). Daha kapsamlı bilgi, sonraki yıl “Surgery” isimli dergide yayınlanmıştır (21). Auxiliary karaciğerler, greft hepatik arteri alıcı aortoiliak sistemine anastomoze edilerek revaskülarize edilir. Sonrasında greft portal veni, alıcı inferior vena kavasına uç uca anastomoze edilir. Welch donörün kısa olan retrohepatik vena kavasını kullanarak, multi hepatik ven anastomoz ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Greftin kaval parçasının üst ucu alıcının vena kavasına anastomoze edilirken, alt ucu bağlanmış ya da dikiş atılmıştır.

Tablo 1. Karaciğer nakli ile ilgili tarihsel gelişmeler

Yıl	Gelişme	Kaynak
1955	Karaciğer nakli hakkında literatürdeki ilk makale	2
1958-1960	Köpeklerde karaciğer nakli ve total hepatektomi	3,4
1963	Azathioprin-prednizolon karışımının (önce böbrekler sonra karaciğer olmak üzere) uygulanması ve toleransın tanımı	5
1963	İlk insan karaciğer nakli (Colorado Üniversitesi)	6
1965	Hepatotrofik faktörlerin portal venöz kandaki keşfi	7
1966	İlk karaciğer xenotransplantasyonu (şempanze donör)	8
1969	İlk kez karaciğerin konjenital metabolik hastalıklarının tedavisinde karaciğer nakli yapılması	9
1973	Portal venöz hepatotrofik faktör olarak insulinin tanımlanması	10
1979	Kadavra organ revaskülarizasyonu için venöz ve arteriyel yapıların sistematik kullanımı	11
1979	Siklosporin A'nın (Cyc A) karaciğer nakli de dahil olmak üzere organ nakli gerçekleştirilen hastalarda kullanılması	12
1984	Küçültülmüş karaciğer grefti ile ilgili ilk rapor	13
1987	"Wisconsin üniversitesi" solüsyonunun karaciğer ve diğer organların muhafazasında başarılı bir şekilde kullanılması	14
1989	Karaciğer naklinde piggy-back tekniğin yaygınlaşması	15
1989	FK 506 (takrolimus) kullanımının klinik olarak başlatılması	16,17
1989	İki alıcıya organ naklinin gerçekleştirildiği ilk split kadaverik karaciğer naklinin bildirilmesi	18
1990	İlk olarak canlı donörden karaciğer nakli (sol lob)	19
1994	Sağ lobun kullanıldığı ilk canlı vericili karaciğer nakli	20

Auxiliary karaciğerde, 3 ya da 4. gün içerisinde başlayan atrofi, karaciğer reddine yorumlanmıştır. Bu durum karaciğer büyüklüğü ve yenilenmesinin portal vendeki kan akışı hacmiyle doğru orantılı olduğuna yönünde yorumlanmıştır (hepatik homeostasisinin akış hipotezi). Nakledilen organın portal venine yeteri miktarda sistemik (vena cava inferiordan) kan akımı sağlandığından, akut allogreft atrofisi, immunolojik faktörlere bağlanmaktadır. Karaciğer küçülmesinin aslında vena kavadaki akımın azlığından ziyade ve diğer sistemik kan moleküllerinden kaynaklandığının gösterilmesinin üzerinden 10 yıl geçmiştir (10).

İnsanda karaciğer nakli çalışmaları – 1963

Organ nakliyle ilgili çalışmalar az olmasına rağmen, böbrek naklindeki başarıdan kaynaklanan cesaret, bu konuyla ilgilenen bilim adamlarını daha ileriye götürdü ve çok daha zor olan karaciğer nakli girişimini tetikledi. İlk girişim 1 Mart 1963 yılında bilincini kaybetmiş biliyer atrezili, ventilatöre bağlı bir çocuğa yapılmış ancak hasta ameliyat esnasında ölmüştür. Daha sonra 5 Mayıs ve 3 Haziran 1963 tarihlerinde malignensi nedeniyle karaciğer nakli gerçekleştirilen 2 yetişkinin biri 22 gün, diğeri ise 7,5 gün sonra ölmüştür (Tablo 2). Yapılan otopside bu iki olguda ekstrahepatik mikrometastazlar olduğu tespit edilmiştir. Böbrek alıcılarında uygulandığı gibi, rejeksiyonu engellemek için transplantasyon öncesinde ve sonrasında azathioprin, yüksek dozda prednol ile birlikte uygulanmıştır. Organ reddi kolayca tersine döndürülmüştür ve nakledilen karaciğerler 7.5 ve 22 gün reddedilmeden kalmış ve bu durum otopside doğrulanmıştır (6). Venö-venöz bypass yollarında meydana gelen trombozis, 1963'te Denver'da yapılan dört karaciğer nakil hastasının postoperatif dönemde kaybedilmesine neden olmuştur. Koagülasyon anormallerinin tedavisinde, emboli oluşumuna neden olmaktadır. Koagülasyon ardarda thromboelastogramlarla izlenmiş ve kan ürünleri évaminocaproic asit kullanılarak düzeltilmiştir (günümüzde kullanılan aprotinine eş). Köpeklerde kritik olan venöz dekompresyon, birçok insan karaciğeri naklinde zorunlu değildir. İlk kez 1980 yılında Pittsburgh'da kullanılan ve motor gücüyle çalışan venövenöz bypass sistemi, prosedürü oldukça kolaylaştırmasına rağmen birçok merkezde seçici olarak kullanılmakta hatta yeni doğanlarda ve çocuklarda kullanılmamaktadır.

Tablo 2. İlk on karaciğer nakli alıcıları

Yer	Yaş	Hastalık	Gün	Ölüm Sebebi
Denver	3	Ekstrahepatik biliyer atrezi	0	Kanama
Denver	48	HCC + Kc-S	22	Pulmoner emboli, sepsis
Denver	68	Kolanjio Ca	7,5	Pulmoner emboli, sepsis, GİS kanama
Denver	52	HCC + Kc-S	6,5	Pulmoner emboli, Kc yetmezliği
Boston	58	Kolorektal hepatik metastaz	11	Pnömoni, Kc absesi, Kc yetmezliği
Denver	29	HCC + Kc-S	23	Sepsis, Safralı peritonit, Kc yetmezliği
Paris	75	Kolorektal hepatik metastaz	0	Kanama
Denver		HCC	7	Kc yetmezliği, Sepsis
Denver		Biliyer atrezi	10	Kc yetmezliği, Sepsis
Denver	1,5	HCC	400	Karsinomatozis

HCC:Hepatoseliüler karsinom, Kc-S:Karaciğer sirozu, GİS:Gastrointestinal sistem, Kc:Karaciğer

Karaciğer nakli moratoryumu

Denver'da 1963 yılının son yarısında yapılan nakillerin dışında, biri Boston'da (22) diğeri de Paris'te (23) olmak üzere 2 karaciğer nakli daha gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların ölümünden sonra klinik çalışmalara Ocak 1964 ve 1967 yılları arasında yaklaşık 3 yıl süreyle ara verilmiştir. Dünya çapında gerçekleşen moratoryum, gönüllü bir organizasyon olarak başlamasına rağmen, organ nakline son verme kararı kusursuz bir organın, ürkütücü bir operasyonla değiştirilmesine karşı olan eleştirilerle daha da güçlenmiştir. Moratoryum esnasında birçok organ için uygulanabilir ilerlemeler gerçekleştirilmiştir.

Auxiliary karaciğer fikrinin tekrar değerlendirilmesi

Morotoryum esnasında esas odaklanma karaciğer nakli üzerine olsa da, görünürde daha az radikal auxiliary karaciğer nakli teknikleri tekrar değerlendirildi (Welch yöntemi). Vücutta organ reddinin köpeklerde yüksek dozda azathioprine verilmesiyle tamamen engellenmesinin gösterilmesi sonucunda, Welch'in yardımcı karaciğer naklindeki akut atrofinin nedeninin allogreftin splenik venöz kandaki karaciğer destek elemanlarından yoksun bırakılması olduğu ispatlandı (7). Ancak splenik venöz kanın hepatotrofik kalitesi 1970 yılının ortalarına kadar tamamıyla açıklanamamıştır. Sonunda, endojen insülinin en önemli faktör olduğu saptanmıştır (10). Bu "Eck fistülü" olarak bilinen durumun (portokaval şant) patofizyolojisinin anlaşılmasında karar basamağıdır (24,25). Ancak bundan sonra, hali hazırda karaciğer hastalığı olan birinde belirgin portal akım da var ise, özellikle şanta bağlı splenik venöz akımın normal akım yönünden saptırılmasının (örneğin portokaval şant) aslında ne kadar büyük bir yanlış olduğu anlaşılmıştır. Bununla beraber, insülinin karaciğer gelişim faktörü olduğunun gösterilmesi, hepatotrofik fizyoloji alanının başlangıcı olmuştur (26).

İnsan karaciğer naklinin yeniden başlaması

"Karaciğer nakli programı" Temmuz 1967'de tekrar başlamıştır. Stockholm'dan, iki yıllık "Ulusal Sağlık Enstitüsü" çalışanı olan Carl Gustav Groth bu aşamada önemli itici kuvvetlerden biri olmuştur. Azotioprin, prednisone ve anti lenfositik globulinin immunsupresyon amacıyla üçlü kullanımı ile karaciğer nakli alıcılarında sağkalımın arttığı birçok örnekte gösterilmiştir (10).

Karaciğer nakli, ABD yanında İngiltere Cambridge'de Şubat 1968'de Roy Calne tarafından klinik programın başlatılması ile ivme kazanmıştır (48). Karaciğer nakli konulu ilk kitap, 1969 yılında yazıldığında, dünyada 33 adet insan karaciğer nakli gerçekleşmişti (25 adet Denver' da, 8 adet başka merkezlerde ki bunun 4 tanesi Calne tarafından olmak üzere). Rudolf Pichlmayr ve Henri Bismuth ile Alman ve Fransız ekipler 1970'li yılların başlarında karaciğer nakli konusuna önemli katkılar sağlamış ve bunu takiben Rudi Krom'un Alman gurubu sonraki on yılda katkılarında devam etmiştir (1).

Benzer immunsupresyon protokolü kullanılarak diğ er bazı organ nakilleri karaciğ er naklini takip etmiştir. Kalp nakli 1968 yılında Cape Town'da Barnard tarafından ve Palo Alto'da Shumway tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir (1). İnsan karaciğ erinde yapılan uzun ç alışmalardan sonra 1969 yılında pankreas nakli de sırasıyla Gent, Belçika ve Minneapolis'te başarıyla gerçekleştirilmiştir (1). Bu başarılarla rağ men, organ nakli ve özellikle karaciğ er nakli yüksek ölüm oranı nedeniyle, sonraki 10 yıl boyunca tartışma konusu olmuştur. Colorado Üniversitesi'nde 1979'a kadar gerçekleş en 170 karaciğ er nakli hastalarından sadece % 20'si (34 kişi) nakilden sonra 5 yıl ya da daha fazla yaşamayı başarabilmiştir (28).

