

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Erdem KOÇAK¹

GİRİŞ

Tıp tarihinde organ nakli konusu her zaman en eski ve en ilginç konulardan biri olmuştur. Tarihte, ilk olarak Hintli bir cerrah olan Sushruta, Milattan önce ikinci yüzyılda burnun yeniden şekillendirilmesi olan rinoplasti ameliyatını, otoplasti tekniği ile cilt transplantasyonu şeklinde gerçekleştirmiştir. Bu girişimin sonucunun başarılı yahut da başarısız olduğu ise kayıtlara geçmemiştir. Bundan yüzyıllar sonra 1500'lü yılların ortalarına doğru İtalyan cerrah Gasparo Tagliacozzi başarılı cilt otoplastilerini gerçekleştirdi. Yirminci yüzyılın başlarında Avusturyalı Emerich Ullmann ve Fransız Alexis Carrel, köpeklerde transplantasyon yapmışlar ancak başarılı olamamışlardır. Daha sonra damarların dikilmesi ile ilgili teknikleri geliştiren Carrel, bu tekniği organ ve doku nakillerinde de başarıyla uygulamıştır. Geliştirdiği bu teknik, onun 1912 yılında Tıp Nobel Ödülü almasını sağlamıştır. Organ naklinde 1950'li yıllarda elde edilen cerrahi başarılarından sonra, bir mantardan elde edilen, etken maddesi "ciclosporin" olan siklosporinin kullanıma girmesi ile immunsupresif tedavilerde bir çığır açılmış ve başarılı organ nakilleri gerçekleştirilmeye başlanmıştır.

Ülkemizde ilk karaciğer transplantasyonunun 1988 yılında Prof. Dr. Mehmet Haberal ve

ekibi tarafından gerçekleştirilmesinin ardından, Türkiye özellikle canlı verici karaciğer transplantasyonlarında dünyada söz sahibi bir ülke haline gelmiştir. Sağlık bakanlığı verilerine göre yıllık karaciğer transplantasyonu bekleyen hasta sayısı 2500 civarında olup bu ihtiyacı karşılamak amacı ile ülkemizde yeni merkezler açılmaya başlamıştır. Bu yazıda güncel kılavuz ve makaleler ışığında, karaciğer transplantasyonu ile ilgili bilinmesi gereken konuları kısaca özetlemeye çalıştım.

TARİHÇE

Literatürde tedavi seçeneği olarak karaciğer transplantasyonu, ilk olarak 1955 yılında Newyork eyaletinin başkenti olan Albany şehrinde doktor Stuart Welch tarafından gerçekleştirilmiştir (1). Dr. Welch heterotropik karaciğer greftini, denek olarak kullanılan köpeğin sağ paravertebral fossa kısmına yerleştirmiştir. 1958 yılında ise Francis Moore yine bir köpekte ilk ortotropik karaciğer transplantasyonunu gerçekleştirmiştir (2).

Bu girişimlerin ardından ilk olarak 1963 yılında Dr. Thomas Starzl, 3 yaşında biliyer atrezi tanılı bir erkek hastada karaciğer transplantasyonunu gerçekleştirmiş ancak hasta koagülasyon bozukluğuna bağlı ciddi kanama nedeni ile kaybedilmiştir (3). En nihayetinde Dr. Starzl ve ekibi Temmuz

¹ Prof. Dr. Erdem KOÇAK, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD. kocak67@hotmail.com

ci komplikasyonları olarak; kolestaz, safra kaçağı ve biliyer striktür gibi safra yolu komplikasyonları görülürken, portal ven trombozu, intraabdominal kanama, pulmoner embolizm de gelişebilmektedir. Safra yolu komplikasyonları sık görülmesine rağmen, bu komplikasyonların tamamına yakını ERCP veya radyolojik girişimlerle tedavi edilebilmektedir (83). Derin ven trombozu (DVT), ve pulmoner emboli (PE) gibi komplikasyon riski diğer major abdominal cerrahilerde olduğu kadardır (84).

Canlı verici nakilleri sonrasında merkezden merkeze farklılık göstermekle birlikte ortalama 5-7 günlük yatış süresi sonrası olgular taburcu olmakta ve bu hastalarda karaciğer rejenerasyonu oldukça hızlı olup 2 ay içerisinde standart karaciğer volümüne ulaşmakta. Canlı vericiler eğer çok ağır bir işte çalışmıyorlarsa 3-4 ay içerisinde çalışmaya tekrar başlayabilmektedirler.