Köpeklerde ve domuzlarda daha önce gösterilen hepatik allogreftin beklenmeyen tolerogenicity'si, 1970' li yıllardaki karaciğ er nakillerinde net olarak görülmüştür. Colorado'da bu dönemde karaciğ er nakli yapılan 42 kişiden, 1995 yılında, 12 tanesi yaşamakta ve hepsi 1 ila 17 yıl arasında değ işen sürelerde immunsupresyon almamaktadır. Kalan 30 kişinin büyük çoğ unluğ u da bir şekilde rejeksiyon olmadan bu ilaçları bırakabilmiştir (29,30). Bu tip ilaçsız tolerans diğ er kadaverik organ nakillerinde görülmemiştir.

Canlı vericili karaciğ er nakli

Seksenli yıllarda organ ihtiyacındaki belirgin artış ve karaciğ er naklinin başarılı bir şekilde yapılması canlı vericili karaciğ er nakline (CVKN) olan ilgiyi oldukça arttırdı. Özellikle kadaverik organ bağışının olmadığı ÷lkelerde canlı greft ihtiyacı yüksekti.

Raia ve arkadaşları 8 Aralık 1988'de 4,5 yaşında bilier atrezili bir kız çocuğ una CVKN yaptılar (19). Karaciğ er segment 2 ve 3'ü alınan donör yaşadı, ancak alıcı postoperative 6. gün hemodializ esnasında kaybedildi. Aynı ekip 21 Temmuz 1989'da ikinci girişimlerinde bulundular. Alıcının karaciğ er yetmezliğ i hepatik fibrozis ve Caroli hastalığ ına bağ li idi. Donör, operasyondan sonra sorunsuz bir şekilde iyileşti. Ancak alıcıda greftin fonksiyon görmemesine bağ li olarak postoperatif 24. günde sarılık devam etmekteydi. Bu hastanın son durumu ile ilgili veriler daha sonradan rapor edilmedi. Aynı ay içerisinde Strong ve arkadaşları segment 2 ve 3'ü kullanarak yetişkinden çocuğ a ilk başarılı CVKN gerçekleştirdiler (31). Donör ve alıcı Japon'du ve her ikisi de kadaverik karaciğ er nakli olmak için

Brisbane'e gelmişlerdi. Sonraki zamanlarda Broelsch ve arkadaşları operasyon tekniğini geliştirerek CVKN'ni pediatrik hastalar için çok değerli bir kurtarıcı prosedür olarak tanıttılar (32).

Yetiskinden çocuğa CVKN, kadaverik karaciğer bağışının neredeyse hiç olmadığı Asya'da hızlıca benimsendi. Japonya'da, Nagasue ve arkadaşları 1989 yılında ilk örneği gerçekleştirdiler (33). Alıcı 285 gün sonunda, greft reddi ve multi-organ yetmezliği nedeni ile kaybedilene kadar yaşadı. Ardından Ozawa ve arkadaşları Haziran 1990'da Japonya'daki ilk başarılı operasyonu gerçekleştirdiler (34). Dört vakada hepatik arter trombozu gelişmesinin ardından hepatik arter rekonstrüksiyonu için mikrocerrahi teknik geliştirildi (35). Bu CVKN için devrimsel bir gelişmeydi ve yayınlanan sonuçlar dikkate değer nitelikteydi. 2002 yılına gelindiğinde Japonya'dan Kyoto Üniversitesi'nin en çok deneyim ile başı çektiği Asya'daki beş büyük merkezde toplam 509 yetiskinden çocuğa CVKN gerçekleştirilmişti (36). Tüm bu operasyonlarda segment 2 ve 3, bazen de segment 4'ün de dahil olduğu sol karaciğer grefti kullanılmıştı. Yamaoka ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir operasyon bunların dışında idi (37). Bu operasyonda beklenmedik bir şekilde middle hepatik ven (MVH) alınmadan sağ karaciğer grefti kullanılması zorunluluğu doğdu. Donör operasyonunda, sol hepatik arterin sol hepatektomi için uygun olmadığına görülmesi üzerine sağ hepatektomi tercih edildi. Sonraki yıllarda infantlarda monosegment (38) ve yeni doğanlarda küçültülmüş monosegment greftler (39) CVKN için kullanıldı.

Pediatrik CVKN Avrupa'da da hızlıca benimsendi. İlk vaka Broelsch ve arkadaşları tarafından Ekim 1991'de gerçekleştirildi (32). Daha sonra Lyon'dan Boilet ve arkadaşları (40) ve Belçika'dan Otte ve arkadaşları ikinci ve üçüncü vakaları Temmuz 1992 ve Temmuz 1993 yılında gerçekleştirdiler.

Son dönem karaciğer yetmezliği olan yetişkin hasta sayısı pediatrik hasta sayısından belirgin şekilde fazla olduğundan, pediatrik hastalarda başarı sağlandıktan sonra CVKN yetişkin hastalarda da uygulanmaya başlandı. 1991 yılında Haberal ve arkadaşları yetişkin bir alıcıda sol karaciğer grefti kullanarak ilk girişimde bulundular ancak sonuç tatmin edici değildi (41). 1993 yılında Japonya'da Shinshu Üniversitesi'nden Makuuchi ve ekibi sol karaciğer grefti kullanarak başarılı ilk yetiskinden yetiştikine CVKN operasyonunu gerçekleştirdiler (42). Alıcı primer

biliyer sirozlu 53 yaşında bir bayandı ve donör hastanın oğlu idi. Sol karaciğer grefti (MHV'li) alıcının ideal karaciğer volümünün % 45'i kadardı. Daha sonra yapılan operasyonlarda'da, donörler alıcıdan ağır olduğu için operasyonlar mümkün olabilmisti. Bununla birlikte sol karaciğer grefti kullanılmasındaki başarılarla ragmen greft volümünün sınırlı olması nedeni ile yetişkinden yetişkine CVKN sayısında belirgin artış olmadı. Asya'da kronik hepatit B hastalarının büyük çoğunluğunu erkekler oluşturuyordu. Organ bağışında bulunmak isteyen eşlerinin vücut ölçüleri genellikle küçük olduğundan donör olmak için uygun değillerdi.

Yetişkin alıcılar için daha büyük greft sağlamak amacı ile 1996 yılında Hong-Kong'da CVKN operasyonlarında sağ karaciğer grefti kullanma fikri geliştirildi (43,44). İlk operasyon, 9 Mayıs 1996 yılında Wilson hastalığı'na bağlı fulminant karaciğer yetmezliği gelişen bir hastada gerçeķleştirildi. Alıcı 90 kg iken, donör olan ağabeyi 74 kg idi. MHV dahil edilen sağ karaciğer grefti 910 gramdı ve hastanın hesaplanmış total karaciğer volümünün %39'u kadardı. MHV'i grefte dahil etmek, alıcı ile aynı boyutlarda, hatta daha küçük donörlerin organ bağışı yapabilmesini mümkün kılmaktadır. Bu aşamadan sonra CVKN'nin özellikle acil vakalarda kabul edilebilirliği önemli ölçüde artmıştır (45,46).

Avrupa'da sağ karaciğer grefti kullanılarak ilk CVKN 1998 yılında Essen'de Broelsch'in ekibi tarafından gerçeķleştirildi (47). Amerika'da ilk örnek ise yine 1998 yılında Wachs ve arkadaşları tarafından rapor edildi (48). Bununla birlikte yukarıda bahsedilen operasyonların neredeyse tümünde, donörde karaciğer yetmezliği gelişme korkusu nedeni ile MHV grefte dahil edilmedi. Bu görüş günümüze kadar kabul görmesine rağmen, son zamanlarda çoğu merkez daha esnek bir yaklaşımla, eğer greft göreceli olarak küçükse, greft göreceli olarak küçük bir sağ hepatik vene sahipse, segment 5/8 de aşırı venöz konjesyon gelişebileceği tahmin ediliyorsa, alıcının ameliyat öncesi durumu kötü ise ya da ciddi portal hipertansiyonu var ise sağ karaciğer greftine MHV'i dahil etmektedir (49,50).

CVKN'nin gelişiminin ilk günlerinden bu yana donör güvenliği asıl kaygı nedeni olmuştur. Donördeki risk azaltmak için Makuuchi'nin ekibi boyut olarak sağ ve sol greft arasında bir hacme sahip olan sağ lateral sektörü greft olarak kullanmışlardır (51). Ancak bu operasyonun cerrahi tekniği zordur ve sadece

özelleşmiş merkezlerde yapılabilir. Bu nedenle sağ lateral sektöriyal karaciğer grefti kullanılması pek benimsenmemiş ve yaygınlaşmamıştır.

Yağlı karaciğer popülasyonunun fazla olduğu Kore’de Lee ve arkadaşları 2 ayrı sol karaciğer grefti kullanarak dual greft operasyonları gerçekleştirmiş ve böylece hem donöre ait, hem de yetersiz greft volümüne bağlı olarak alıcıda gelişebilecek riskleri azaltmayı amaçlamışlardır (52,53). Ancak gerekli olan kaynaklar ve teknik olarak diğer greft türlerine göre oldukça zor bir operasyondur.

2002 yılında Cherqui ve arkadaşları donör hepatektomi için laparoskopik tekniği geliştirdiler (54). Bu teknik başlangıçta sadece segment 2 ve 3 ile sınırlı iken, 2006 yılında Koffron ve arkadaşları (55) ile Kurosaki ve arkadaşları (56) tarafından bu teknik daha da geliştirildi ve sağ karaciğer de greft için kullanılabilir hale geldi. Laparoskopik donör hepatektominin en büyük avantajı insizyona bağlı ağrıyı ve hastanede kalış süresini azaltmasıdır. Ancak greft güvenliği ve kalitesi açısından belirgin bir fark tesbit edilememiştir. Donör güvenliği ve alıcıya yararı açısından hiler anatomi laparoskopik cerrahi için donör seçiminin en zor tarafıdır.

1.2.Giriş

Geçen 20 yıllık sürede karaciğer nakline gereksinim gösteren hasta sayısı, bağışlanan organ sayısı arasındaki açıklık çok artmıştır (57). Kadaverik donör organ yetersizliğinden kaynaklanan ihtiyacı karşılamak için, canlı vericili karaciğer nakli, son dönem karaciğer hastalığında kabul edilen tedavi yaklaşımı olmuştur (58-60). Canlı vericilerden uygun greftin güvenli bir şekilde rezeksiyonu için cerrahi teknikler geliştirilmiştir (61-63). Cerrahi teknikler ve perioperatif dönemde bakımla ilgili yakın zamandaki gelişmelere karşın, hepatopankreatobilier alanla ilgili diğer cerrahi işlemlerle karşılaştırıldığında, bozulmuş preoperatif durum ve cerrahi ve infeksiyonla ilgili olanları da içeren çeşitli komplikasyonlar nedeniyle canlı vericili karaciğer nakli göreceli olarak daha yüksek hastane mortalite oranına sahiptir (64,65).

Türkiye organ bağış sorununu fazlasıyla yaşayan ülkelerden biri olup, organ bağış oranı 2008 yılında milyon nüfus başına 3.2’ dir (66). Türkiye’de kadaverik karaciğer nakli 1988 yılında, canlı vericili karaciğer nakli ise 1990 yılında başlatıldı (67). Merkezimizde, çocuklar ve erişkinler için kadaverik donör karaciğer nakli 2002 yılı mart ayında başladı. İlk canlı vericili karaciğer nakli ise sağ lob greft ile çocuk

yaş grubundaki bir hastaya 2007 yılı nisan ayında yapıldı. Bundan sonra merkezimizdeki CVKN sayısı özellikle erişkinlerde olmak üzere çarpıcı bir şekilde arttı ve son iki yılda da Türkiye'deki en yüksek karaciğer nakli sayısına ulaşıldı. Nisan 2007-Nisan 2010 yılları arasında 299 hastaya 304 canlı vericili karaciğer nakli yapıldı. Bu çalışmada ardışık ilk 304 CVKN donör ve alıcı sonuçları değerlendirildi.

2.MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda kadaverik donör karaciğer nakli (KDKN) programı 6 Mart 2002'de başlatıldı. KDKN başlangıç tarihinden CVKN programının başlamasına kadar (Nisan 25, 2007) geçen sürede, yani yaklaşık 5 yılda 22 KDKN yapılmıştı. Bu çalışmanın yazıldığı tarih olan Nisan 2010 tarihine kadar toplam 76 KDKN yapıldı. Biraz önce bahsedildiği gibi, CVKN programımız 25 Nisan 2007'de başladı. O tarihten itibaren merkezimizde 299 hastaya ardışık 304 CVKN yapıldı. Diğer bir deyişle KDKN ve CVKN toplamı bu sürede 380 idi. 2008 yılında ülkemizde yapılan tüm karaciğer nakillerinin % 26'sı ve 2009 da ise % 22'si merkezimizde gerçekleştirildi. Bu 304 CVKN olgusunun donör ve alıcıları çalışmayı oluşturdu. İkiyüz doksan dokuz hastanın 5'ine çeşitli nedenlere bağlı greft yetmezliği nedeniyle ikinci bir CVKN yapıldı. Hastane mortalitesi, CVKN'den sonra geçen gün sayısından bağımsız CVKN için aynı hastane yatışında gerçekleşen ölüm olarak tarif edildi. Ölüm nedenleri araştırıldı.

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenerek uygun bulundu.

Donörler

Standart donör seçim kriterlerimiz daha önce detaylı olarak başka yerde anlatılmıştır (68). İşlem için gönüllü tüm adaylar ekibimiz tarafından tam bir muayeneden geçirildi. Greft boyutunu, hepatektomi sonrası donör için kalan karaciğer boyutunu ve karaciğerin damarsal anatomisini değerlendirmek için BT anjio ile hacimsel boyut ölçümleri yapıldı. Greft kütlesinin alıcı vücut ağırlığına oranının (GRWR) % 0.8 veya greft hacminin alıcının standart karaciğer hacmine

oranının (GV/SVL) % 40 olması ve donöre kalan karaciğer hacminin % 30 olması alıcı ve donörün güvenliği için mutlak gerekli görüldü. Herhangi bir aile üyesine CVKN için zorlayıcı bir öneride bulunulmadı. Donör hepatektominin olası riski ve mortalitesi anlatıldı.

Donör hepatektomi tekniği: Orta hat uzantılı transvers insizyon sonrası öncelikli olarak kolesistektomi yapıldı. Daha sonra intraoperatif ultrasonografi hepatic venöz yapıları ortaya koymak amacıyla yapıldı. Sağ hepatektomi yapılan olguların yaklaşık 30'unda hanging manevrası (69), kalan olgularda ise modifiye hanging manevrası uygulandı. Buna göre sağ karaciğer vena cava inferior üzerinden tüm vaskuler yapılar bağlanarak diseke edildi. Vena cava inferior üzerindeki bağlamalar mutlaka 5/0, 6/0 veya 7/0 prolent suturelerle tesbit edildi. Aksi halde basit bağlamalar vena cava inferiordeki basınç artmaları karşısında kolayca sıyrılıyordu. Sağ hepatic inferior venler 5 mm üzerinde bir çapa sahipse, daha sonra anastomoz yapmak için mutlaka korundu. Sağ hepatic ven 14 Fr çapında bir nazogastrik tüb ile askıya alındı. Daha sonra karaciğer hilusunda disseksiyona devam edildi. Sağ hepatic arter, common hepatic duktusun sağ-alt tarafında ortaya kondu ve sol veya segment 4 arterinin çıkış yerine kadar serbestleştirildi. Sağ portal ven askıya alındı. Common hepatic duktus hiler plate'e kadar serbestleştirildi ve sağ sol duktus bifurkasyonu silüet şeklinde de olsa ortaya kondu ve bu kısımdaki karaciğer parankimi elektrokoterle işaretlendi. Sağ hepatic arter ve sağ portal ven bulldog klemple kapatılarak Cantle hattı ortaya kondu ve karaciğer parankimi elektrokoterle 1 cm derinliğinde kesildi. Bu koterize kesi hattı, duktal bifurkasyon üzerindeki işaretlenen kısım ile birleştirildi. Parankimal disseksiyon esnasında olguların % 75 inde Pringle manevrası kullanıldı. Pringle manevrası 3 kez 20'şer dakikalık periyotlarda uygulandı. Her periyot arasında 5 dakika vaskuler yapılar açık bırakıldı. Karaciğer parankim disseksiyonu "Cavitron Ultra-Sonik Aspiratör" (CUSA Excel, Integra, USA) ve bipolar koter yardımıyla gerçekleştirildi. Parankim disseksiyonu bittikten sonra hiler yapılar kesilmeden intraoperatif kolanjiyografi yapıldı. Daha sonra sağ hepatic duktus, sağ hepatic arter ve sağ portal ven kesildi donörde kalan kısımlar 6/0 veya 7/0 prolent devamlı suturelerle kapatıldı. En son sağ hepatic ven kesildi ve vena cava inferior üzerindeki orifis 5/0 prolentle devamlı bir şekilde kapatıldı. Sağ lob alınarak back-table'a transfer edildi. Vena portadan önce 4°C 2 litre laktatlı Ringer,

bunu takiben de 1 litre 4°C Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) solusyonuyla yıkandı.

Demografik veriler, intraoperatif değişkenler ve canlı donörlerin postoperatif komplikasyonlarını içeren klinik seyir incelendi.

Alıcılar

İkiyüz doksan dokuz alıcının karaciğer nakli öncesi hasta özellikleri araştırıldı. Hasta özellikleri başlangıç karaciğer hastalığını, MELD ve Child skorlarını, CVKN'nin durumunu (acil olmayan, kronik üzerine akut veya acil), donörün kendi alıcısıyla akrabalık derecesini içermektedir. Diğer araştırılan özellikler ise ABO-uyumsuzluğu, operasyon zamanı, intraoperatif kan kaybı, soğuk iskemi zamanı, sıcak iskemi zamanı, greft tipi, greft ağırlığı, greft / alıcı ağırlık oranı (GRWR, %), greft karaciğerdeki anatomik varyasyonlar, hepatosellüler karsinom (HCC) varlığı, postoperatif komplikasyonlar ve sağkalım sonuçlarından oluşmaktadır.

Alıcı hepatektomi tekniği

Genel anestezi altında laparotomi yapılmasını takiben otomatik ekartörler yerleştirildikten sonra karın içi eksplere edildi. Karın içerisinde, yetmezlikteki karaciğer bulguları dışında herhangi bir patolojiye rastlanmadı. İlk önce falsiform ligament ve triangüler ligamentler kesilerek karaciğer mobilize edildi. Sağ lob diafragmadan ayrılarak “bare area”ya ulaşıldı. Hilusta çalışırken önce duktus sistikus ve arteryaya sistika bulunup bağlanıp kesildi ve safra kesesi hiler yapılardan ayrıldı. Olguların yarısında safra kesesi ön duvarı, Ligasure yardımıyla rezeke edildi. Burada amaçlanan, hiler yapıların daha iyi ortaya konmasıydı. Koledok askıya alındı. Hepatik arterler bağlanıp kesildi. Portal ven ve dalları ortaya koyulup askıya alındı. Koledok karaciğer yakın olarak kesildi. Karaciğer sola doğru devrilerek retrohepatik vena kava ortaya koyuldu. Sağ surrenal, karaciğer ve vena kavadan ayrıldı. Kısa hepatic venler bağlanıp kesilerek karaciğer ve vena kava Piggy-back tekniği ile ayrıldı. Sağ ve sol hepatic venler dönüldü. Portal ven, sağ hepatic ven, middle-sol hepatic ven trunku ayrı ayrı vasküler klemplerle control edilip kesilerek total hepatektomi tamamlandı.

CVKN cerrahi tekniği başka bir yerde detaylı olarak anlatılmıştır (70). Biliyer rekonstrüksiyon ile ilgili olarak “duct-to-duct” anastomoz tercih edilmiştir.

Olguların çoğunda transanastomotik stent anastomoza distal koledoktan dışarı alındı. Son 40 olguda internal stenting tekniği uygulandı Son 50 olguda RHV ve RHIV'lerin etrafına açılmış safen ven sarılarak (collar, conta) IVC'ya anastomoz edildi. Çift portal venlerde rekonstrüksiyon için birçok teknik kullanıldı ancak en son Malatya yaklaşımında karar kılındı (yazım aşamasında) ve son 5 olguda bu teknik uygulandı.