Sonuç

Karaciğer transplantasyonu akut karaciğer yetersizliği, son dönem kronik karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinomada (HCC) önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak karaciğer transplantasyonu sonrasında da birçok hastada kronik karaciğer hastalığına sebep olan neden halen devam ettiği için değişik oranlarda hastalık tekrarlayabilmektedir. Bu nedenle transplantasyon öncesi cerrahi riskler, rekkürren hastalık ve uzun süreli immunosupresyon tedavisi gibi durumlar göz önünde tutularak, hasta açısından kâr zarar oranı çok iyi değerlendirilmelidir. Unutulmamalıdır ki, karaciğer transplantasyonu ile hedeflenen sadece hastanın yaşam süresini uzatmak değil, bunun yanında yaşam kalitesini yükseltmektir

KAYNAKLAR

1. Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 1955;2:54-55
2. Moore FD, Smith LL, Burnap TK, et al. One-stage homo transplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transplantation Bulletin*. 1959;6(1):103-107
3. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, et al. Homo transplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659-676.
4. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homo transplantation of the human liver. *Ann Surg*. 1968;168(3):392-415.
5. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation. *N.England J Med* 1989; 329:1014-22.
6. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, H, et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet*, 1994 343, 1233-4.
7. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Adult to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997; 226:261-9.
8. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998; 66:1313-6
9. Moray G, Arslan G, Haberal M. The history of liver transplantation in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2014 Mar;12 Suppl 1:20-3.
10. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry. *J Hepatol* 2012; 57: 675-688.
11. Bernal W., Hyyrylainen A., Gera A., et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013; 59: pp. 74-80
12. Germani G., Theocharidou E., Adam R., et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57: pp. 288-296
13. Bernuau J., Samuel D., Durand F., et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991; 14: pp. 49
14. O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: pp. 439-445
15. Sugawara K., Nakayama N., Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; 47: pp. 849-861
16. Bernal W., Cross T.J., Auzinger G., et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009; 50: pp. 306-313
17. Gurevich M., Guy-Viterbo V., Janssen M., et al. Living donor liver transplantation in children: surgical and immunological results in 250 recipients at Universite Catholique de Louvain. *Ann Surg* 2015; 262: pp. 1141-1149
18. Lee J., Lee J.G., Lee J.J., et al. Results of ABO-incompatible liver transplantation using a simplified protocol at a single institution. *Transpl Proc* 2015; 47: pp. 723-726
19. Rajput I., Prasad K.R., Bellamy M.C., et al. Subtotal hepatectomy and whole graft auxiliary transplantation for acetaminophen-associated acute liver failure HPB 2014;16:220-228.
20. Gırlanda R., Vilca-Melendez H., Srinivasan P., et al. Immunosuppression withdrawal after auxiliary liver transplantation for acute liver failure. *Transpl Proc* 2005; 37: pp. 1720-1721
21. Park SJ, Lim YS, Hwang S, et al. Emergency adult-to-adult living-donor liver transplantation for acute liver failure in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology* 2010; 51:903-911.
22. Akarsu M. Liver transplantation in Turkey: The importance of experience. *Turk J Gastroenterol* 2018; 11: 29:629-630.
23. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh sco-

- re as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002; 8:278-84.
24. Russell Wiesner, Erick Edwards, Richard Freeman, et al. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor lives. *Gastroenterology* 2003;124 (1): 91-96.
 25. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. Am J The survival benefit of liver transplantation. *Transplant*. 2005 Feb;5(2):307-13.
 26. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359:1018-1026.
 27. Garcia-Retortillo M., Forns X., Feliu A., et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: pp. 680-687
 28. Samur S, Kues B, Ayer T, et al. Cost effectiveness of pre- vs post-liver transplant hepatitis C treatment with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: pp. 115-122
 29. Yoshida EM, Kwo P, Agarwal K, et al. Persistence of virologic response after liver transplant in hepatitis C patients treated with ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin pretransplant. *Ann Hepatol* 2017; 16: pp. 375-381
 30. EASL. Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
 31. Mathurin p, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N.Engl J Med* 2011;365:1790-1800.
 32. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: pp. 1249-1253.
 33. Dare A.J., Plank L.D., Phillips A.R., et al: Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20: pp. 281-290.
 34. Lierman Garcia RF, Evangelsita Garcia C, Mc Master P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology*.2001;33:22-27.
 35. Mathurin P, Duchatelle V., Ramond M.J., et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110: pp. 1847-1853
 36. Mathurin P, O'Grady J, Carithers R.L., et al: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60: pp. 255-260
 37. Lui C.C., Chen C.L., Cheng Y.F., et al.. Recovery of neurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: pp. 3324-3325
 38. Medici V., Mirante V.G., Fassati L.R., et al: Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005; 11: pp. 1056-1063
 39. Kowdley K.V., Brandhagen D.J., Gish R.G., et al: Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005; 129: pp. 494-503
 40. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403.
 41. Lee EC, Kim SH, and Park SJ: Outcomes after liver transplantation in accordance with ABO compatibility: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6516-6533.
 42. Abbasoğlu O. Karaciğer transplantasyonu. İç Hastalıkları. Ed: İliçin Biberöğlü, Süleymanlar, Ünal.3. baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2012;1539-1548.
 43. Rull R., Garcia Valdecasas J.C., Grande L., et al: Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2001; 14: pp. 129-134
 44. Lee J.M., Ko G.Y., Sung K.B., et al. Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: pp. 513-519
 45. Guimaraes M., Uflacker R., Schonholz C., et al. Stent migration complicating treatment of inferior vena cava stenosis after orthotopic liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: pp. 1247-1252
 46. Abecassis M.M., Fisher R.A., Olthoff K.M., et al. Complications of living donor hepatic lobectomy—a comprehensive report. *Am J Transplant* 2012; 12: pp. 1208-1217
 47. Bhangui P, Lim C., Salloum., et al. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis: a 12-year experience. *Ann Surg* 2011; 254: pp. 1008-1016
 48. Bhatnagar V, Dhawan A, Chaer H, et al. The incidence and management of biliary complications following liver transplantation in children. *Transpl Int*. 1995;8(5):388-91.
 49. Gopal DV, Pfau PR, Lucey MR. Endoscopic Management of Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003 Dec;6(6):509-15.
 50. Almogy G, Bloom A, Verstandig A, et al. Hepatic artery pseudoaneurysm after liver transplantation. A result of transhepatic biliary drainage for primary sclerosing cholangitis. *Transpl Int*. 2002 Jan;15(1):53-55.
 51. Rizk RS, McVicar JP, Emond MJ, et al. Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival. *Gastrointest Endosc*. 1998 Feb;47(2):128-35.
 52. Petersen BD, Timmermans HA, Uchida BT, et al. Treatment of refractory benign biliary stenoses in liver transplant patients by placement and retrieval of a temporary stent-graft: work in progress. *J Vasc Interv Radiol*. 2000 Jul-Aug;11(7):919-29.
 53. Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung *Liver Transplantation*. Editors: Harrison TR., Resnick WR., Wintrobe MM. Harrison's Principles of Gnternal Medicine (Harrison İç Hastalıkları) Çeviren: Vatansver S. Cilt 2, Nobel Tıp Kitabevi, 2013; 1983-1990
 54. Abbasoğlu O. Karaciğer transplantasyonu. İç hastalıkları. Ed: Gülçin Biberöğlü, Süleymanlar, Ünal. 3.baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2012; 1539-1548
 55. Keefe EB. Hepatic failure and liver transplantation. Edi-