İmmünosupresyon

Temel postoperatif immünosupresyon, düşük doz kortikosteroidler, mycophenolate mofetil ve takrolimustan oluşmaktaydı. Çocuk hastalar, akut fulminan yetmezlik nedeniyle karaciğer nakli yapılanlar, diabetikler ve HCV nedeniyle karaciğer nakli yapılanlarda tacrolimus yerine cyclosporine A tercih edildi. Basiliximab ile indüksiyon tedavisi kreatinin değeri normalin üzerinde olan veya ABO uyumsuz yapılan olgularda yapıldı. Kronik nefropatili hastalarda primer immünosupresif ajan olarak takrolimus yerine sirolimus, malign hastalarda (HCC) ise çoğunlukla, primer immünosupresif olarak takrolimus yerine sirolimus başlandı. Kan grubu uyumsuz karaciğer nakli yapılan hastalara ameliyat öncesi ve sonrasında anti-AB antikör titresini düşürmek için plazma değişimi yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for WINDOWS, version 13.0 istatistik yazılım programı kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile ölçülebilir veriler ortanca ile tanımlandı. Yaşam süresine ilişkin istatistiksel değerlendirmede yaşam analizi yöntemlerinden, yaşam tablosu yöntemi kullanılmıştır.

3.SONUÇLAR

Donörler

Bütün donörler bu tez yazılırken 1 haftadan 3 yıla değişen izlem süreleriyle sağ ve sağlıklıydı. Donörlerin özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Donörlere ilişkin demografik veriler

Veriler	Sayı	Ortalama değer ya da %
Yaş	50 < 23	% 7
	18 - 50 ≥ 282	% 93
Cinsiyet (K / E)	115 / 190	% 37.5 / % 62.5
Boy / Ağırlık	140 – 190 cm / 45 – 126 kg	167cm / 71kg
BMI	30 < 33	% 11
	30 ≥ 272	% 89
Akrabalık	Var: 297	% 97
	Yok: 8	% 2
Domino donör	2	% 0.6

(Açıklama: Bir hastaya dual karaciğer grefti nakledildiğinden toplam donör sayısı 305’tir)

Operatif ve postoperatif değişkenler Tablo 4’de özetlenmiştir. Donörlerin % 92’sinden sağ lob alınmıştır. Donör hepatektominin rezeksiyon hacmi, greft ağırlığı (g) / preoperatif BT volumetri ile hesaplanan total donör karaciğer hacmi (ml) x

olarak hesaplanmıştır. Ondört canlı donörde rezeksiyon hacmi total karaciğer hacminin %70'ini geçmiştir.

Tablo 4. Donörlere ilişkin intraoperatif veriler

Veriler	Sayı	Ortalama değer ya da %
Donör Hepatektomi		
Segment 2-3	13	% 4
Monosegment	1	% 0.3
Sol hepatektomi	12	% 4
Sağ hepatektomi	279	% 92
Sağ hepatektomi (MHV ile)	54	% 19
Operasyon süresi	360 dak < 214	% 70
	360 dak ≥ 90	% 30
Kan kaybı	500 cc < 6	% 2
	500 cc ≥ 298	% 98
Greft Ağırlığı	159 – 1300 gr	759 gr
	290 ≥ % 30	% 95
Kalan karaciğer oranı	14 < % 30	% 5
Hospitalizasyon	3 – 58 gün	16 gün

İzlem süresi ortalama 21 ay olup 1-36 ay arasında değişkenlik göstermektedir. Bütün canlı donörlerde komplikasyonlar takip edildi. Komplikasyon oranı % 27 idi (83 donör). Tablo 5'te postoperatif komplikasyonlar gösterilmektedir. Bu komplikasyonlar ise % 2 safra kaçağı, % 2 intraabdominal kanama, % 0.6 şilöz peritonit, % 0.3 falsiformopeksinin yapılmamasına bağlı hepatik venöz obstrüksiyon, % 11 yüzeysel cerrahi alan infeksiyonu, % 2 insizyonel herni ve % 8 akciğer komplikasyonları (atelektazi, pnömoni) idi.

Tablo 5. Canlı donörlerde görülen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Sayı	%
Yara komplikasyonları	33	% 11
Akciğer komplikasyonları	25	% 8
İntraabdominal kanama	7	% 2
İnsizyonel herni	7	% 2
Safra kaçağı - bilioma	8	% 2
Falsiformepeksi yapılmaması	1	% 0.3
Enfekte şilöz assit	2	% 0.6

Yirmiiki (% 7.2) hepatikojejunostomi veya safra yolunun T-tüp ile drenajı, hemostaz, intraabdominal drenaj, falsiformepeksi içeren reoperasyonlar gerekti (Tablo 6). İnsizyonel herni olgularında, herni onarımı hepatektomiden en az 6 ay sonra yapıldı. İnsizyonel herni olgularını çıkaracak olursak erken dönemde relaparotomi gerektiren donör oranı % 4.9'dur.

Tablo 6. Canlı donörlerdeki reoperasyon nedenleri

Nedenler	Sayı	%
Safralı peritonit	6	% 1.3
İntraabdominal kanama	7	% 1
İnsizyonel herni	7	% 2.3
Falsiformepeksiyapılmaması	1	% 0.3
Enfekte şilöz assit	1	% 0.3

Canlı donör hepatektomi sırasında, 7 donörde biliyer kateterler kullanıldı. Üç tanesi sistik kanaldan olmak üzere toplam 5 koledokal T-tüp yerleştirildi. İki oguda ise internal stent üzerinden common hepatik duktus kapatıldı.

Alıcılar

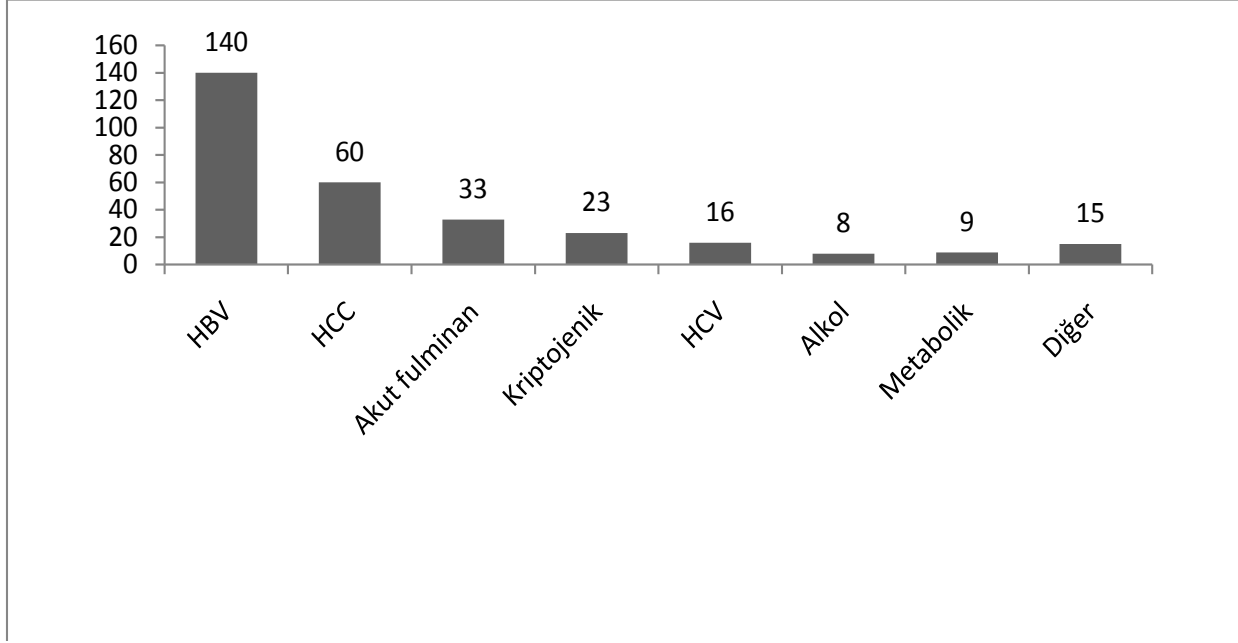
İkiyüzdoksandokuz hastanın demografik verileri Tablo 7'de özetlenmiştir. CVKN endikasyonları ise Şekil 1'de gösterilmiştir. Acute-on chronic karaciğer hastalığı kronik hepatitisin akut alevlenmesi veya sirotik hastanın akut bozulması

olarak tanımlandı. Bu grup hastada serum bilirubin seviyelerinin 5 mg/dL'nin, INR'nin 1.5'un üzerinde olması ve son 4 haftada klinik tabloya ascite ve/veya hepatik ensefalopati eklenmesi şartı arandı (71). Fulminan karaciğer yetmezliği için 33 hastada CVKN yapıldı (Şekil 2). Altmış hastada HCC mevcuttu. Bunların 31 tanesi Milan Kriterleri içinde iken kalan 29 tanesi Milan Kriterleri dışındaydı.

Tablo 7. Alıcı demografik veriler

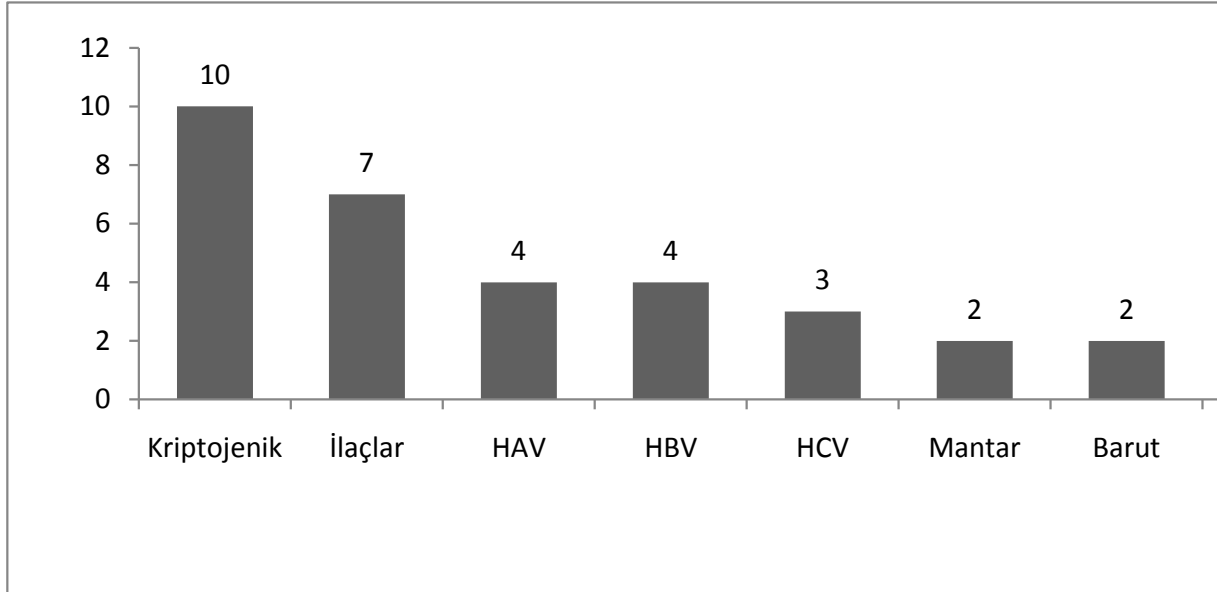
Veriler	Sayı	Ortalama değer ya da %
Yaş (yıl)	1 – 72	43
Cinsiyet (K / E)	87 / 212	% 29 / % 71
Boy / Ağırlık	50 – 198 cm / 6,8 – 112 kg	163 cm / 68.2 kg
MELD	6 – 66	21.5
Dirençli asit	93	% 31
BMI	30 < 38	% 13
	30 ≥ 261	% 87
HCC	60	% 20
	Milan kriteri içinde	31
	Milan kriteri dışında	29
Acute-on chronic liver disease	91	% 30
Akut fulminan kc yetm	33	% 11

Şekil 1. CVKN için endikasyonlar*



*Bazı hastalarda birden fazla endikasyon birliktelik göstermekteydi.

Şekil 2. Akut fulminan karaciğer yetmezliği nedenleri



Alıcılara ait operatif değişkenler Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Alıcı operatif verileri

Veriler	Sayı	Ortalama değer ya da %
Greft tipi		
Sağ hepatektomi	278	% 91.6
Sağ hepatektomi (MHV ile)	54	% 16.6
Sol hepatektomi	11	% 3,6
Segment 2-3	13	% 4.3
Monosegment	1	% 0,3
Dual greft	1	% 0,3
Greft ağırlığı	159 – 1300 gr	757 gr
GRWR	0.6 – 5.1	1.2
Biliyer rekonstrüksiyon		
Duct-to-duct	296	% 97.3
Hepatikojejunostomi	8	% 2.7
Safra yolları		
Multiple	115	% 40
Tek	190	% 60
Hepatik venler		
V5-V8	181	% 59.5
RHIV	72	% 24
Portal ven		
Çift PV	23	% 7.5
Arteriyel greft	31	% 10

Yirmialtı hastaya “small for size graft” (GRWR < % 0.8) takıldı. 224 hastaya MHV olmadan sağ lob grefti, ve 1 hastaya boyut uyumsuzluğu sorununu çözmek için dual greft takıldı. Ortalama GRWR % 1.2 idi (% 0.6 - % 5.1). Olguların %

40'ında birden fazla safra yoluna anastomoz yapılmak zorunda kalındı. Sağlob CVKN'nde sağ hepatik vene ilaveten 181 hastada segment 5 ve 8'i drene eden hepatik venler, 72 olguda ise RHIV mevcut olup bunlar uygun şekilde anastomoze edildi. Yirmiüç hastada birden fazla portal ven ağzı mevcuttu.

Alıcının ameliyat süresi, transfüzyon ihtiyacı, hastanede kalış süresi, soğuk iskemi zamanı Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Alıcıya ilişkin intraoperatif veriler

Veriler	Sayı	Ortalama değer ya da %
Operasyon süresi	360 dak < 285	% 94
	360 dak ≥19	% 6
Soğuk iskemi		60 dak.
Kan kaybı	500cc < 250	% 82
	500cc ≥ 54	% 18
Hospitalizasyon	10 – 129 gün	19 gün

Erken postoperatif dönemde alıcı komplikasyon oranı % 51'di (83 hastada - % 28 - 154 komplikasyon - % 51 -), (Tablo 10). Altmışbeş hastada 76 komplikasyon hayatı tehdit edici idi (% 22 ve % 25). En sık karşılaşılan komplikasyon enfeksiyonlardı: 32 hastada akciğer enfeksiyonu gelişti. Beş hasta erken dönemde agresif enfeksiyon tablosuyla kaybedildi. Bu hastalarda operasyonda teknik bir sorun yaşanmamıştı. Transplantasyon sonrası hastanede yatışları sırasında, 21 hasta biliyer peritonit, 14 hasta kanama ve 3 hasta intestinal perforasyon nedeniyle eksplore edildi. Biliyer peritonit vakalarında peritoneal irrigasyon ve ilk operasyonda konan biliyer tüp üzerinden yapılan test ile kaçak olan kısımlar tespit edilerek onarıldı.

Tablo 10. Alıcılarda görülen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Sayı	%
Biliyer peritonit	21	% 7
Biliyer striktür (geç)*	57	% 19
Akciğer komplikasyonları	32	% 11
Yara enfeksiyonu	49	% 16
Diğer septik komplikasyonlar	7	% 2
İntraabdominal kanama	14	% 5
GIS kanama	6	% 2
Akut rejeksiyon*	103	% 34
Kronik rejeksiyon*	7	% 2
İskemik tipte bilier lezyonlar*	4	% 1
Hepatik arter trombozu	25	% 8
GVHD*	1	% 0.3
İntestinal perforasyon	3	% 1

(*: Geç komplikasyonlar)

Uzun dönemde biliyer striktürlü 57 olgu mevcuttu. 5 olguda kronik safra fistülü vardı. 13 hastaya hepatikojejunostomi yapıldı. 20 sine ki bazıları muhtelif defalar olmak üzere endoskopik olarak stent takıldı. 24 hasta ise perkutan bilier kateter ile tedavi edildi. Kronik rejeksiyon 7 olguda ve akut rejeksiyon atağı 103 hastada görüldü.

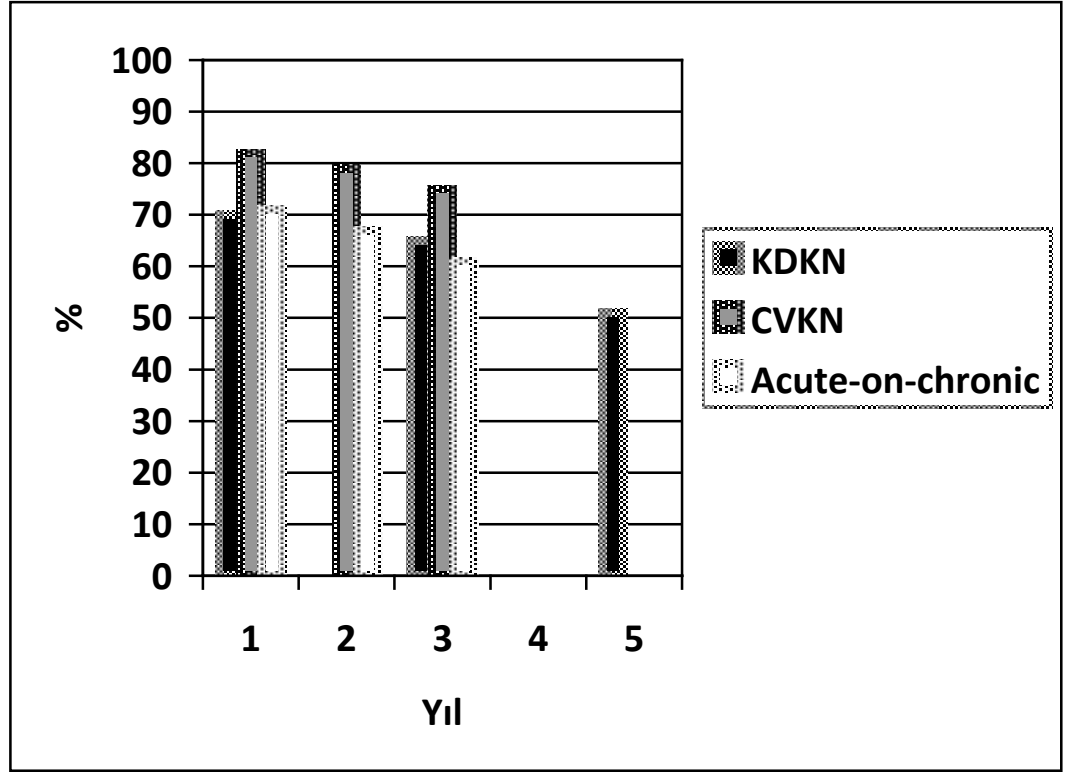
Hepatik arter anastomozu 3.5 büyütme loop gözlük veya mikroskop ile yapıldı. 20 olguda devamlılığı sağlamak üzere safen ven kullanıldı. Çünkü alıcı hepatik arter uç dallarında disseksiyon vardı. Hepatik arter trombozu 25 olguda görüldü (% 8). Safen ven kullanılan 25 olgunun 9'unda (% 36) hepatik arter trombozu görüldü. Mikroskop ile hepatik arter anastomoz yapılan 93 olgunun 2'sinde (% 2.1), loop gözlük ile anastomoz yapılan 182 olgunun ise 14'ünde (%

7.6) hepatik arter trombozu görüldü. Son yapılan 50 LDLT olgusunun 40'ında mikroskop kullanıldı ve 1 hepatik arter trombozu görüldü.

Biliyer rekonstrüksiyonda “duct-to-duct” anastomoz tercih edildi. İlk olguların 24'ünde biliyer kateter kullanılmadı. Son 50 olguda biliyer kateterler dışarıya çıkarılmadı. Çünkü daha önce dışarı çıkarılan biliyer kateter olgularının 15'inde biliyer kateteri dışarı çıkarmak için alıcının kendi koledogunda açılan yerden safra kaçağı olduğu gözlemlendi. Ayrıca 2 olguda biliyer kateteri dışarı çıkardığımız yerde koledoga atılan tespit sütürlerinin biliyer obstrüksiyonuna sebebiyet verdiğini gözlemledik. Bu nedenle 2 ucu da açık internal kateter, bir ucu intrahepatik safra yollarında diğer ucu tercihen duodenum içinde olacak şekilde transanastomotik olarak yerleştirildi. Duodenuma geçirilemeyen kateterler koledok içinde bırakıldı. Biliyer kateterlerin çapı 1 olguda 8 Fr diğer olgularda ise muhtemelen yarı yarıya olacak şekilde 5 veya 6 Fr'idi.

Ortalama takip 19 aydı. Merkezimizde, KDKN yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 73.2 ay, CVKN yapılanlarda ise ortalama yaşam süresi 30 ay olarak saptanmıştır. KDKN yapılan hastalarda bir yıllık sağkalım oranı % 70, üç yıllık sağkalım oranı % 65 ve beş yıllık ise sağkalım oranı % 51 olarak saptanırken, CVKN yapılan hastalarda ise bir, iki ve üç yıllık sağkalım oranları % 82, % 79 ve % 75 olarak saptanmıştır. CVKN yapılan hastaların hastane mortalitesi % 16'dır. Acute-on-chronic karaciğer yetmezliği olan 47 hastada 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranı sırasıyla % 71, % 67 ve % 61 idi (Şekil 1). İzlem süresi sonunda 15 vasküler komplikasyonlara, 39 septik komplikasyonlara, 9 karaciğer disfonksiyonuna, 6 kronik rejeksiyona bağlı ve 5 komplikasyon olmadan diğer nedenlerden toplam 74 (% 25) alıcı mortalitesi oldu.