- tors: Goldman L., Ausiello D. Cecil Medicine (Cecil İç Hastalıkları) Çeviren: Ünal S. Cilt 2, 23. baskı, Güneş Tıp Kitapevi, 2011; 1147-1152
56. Charlton M, Levitsky J, Aql B, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 2018; 102: 727-743
 57. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr;6(4):783-90.
 58. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there **better** guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011 Nov;254(5):745-53.
 59. Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995; 60:790.
 60. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, et al. Graft function and outcome of older (> or = 60 years) donor livers. *Transplantation* 1996; 61:1062.
 61. Marino IR, Doyle HR, Doria C, et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27:1184.
 62. Busquets J, Xiol X, Figueras J, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001; 71:1765.
 63. Rayhill SC, Wu YM, Katz DA, et al. Older donor livers show early severe histological activity, fibrosis, and graft failure after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2007; 84:331.
 64. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47:903.
 65. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1536.
 66. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807.
 67. Adam R, Reynes M, Johann M, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538.
 68. Afonso RC, Saad WA, Parra OM, et al. Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36:909.
 69. Verran D, Kusyk T, Painter D, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:500.
 70. Angele MK, Rentsch M, Hartl WH, et al. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. *Am J Surg* 2008; 195:214.
 71. Broughan TA, Douzdzian V. Donor liver selection. The South-Eastern Organ Procurement Foundation Liver Committee. *Am Surg* 1998; 64:785.
 72. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996; 61:410.
 73. Briceño J, Pera-Rojas C, Solorzano G, et al. Use of high-risk liver donors for urgent and elective liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31:440.
 74. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992; 53:383.
 75. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995; 22:1754.
 76. Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62:1784.
 77. Francavilla R, Hadzic N, Heaton ND, et al. Gender matching and outcome after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66:602.
 78. Berrevoet F, Hesse UJ, de Laere S, et al. Impact of donor and recipient gender on liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29:3431.
 79. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, et al. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990; 336:519.
 80. Dayangac M, Taner CB, Yaprak O, et al. Utilization of elderly donors in living donor liver transplantation: when more is less? *Liver Transplant* 2011; 17: 548.
 81. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, et al. Feasibility of duct-to-duct biliary reconstruction in left-lobe adult-living-donor liver transplantation. *Transplantation* 75:557, 2003
 82. Renz JF, Kin CJ, Saggi BH, et al. Outcomes of living donor liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the Liver*. Philadelphia: Elsevier, 2005:713-724.
 83. Kim SJ, Na GH, Choi HJ, et al. Surgical Outcome of Right Liver Donors in Living Donor Liver Transplantation: Single-Center Experience with 500 Cases. *J Gastrointest Surg.* 2012 Mar 17
 84. Li F, Yan L, Li B et al. Complications in the right lobe adult living donor: singlecenter experience in China. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):2977-80. 32.
 85. Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation* 2003; 75 (3 Suppl): S12-S15