Şekil 3. Sağkalım oranları



4.TARTIŞMA

Türkiye’de CVKN, kadaverik donör karaciğerindeki kıstıtlılık nedeniyle son 10 yılda giderek artan popülarite kazanmıştır (72-74). Merkezimizde Mart 2002’den Nisan 2010’a kadar 380 karaciğer nakli yapılmıştır. Bunların 304’ünü son 3 yılda yapılan canlı vericili karaciğer nakilleri oluşturuyordu. Olgu deneyimindeki birikim arttıkça, CVKN’nin tüm klinik ve cerrahi yönlerine yaklaşımda daha yeterli hale geldik. Bu durum da hasta seçimi kriterlerinin genişlemesine ve daha ağır hastaların CVKN için aday hale gelmesine yol açtı. Bir yıllık sağkalım oranlarımız (% 82), CVKN’nin KDKN’den daha sık yapıldığı merkezlerden bildirilenlerden (75-78) daha yüksek görünmektedir. Ancak, hastane mortalitesi büyük oranda CVKN endikasyonuna ve alıcıların preoperative genel durumlarına bağlıdır. Örneğin yoğun bakım ünitesine bağlı ve yüksek MELD skoruna sahip hastalar gibi genel durumu oldukça düşük hastaları kabul ettik. Hastaların ameliyat öncesi ortalama 21.5 olan MELD skorları diğer yüksek hacimli merkezlerden (79-81) bildirilenlerden daha yüksekti.

Karaciğer transplant hastalarında en önemli komplikasyonlardan biri enfeksiyonlardır. CVKN’nin peroperatif dönemindeki yüksek enfeksiyon insidansı, önemli bir sorundur. İmmünsüpresif ilaçlar ve cerrahi tekniklere rağmen enfeksiyonlar, karaciğer nakli hastalarının yarısından fazlasında görülmektedir. Merkezimizde de sepsis, pnömoni ve safra peritonitini içeren enfeksiyonlar, kanamayla beraber ölümlerin en büyük sorumlusudur. Klinik olarak alıcılarda, kötü preoperatif nutrisyonel durum, uzamış cerrahi süreyle beraber major cerrahi işlem ve postoperative immünsupressif tedavi gibi değişik faktörler nedeniyle artmış bir enfeksiyon riski söz konusudur. Hastalarda enfeksiyonların önlenmesi ve buna

yönelik uygulamalar önemli hedefler arasındadır (82). Bu hastalarda infeksiyonun klinik belirtileri ve laboratuvar bulguları her zaman tanıya yardımcı olamamaktadır. İnfeksiyonların erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Karaciğer transplant hastalarındaki infeksiyon riski, immünsüpresyonun derecesi ve epidemiyolojik maruziyetle ilişkilidir (83). Hastaların immünsüpresyon seviyesi, altta yatan hastalıklar, diyabet ve malnütrisyon gibi metabolik durumlar, immünsüpresif ilaçlar, immünomodülatuar etkisi olan virüs infeksiyonları, devitalize dokuların bulunması, yabancı cisimler veya cerrahi işleme bağlı sıvı birikimlerine bağlı olarak değişebilmektedir (82). Transplantasyon sonrası immünsüpresyonun derece ve süresine bağlı olarak hastalarda görülen infeksiyonlar, 0-1 ay arası, 2-6 ay arası ve 6 aydan sonra görülenler olarak üç farklı dönemde incelenebilmektedir (83). İlk dönemde görülen infeksiyonlar genellikle diğer operasyonlardan sonra görülen infeksiyonlar gibi, genellikle nozokomiyal infeksiyonlardır. Hastanede ve yoğun bakımda kalış süresine göre diğer operasyonlardan sonra görülenlere benzer infeksiyon etkenleri sorumludur. Genellikle bakteriler ve mantarlar etken olarak belirenmektedir. İkinci dönemde ise, çoğunlukla fırsatçı patojenler etkindir. Örneğin sitomegalovirüs ve *Pneumocystis jirovecii* infeksiyonları görülmektedir. Üçüncü dönemde görülen infeksiyonlar, organ fonksiyonu ve immünsüpresyon ilaçlarının dozuna bağlı olarak değişebilmektedir (82).

Bizim merkezimiz gibi tersiyer bir merkezde sıfır hastane mortalitesine ulaşmak hala zordur. Hastanemizde CVKN yapılan hastaların yaklaşık beşte biri diğer merkezler tarafından yaş, greft boyutu, mismatch, ABO uyumsuzluğu ve ağır karaciğer disfonksiyonu gibi değişik nedenlerle reddedilen hastalardan oluşmaktaydı. Ancak bu tarz zorlukların bir infeksiyon hastalıkları uzmanı ve radyoloji uzmanını da içeren geniş bir uzman yelpazesinin yardımıyla aşılmasının yüksek hacimli bir merkezin görevi olduğuna inandık ve bu da CVKN'de mutlaka yeni gelişmelere yol açacaktır.

Transplantasyon sonrası seyirin altta yatan hastalığın ağırlığı ile yakından ilgili olduğu kabul edilmektedir (84). Çalışmamızda, transplantasyon öncesi altta yatan hastalığı ağır olan alıcılarda, başka bir deyişle acute-on-chronic karaciğer yetmezliği olan hastalarda yüksek mortalite ve komplikasyon oranları gözlenmiştir (% 82 vs % 71).

Alıcının metabolik ihtiyacını karşılayacak yeterli grefti garanti altına almak için, $GRWR \geq \% 0.8$ oranını (85) güvenlik sınırı olarak belirledik. Fan ve arkadaşları (86) RLV'nin $\% 30$ 'un üzerinde olması şartıyla, sağ lobun MHV ile birlikte kullanıldığı CVKN'nin güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bizim pratiğimizde de MHV'ni kullanmayı yeğledik ancak buna yönelik tarafımızdan tanımlanan kriterlerin yerine getirilmesi gerekiyordu. Kriterlerimiz şunlardan ibaretti:

- a. Donördeki remnant karaciğer volümünün $\% 35$ 'in üzerinde olması
- b. Donör yaşının 40'in altında olması
- c. Donör karaciğer yağ oranı $\% 5$ 'in altında olması
- d. Sol superior medial veninin (segment 4b veni) mevcudiyeti
- e. Greftin recipient ağırlığına oranının $\% 1$ 'in altında olması

Biliyer komplikasyonlar, CVKN'nin aşıl topuğu olarak değerlendirilir. Yakın zamandaki yayınlarda, safra kaçağı oranları $\% 7.3$ ile $\% 13.5$, safra yolu darlığı oranları ise $\% 6.8$ ile $\% 24.3$ arasında bildirilmiştir (87-89). Bizim çalışmamızdaki biliyer peritonit ve biliyer striktür oranları kabul edilecek sınırlardadır. Serimizde son 50 olguda duct-to-duct anastomozu internal stentleme ile mükemmel sonuçlara ulaştık. Öyle ki, biliyer kaçak ve peritonit veya bilioma sadece 2 olguda görüldü. Ki bunlardan birinde sadece kesik parankimal yüzeyden safra kaçağı söz konusuydu. Önceleri kullandığımız biliyer transanastomotik dren, anastomozun aşağı kısmındaki koledokta yeni oluşturulan açıklıktan dışarı çıkarılıyor ve bu kısımdan kaçaklar oluyordu.

Deneyimize göre donör hepatektomi sırasında rutin olarak intraoperatif kolanjiyografi yapılmalıdır. "Duct-to-duct" anastomozu uygun tek bir safra yolu ağzı elde etmek için duktal bifurkasyon dikkatle disseke edilmelidir. Monoflamant sütürler dışarıda kalacak şekilde tek tek atılan sütürlerle anastomoz tercih edildi. Greftte 2 veya 3 duktus mevcutsa, biz recipient hepatektomilerde duktal yapıları, hiler bölgede intrahepatik olarak kestiğimizden multiple duktal açıklık elde edebildik. Bu nedenle greftte 2 duktus mevcutsa 2, 3 duktus mevcutsa 3 ayrı duct-to-duct anastomoz internal stentleme ile gerçekleştirildi. İnternal stentler tercihen Oddi'den duodenuma gönderildi.

Canlı donörler için risk oldukça azdır. Şimdiye kadar rapor edilen donör ex olgularına göre donör mortalite oranı $\% 0.5$ 'in altındadır (90). Donör hepatektomi

şekilleri karşılaştırıldığında, sağ lob donörlerinin büyük bir kısmında (% 28) komplikasyon olarak hiperbilirubinemi ve intraabdominal sıvı kolleksiyonu geliştiği görülmüştür. Bu komplikasyonların çoğunun geçici olduğu göz önünde tutulduğunda, erişkin hastalar için sağ lob karaciğer nakli bütün dünyada kabul edilmiştir. Sistematik bir derlemede, donör morbiditesi % 0 ile % 100 arasında (ortalama % 16.1) bildirilmiştir. Biliyer (safra kaçağı ve biliyer striktür) ve enfektif komplikasyonlar oranı sırasıyla % 6.2 ve % 5.8'idi (65). Donörlerimizde toplam komplikasyon oranı % 27'dir.

5.SONUÇ

Kadaverik greftlerin kısıtlı olduğu Türkiye’de, tek bir merkezde yılda 150’den fazla karaciğer nakli yapmak olduça güçtür. CVKN, sıklıkla, küçük greft hacmi, kısa ve küçük vasküler pedikül veya zor biliyer rekonstrüksiyon gibi nedenlerle idealin altındaki şartlarda yapılmaktadır. Hem alıcı da, hem de donörde güvenlik sınırı oldukça dardır. Prosedürün her aşaması titizlikle planlanmalı ve yapılmalı ve her hastaya özel olarak uygun hale getirilmelidir.

Sonuç olarak, CVKN, donörler için güvenli bir işlemdir ve son dönem karaciğer hastalığı bulunan hastalar için etkili bir tedavidir. Serimizde, bütün donörler ameliyat öncesi günlük aktivitelerine döndüler ve alıcılar için tatminkar sonuçlar elde edildi. CVKN bu hastalara bir hayat fırsatı sunmuştur. Cerrahi ve klinik izlemde deneyim arttıkça, daha iyi CVKN sonuçlarının beklenebileceğine inanıyoruz.

Bu çalışmadaki 299 alıcının % 16’sı CVKN sonrası aynı hastane yatışında kaybedildi. Hastane mortalitesinin en sık nedeni sepsis, pnömoni ve safra peritonitini içeren infeksiyöz nedenler, hepatic arter trombozisi gibi vasküler komplikasyonlar ve intraabdominal kanamaydı.

6.ÖZET

Amaç: Nisan 2007-Nisan 2010 yılları arasında merkezimizde 299 hastaya 304 canlı vericili karaciğer nakli yapıldı. Çalışmamızda bu 304 CVKN olgusunun donör ve alıcı morbidite ve mortaliteleri değerlendirildi.

Hastalar ve yöntem: CVKN programımızın başladığı 25 Nisan 2007'den, bu tezin yazıldığı Nisan 2010 tarihine kadar 299 hastaya ardışık 304 CVKN yapıldı. Bu 304 CVKN olgusunun donör ve alıcıları çalışmayı oluşturdu. İkiyüz doksan dokuz hastanın 5'ine çeşitli nedenlere bağlı greft yetmezliği nedeniyle ikinci bir CVKN yapıldı. Hastane mortalitesi, CVKN'den sonra geçen gün sayısından bağımsız CVKN için aynı hastane yatışında gerçekleşen ölüm olarak tarif edildi.

Bulgular: Bütün donörler bu tez yazılırken 1 haftadan 3 yıla değişen izlem süreleriyle sağ ve sağlıklıydı. Komplikasyon oranı % 27 idi (83 donör). Bu komplikasyonlar ise % 2 safra kaçağı, % 2 intraabdominal kanama, % 0.6 şilöz peritonit, % 0.3 falsiformopeksinin yapılmamasına bağlı hepatik venöz obstrüksiyon, % 11 yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu, % 2 insizyonel herni ve % 8 akciğer komplikasyonları (atelektazi, pnömoni) idi. Erken postoperatif dönemde alıcı komplikasyon oranı % 51'di. En sık karşılaşılan komplikasyon enfeksiyondu: 32 hastada akciğer enfeksiyonu gelişti. Beş hasta erken dönemde agresif enfeksiyon tablosuyla kaybedildi. Uzun dönemde biliyer striktürlü 57 olgu mevcuttu. 5 olguda kronik safra fistülü vardı. 13 hastaya hepatikojejunostomi yapıldı. 20'sine endoskopik olarak stent takıldı. 24 hasta ise perkutan bilier kateter ile tedavi edildi. Kronik rejeksiyon 7 olguda ve akut rejeksiyon atağı 103 hastada görüldü. Hepatik arter trombozu 25 olguda görüldü (% 8). Ortalama takip 19 aydı. KDKN yapılan hastalarda bir yıllık sağkalım oranı % 70, üç yıllık sağkalım oranı % 65 ve beş yıllık ise sağkalım oranı % 51 olarak saptanırken, CVKN yapılan hastalarda ise bir, iki ve üç yıllık sağkalım oranları % 82, % 79 ve % 75 olarak saptanmıştır . CVKN yapılan hastaların hastane mortalitesi % 16'dır. Acute-on-chronic karaciğer yetmezliği olan 47 hastada 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranı sırasıyla % 71, % 67 ve % 61 idi. İzlem süresi sonunda 15 vasküler komplikasyonlara, 39 septik komplikasyonlara, 9

karaciğer disfonksiyonuna, 6 kronik rejeksiyona bağlı ve 5 komplikasyon olmadan diğer nedenlerden toplam 74 (% 25) alıcı mortalitesi oldu.

Sonuç: Kadaverik greftlerin kısıtlı olduğu Türkiye’de, tek bir merkezde yılda 150’den fazla karaciğer nakli yapmak olduça güçtür. CVKN, donörler için güvenli bir işlemdir ve son dönem karaciğer hastalığı bulunan hastalar için etkili bir tedavidir. Serimizde, bütün donörler ameliyat öncesi günlük aktivitelerine döndüler ve alıcılar için tatminkar sonuçlar elde edildi. CVKN bu hastalara bir hayat fırsatı sunmuştur. Cerrahi ve klinik izlemde deneyim arttıkça, daha iyi CVKN sonuçlarının beklenebileceğine inanıyoruz.

7.ABSTRACT

Aim: Between April 2007 and April 2010, we performed 304 LDLTs for 299 patients. In the present study, these 304 consecutive initial LDLTs were evaluated to determine both donor and recipient outcomes.

Patients and method: 304 consecutive LDLTs are performed in 299 patients between beginning of our LDLT programme in April 25th, 2007 and documentation of this study in April 2010. The recipients and donors of these 304 LDLT cases were included in this study. Re-LDLTs were performed in 5 of 299 patients because of graft failure due to various causes. In-hospital mortality was defined as any death within same hospital admission for LDLT, regardless of the number of day after LDLT. The causes of death were evaluated.

Results: All donors were alive and well at end of the writing this paper, with follow-up ranging 1 week to 3 years. Overall complication rate was 27 % (83 donors). These complications included bile leakage in 2%, intraabdominal bleeding in 2%, chylous peritonitis in 0.6 %, hepatic venous obstruction due to not performing falsiformepexia in 0.3 %, wound infection in 11 %, incisional hernia in 2% and pulmoner complications (atelectasia, pnonomia) in 8%. The recipient complication rate was 51% in early postoperative period. The most frequent complication was infections: 32 recipients developed pulmoner infection. 5 patients died due to aggressive infections. In the long term there were 57 biliary stricture cases. 5 patients had chronic bile fistula. Hepaticojejunostomies were performed in 13 patients. Endoscopic stents were placed in 20 cases. 24 patients were managed by percutaneous biliary catheter. 7 patients developed chronic and 103 patients developed acute rejection attacks. Hepatic artery thrombosis was seen totally in 25 cases (8%). The mean follow-up was 19 months. One, three and five year survival rates of patients to whom CDLT is performed are 82%, 79% and 75% respectively. In hospital mortality rates of LDLT patients are 16%. One, three and five year survival rates of patients with acute-on-chronic liver failure are 71%, 67% and 61% respectively. There were a total of 74 (25%) recipient mortalities due to 15 vascular

complications, 39 septic complications, 9 liver dysfunctions, 6 chronic rejections and 5 without any complications but because of different causes.

Conclusion: More than 150 liver transplantation per year in a single center is a challenge in Turkey, where there is a shortage of cadaveric grafts. LDLT is a safe procedure for the donors and an effective therapy for the patients with end-stage liver diseases. In our series, all donors returned to their preoperative daily activities and satisfactory outcomes for the recipients were achieved. LDLT offered these patients an opportunity of life. We believe that with accumulation of experience in surgery and clinical management better outcomes of LDLT can be expected.

8.KAYNAKLAR

1. Starzl TE, Murase N, Marcos A, Fung JJ. History of liver and multivisceral transplantation. In Busuttil RW, Klintmalm GK, (ed): Transplantation of the Liver. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 3-22.
2. Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. Transplant Bull, 1955; 2: 54-55.
3. Starzl TE, Kaupp HA Jr, Brock DR, et al. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. Surg Gynecol Obstet, 1960; 111: 733-743.
4. Moore FD, Wheeler HB, Demissianos HV, et al. Experimental whole organ transplantation of the liver and of the spleen. Ann Surg, 1960; 152: 374-387.
5. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. Surg Gynecol Obstet, 1963; 117: 385-395.
6. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet, 1963; 117: 659-676.
7. Marchioro TL, Porter KA, Dickinson TC, et al. Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation. Surg Gynecol Obstet, 1965; 121: 17-31.
8. Starzl TE. Orthotopic heterotransplantation. In Starzl TE, (ed): Experience in Hepatic Transplantation. Philadelphia, WB Saunders, 1969, pp 408-421.
9. DuBois RS, Giles G, Rodgerson DO, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease. Lancet, 1971; 1: 505-508.

10. Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG, et al. The origin, hormonal nature, and action of hepatotropic substances in portal venous blood. *Surg Gynecol Obstet*, 1973; 137: 179-199.
11. Starzl TE, Halgrimson CG, Koep LJ, et al. Vascular homografts from cadaveric organ donors. *Surg Gynecol Obstet*, 1979; 149: 737.
12. Calne RY, Rolles K, White DJ, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 1979; 2: 1033-1036.
13. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*, 1984; 95: 367-370.
14. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet*, 1988; 1: 617-619.
15. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*, 1989; 210: 649-652.
16. Starzl TE, Todo S, Fung JJ, et al. FK 506 for human liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*, 1989; 2: 1000-1004.
17. Todo S, Fung JJ, Starzl TE, et al. Liver, kidney, and thoracic organ transplantation under FK 506. *Ann Surg*, 1990; 212: 295-305.
18. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al. Transplantation einer spenderleber auf Zwis Empfänger (Split liver transplantation) Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebesegment transplantation. *Langenbecks Arch Surg*, 1989; 373: 127-130.
19. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*, 1989; 2: 497
20. Yamaoka Y, Washida M, Honda K, et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation*, 1994; 57: 1127-1130.
21. Goodrich EO Jr, Welch HF, Nelson JA, et al. Homotransplantation of the canine liver. *Surgery*, 1956; 39: 244-251.
22. Moore FD, Birtch AG, Danger F, et al. Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation. *NY Ann Acad Sci*, 1964; 12: 729-738.

23. Demirleau, Noureddine, Vignes, et al. Tentative d'homogreffe hepatic (Attempted hepatic homograft). *Mem Acad Chir (Paris)*, 1964; 90:177.
24. Starzl TE, Porter KA, Francavilla A. The Eck fistula in animals and humans. *Curr Probl Surg*, 1983; 20: 687-752.
25. Yilmaz S, Kirimlioglu V, Katz D, et al. An attempt to decrease ammonia levels after portocaval anastomosis in dogs. Hepatic periarterial neurectomy. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1943-1952.
26. Francavilla A, Hagiya M, Porter KA, et al. Augmenter of liver regeneration (ALR): Its place in the universe of hepatic growth factors. *Hepatology*, 1994; 20:747-757.
27. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. 1. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J*, 1968; 4: 535-540.
28. Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, et al. Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: The basis of graft acceptance. *Hepatology*, 1993; 17(6): 1127-1152.
29. Ramos HC, Reyes J, Abu-Elmagd K, et al. Weaning immunosuppression in long-term liver transplant recipients. *Transplantation*, 1995; 59: 212-217.
30. Mazariegos GV, Reyes J, Marino I, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*, 1997; 63: 243-249.
31. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Bladerson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990; 332: 1505-1507.
32. Broelsh CE, Whingtinton PF, Lantos JD, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, Piper J, Whittington SH, Lichtor JL. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg* 1991; 214: 428-437.
33. Nagasue N, Kohno H, Matsuo S, Yamanoi A, Uchida M, Takemoto Y, Nakamura T. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplant Proc* 1992; 24: 1958-1959.
34. Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K, Kumada K, Yamaoka Y, Kobayashi N, Inamoto T, Shimahara Y, Mori K, Honda K, Kamiyama Y, Kim HJ,

- Morimoto T, Tanaka A. An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives. Initial clinical experiences in 20 pediatric liver transplantations from living relatives as donors. *Ann Surg* 1992; 216: 547-553.
35. Mori K, Nagata I, Yamagata S, Sasaki H, Nishizawa F, Takada Y, Moriyasu F, Tanaka K, Yamaoka Y, Kumada K, et al. The introduction of microvascular surgery to hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation-its surgical advantages compared with conventional procedures. *Transplantation* 1992; 54: 263-268.
36. Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1508 cases in five Asian centers. *Transplantation* 2003; 75 (3 Suppl): S12-S15.
37. Yamaoka Y, Washida M, Honda T, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y, Okomato S, Ueda M, Hayashi M, Tanaka A, et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 1994; 57: 1127-1130.
38. Bonatti H, Muiesan P, Connelly S, Baker A, Milieli-Vergani G, Gibbs P, Heaton N, Rela M. Hepatic transplantation in children under 3 months of age: a single center's experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 486-488.
39. Ogawa K, Kasahara M, Sakamoto S, Ito T, Taira K, Oike F, Ueda M, Egawa H, Takada Y. Living donor liver transplantation with reduced monosegments for neonates and small infants. *Transplantation* 2007; 83: 1337-1340.
40. Boillot O, Dawahra M, Porcheron J, Houssin D, Boucaud C, Gille D, Kopp C, Bodnar D, Sann L, Paliard P, Stamm D, Lachaux A, Voiglio E, Cloix P, Mion F. Pediatric liver transplantation and related live donor. Technical and ethical considerations (in French). *Ann Chir* 1993; 47: 577-585.
41. Haberal M, Buyukpamukcu N, Telatar H, Bildin N, Arslan G, Simsek H, Ekici E, Karamehmetoglu M, Segmental living liver transplantation in children and adults. *Transplant Proc* 1992; 24: 2687-2689.

42. Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S , Asakura H. Living related-donor liver transplantation from adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 275-276.
43. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Lo RJW, Lau GKK, Wei W, Li HHC, Ng IOL, Wong J. Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Transplantation* 1997; 63: 1524-1528.
44. Fan ST, Lo CM, Liu CL. Transplantation of right hepatic lobe. *N Engl J Med* 2002; 347: 615-618.
45. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wei W, Yong BH, Lai CL, Wong J. Live-donor liver transplantation for acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Transplantation* 2003; 76: 1174-1179.
46. Liu CL, Lam B, Lo CM, Fan ST. Impact of right-lobe live donor liver transplantation on patients waiting for liver transplantation. *Liver Transplant* 2003; 9: 863-869.
47. Testa G, Malago M, Valentin-Gamazo C, Lindell G, Broelsch CE. Biliary anastomosis in living related liver transplantation using the right liver lobe: techniques and complications. *Liver Transplant* 2000; 6: 710-714.
48. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, Everson GT, Shrestha R, Trouillot TE, Mandell MS, Steinberg TG, Kam I. Adult living donor liver transplantation using right hepatic lobe. *Transplantation* 1998; 66: 1313-1316.
49. Kasahara M, Takada Y, Fujimoto Y, Ogura Y, Ogawa K, Uryuhara K, Yonekawa Y, Ueada M, Egawa H, Tanaka K. Impact of right lobe with middle hepatic vein graft in living-donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1339-1346.
50. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Hwang GS, Kim HM, Ahn CS, Moon DB, Hwang GS, Kim KM, Ha TY, Kim DS, Jung JP, Song GW. Lesson learned from 1000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006; 12: 920-927.

51. Sugawara Y, Makuuchii M, Takayama T, Mizuta K, Kawarasaki H, Imamura H, Hashizume K. Liver transplantation using a right lateral sector graft from a living donor to her granddaughter. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 261-263.
52. Lee SG, Hwang S, Park KM, Kim KH, Ahn CS, Lee YJ, Cheon JY, Joo SH, Moon DB, Joo CW, Min PC, Koh KS, Han SH, Choi KT, Hwang KS. Seventeen adult-to-adult living donor liver transplantations using daul grafts. *Transplant Proc* 2001; 33: 3461-3463.
53. Lee SG, Park KM, Hwang S, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS, Shoi DL, Joo SH, Jeon JY, Shu CW, Moon DB, Min PC, Koh KS, Han SH, Park SH, Choi GT, Hwang KS, Lee EJ, Chung YH, Lee YS, Lee HJ, Kim MH, Lee SK, Suh DJ, Kim JJ, Sung KB. Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center, Korea. *Asian J Surg* 2002; 25: 277-284.
54. Cherqui D, Soubrane O, Husson E, Barshasz E, Vignaux O, Ghimouz M, Branchereau E, Chardot C, Gauthier F, Fagniez PL, Houssin D. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. *Lancet* 2002; 359: 392-396.
55. Koffron AJ, Kung R, Baker T, Fryer J, Clark L, Abecassis M. Laparoscopic-assisted right lobe donor hepatectomy. *Am J Transplant* 2006; 6: 2522-2525.
56. Kurosaki I, Yamamoto S, Kitami C, Yokoyama N, Nakatsuka H, Kobayashi T, Watanabe T, Oya H, Sato Y, Hatakeyama K. Video-assisted living donor hemihepatectomy through a 12-cm incision for adult-to-adult liver transplantation. *Surgery* 2006; 139: 695-703.
57. Organ Procurement and Transplantation Network. Waiting list candidates; Liver. Available at: www.optn.org. Accessed: March 25, 2010.
58. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y, Kiyosawa K, Ichida T. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet*. 1994;343:1233-4.

59. Sugawara Y, Makuuchi M. Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. *Liver Transpl.* 2004;10:715-20.
60. Tanaka K, Yamada T. Living donor liver transplantation in Japan and Kyoto University: what can we learn? *J Hepatol.* 2005;42:25-8.
61. Makuuchi M, Kawasaki S, Noguchi T, Hashikura Y, Matsunami H, Hayashi K, Harada H, Kakazu T, Takayama T, Kawarasaki H. Donor hepatectomy for living related partial liver transplantation. *Surgery.* 1993;113:395-402.
62. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, Sawada H, Shirahase I, Kim HJ, Yamaoka Y, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg.* 1993;217:82-91.
63. Chan SC, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Toward current standards of donor right hepatectomy for adult-to-adult live donor liver transplantation through the experience of 200 cases. *Ann Surg.* 2007;245:110-7.
64. Kaido T, Egawa H, Tsuji H, Ashihara E, Maekawa T, Uemoto S. In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transpl.* 2009;15:1420-5.
65. Middleton PF, Duffield M, Lynch SV, Padbury RT, House T, Stanton P, Verran D, Maddern G. Living donor liver transplantation--adult donor outcomes: a systematic review. *Liver Transpl.* 2006;12:24-30.
66. T.C. Sağlık Bakanlığı Verileri, 2009.
67. Karakayali H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. *Transplant Proc.* 2005;37:2905-8.
68. Fan ST. Donor evaluation. In Fan ST, (ed): *Living Donor Liver Transplantation.* China, Hong Kong, Takungpao Publishing Co., Ltd, 2007, pp 7-26.

69. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg.* 2001;193:109-11.
70. Fan ST. Right liver graft (including middle hepatic vein). In Fan ST, (ed): *Living Donor Liver Transplantation.* China, Hong Kong, Takungpao Publishing Co., Ltd, 2007, pp 53-74.
71. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepato Int.* 2009;3:269-82.
72. Haberal M, Tokyay R, Telatar H, et al. Living related and cadaver donor liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24 (5): 1967-1969.
73. Zeytunlu M, Icoz G, Kiliç M, Yuzer Y, Tokat Y. Optimal venous drainage for right lobe living donor liver grafts. *Transplant Proc.* 2002;34:3327-30.
74. Tokat Y, Yuzer Y, Karasu Z, Alper M, Killi R, Zeytunlu M, Yilmaz F. New frontiers: adult to adult living donor liver transplantation, single center experience from Turkey. *Transplant Proc.* 2001;33:3458-60.
75. Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Song KW, Chung DH. Toward 300 liver transplants a year. *Surg Today.* 2009;39:367-73.
76. Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation: present status and recent advances. *Br Med Bull.* 2006;75-76:15-28. Print 2005
77. Liu CL, Fan ST. Adult-to-adult live-donor liver transplantation: the current status. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:110-6.
78. Fan ST. Live donor liver transplantation in adults. *Transplantation.* 2006;82:723-32.
79. Yoshida R, Iwamoto T, Yagi T, Sato D, Umeda Y, Mizuno K, Shinoura S, Matsukawa H, Matsuda H, Sadamori H, Tanaka N. Preoperative assessment of the risk factors that help to predict the prognosis after living donor liver transplantation. *World J Surg.* 2008;32:2419-24.

80. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Impact of live donor age (≥ 50) on liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39:3189-93.
81. Lee SG, Park KM, Hwang S, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center, Korea. *Asian J Surg.* 2002;25:277-84.
82. Alexander BD, Hanson K. Infections in the Transplant Recipient. In: Killenberg PG, Clavien PA (eds). *Medical Care of the Liver Transplant Patient*. 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd. Massachusetts. 2006: 439-459.
83. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338 (24): 1741–1751.
84. Kim WR. Pretransplantation disease severity and posttransplantation outcome. *Liver Transpl.* 2003;9:124-5.
85. Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, Egawa H, Fujita S, Kiuchi T, et al. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2000;70:152–157.
86. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Yong BH, Chan JK, Ng IO. Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg.* 2000;135:336-40.
87. Liu CL, Lo CM, Chan SC, Fan ST. Safety of duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe live-donor liver transplantation without biliary drainage. *Transplantation.* 2004;77:726-32.
88. Ishiko T, Egawa H, Kasahara M, Nakamura T, Oike F, Kaihara S, Kiuchi T, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation utilizing right lobe graft. *Ann Surg.* 2002;236:235-40.
89. Gondolesi GE, Varotti G, Florman SS, Muñoz L, Fishbein TM, Emre SH, Schwartz ME, Miller C. Biliary complications in 96 consecutive right lobe living donor transplant recipients. *Transplantation.* 2004;77:1842-8.
90. Trotter JF, Adam R, Lo CM, Kenison J. Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1485-8.

