

**T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER NAKLİNDE MARJİNAL  
KADAVRA DONÖRLERDEN ALINAN  
GREFTLERİN KULLANIMI VE RECİPIENT  
YAŞAM SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**H. VURAL SOYER**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN: PROF. DR. SEZAI YILMAZ**

**MALATYA-2014**

T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KARACİĞER NAKLİNDE MARJİNAL  
KADAVRA DONÖRLERDEN ALINAN  
GREFTLERİN KULLANIMI VE RECİPIENT  
YAŞAM SÜRESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**H. VURAL SOYER**

**DANIŞMAN: PROF. DR. SEZAI YILMAZ**

**MALATYA-2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince maddi ve manevi her türlü konuda her zaman asistanlarının yanında olan ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen kendisinden çok şey öğrendiğimiz ve aynı zamanda azmi, meslek aşkı ve insan sevgisiyle bana ve asistan arkadaşlarıma örnek olacak davranışlar sergileyen tez danışmanım, Karaciğer Nakli Enstitüsü müdürü ve Genel Cerrahi kliniği bölüm başkanı çok değerli Sayın hocam Prof. Dr. Sezai YILMAZ'a, ayrıca cerrahi ve insani açıdan eğitimimizde büyük emekleri olan Prof. Dr. C. Kayaalp, Prof. Dr. C. Ara, Prof. Dr. B. Işık, Doç. Dr. M. Yılmaz, Doç. Dr. B. Ünal, Doç. Dr. C. Aydın, Doç. Dr. A. Dirican, Doç. Dr. T. Pişkin, Doç. Dr. D. Özgör, Doç. Dr. M. Ateş, Yrd. Doç. Dr. F. Özdemir, Yrd. Doç. Dr. E. Otan, Yrd. Doç. Dr. V. İnce, Yrd. Doç. Dr. V. Ersan, Yrd. Doç. Dr. C. Koç, Yrd. Doç. Dr. S. Akbulut, Yrd. Doç. Dr. M. Doğan hocalarıma ve aynı serviste cerrahi eğitimi almanın mutluluğunu paylaştığım Dr. S. Koç, Dr. A. Onur ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, 6 yıl boyunca acısıyla tatlısıyla birlikte çalıştığımız tüm hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma ayrıca anneme, babama, eşim ve çocuklarıma bana katlandıkları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. H. Vural SOYER

## ÖZET

**Amaç:** Ülkemizde dahil olmak üzere birçok ülkede organ nakli için uygun donör bulmak kısıtlıdır. Marjinal donörlerden (genişletilmiş donör kriterleri) alınan organların kullanımı ile bu açık kapatılabilir. Biz burada kliniğimizde yaptığımız 181 adet marjinal kadavra karaciğer nakli hastamızın uzun dönem sonuçlarını inceledik.

**Metod:** 2007 Ocak ile 2014 Mayıs tarihleri arasında yapılan kadaverik karaciğer nakil hastalarının verilerini retrospektif olarak inceledik. Genişletilmiş donör kriterlerini uluslararası kabul gören kıstasları gözönünde bulundurarak değerlendirdik.

**Bulgular:** 275 adet kadavra karaciğer nakli yapılmış ve bunlardan 181 (% 65,5) tanesinde marjinal kadavra grefti kullanılmış. Toplamda 19 adet kriter üzerinden değerlendirme yapıldı. Her kriter herbir hasta için ayrı ayrı değerlendirildi. Bunun yanında bu kriterlere ek olarak alıcıya ait kriterlerde değerlendirildi. İstatistiksel veriler ise SPSS 17 programı kullanılarak değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Ülkemizde ve dünyada artan sayıda hasta karaciğer bekleme listesinde. Aslında daha önceden yapılan birçok çalışmaya göre marjinal veya marjinal olmayan kadavra greft kullanılanılarak yapılan karaciğer nakilleri arasında postoperatif morbidite ve mortalite açısından belirgin bir fark görülmemektedir. Buna göre organ bekleyen hastalarında sayısı gözönünde bulundurulursa marjinal kadavra greftlerinin kullanılmasının alıcı için ek bir mortaliteye neden olmadığı gözlemlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler;** Kadavra Karaciğer Nakli, Genişletilmiş Donör Kriterleri, Mortalite

## ABSTRACT

**AIM:** In many countries, such as our country, finding suitable donors for organ transplantation is limited. This limitation can be closed with the using of removed organs from marginal donors (extended criteria donor). We have examined the long-term results of 181 marginal cadaveric liver transplant patients in our institution.

**MATERIAL AND METHOD:** Between January 2007 and May 2014, the data of cadaveric liver transplant patients were retrospectively reviewed. Extended donor criteria (ECD) were evaluated by considering internationally accepted criteria.

**RESULTS:** The number of patients who performed cadaveric liver transplant was 275, and 181 of them (65.5%) was performed using marginal cadaveric graft. A total of 19 pieces of criteria were evaluated. Each criteria were evaluated separately for each individual patient. Furthermore, in addition to these criteria the recipient's criteria were evaluated, such as age, clinical status etc. Statistical data were analyzed using the SPSS 17 program.

**CONCLUSION:** In the world, there are increasing number of patients who are the liver waiting list. In fact, according to previous many studies, among the patients who was performed cadaveric liver transplantation with using marginal or non-marginal grafts, in terms of postoperative morbidity and mortality did not differ significantly. Accordingly, the using of ECD has not been cause an additional mortality.

**Key Words;** Cadaveric liver transplant, Extended criteria donor, Mortality

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
Kısaltmalar	i
Tablolar dizini	ii
Şekiller dizini	iii
Resimler dizini	vi
<b>1. Giriş</b>	<b>1</b>
1.1 Karaciğer Transplantasyonu Tarihçesi	1
1.2 Organ Bağıışı Hakkında	2
<b>2. Genel Bilgiler</b>	<b>3</b>
2.1 Marjinal Kadavra Greftleri Genel Bilgilendirme	3
<b>3. Genişletilmiş Donör Kriterleri</b>	<b>6</b>
3.1 Hepatosteatoz	6
3.2 İleri Donör Yaşı	9
3.3 Pozitif Viroloji(HBV/HCV +)	11
3.4 Split	12
3.5 Hipernatremi	13
3.6 Enfeksiyon Varlığı	14
3.7 Hipotansiyon ve İnotorp Desteği	15

3.8 Uzamış İskemi Süresi	15
3.9 Malignensili Donörler	16
3.10 Anatomik Varyasyon ve Greft Hasarı	17
3.11 Alıcıyla İlişkili Kriterler	18
<b>4. Patofizyoloji</b>	<b>21</b>
4.1 Marjinal Donörde Patofizyoloji	21
<b>5. Gereç ve Yöntem</b>	<b>22</b>
<b>6. Bulgular</b>	<b>24</b>
<b>7. Tartışma</b>	<b>28</b>
<b>8. Sonuç ve Öneriler</b>	<b>34</b>
<b>9. Kaynaklar</b>	<b>35</b>







## KISALTMALAR

DRİ.....	Donör Risk İndeks
KKN.....	Kadavra Karaciğer Nakli
KC.....	Karaciğer
PNF.....	Primer Non-Fonksiyon
HBV.....	Hepatit B Virüs
HCV.....	Hepatit C Virüs
Ig.....	İmmünoglobulin
USA.....	United State of America
PCR.....	Polimerize Chain Reaction
Tx.....	Transplantasyon
Bx.....	Biopsi
SSS.....	Santral Sinir Sistemi
AB.....	Antibiyoterapi
GDK.....	Genişletilmiş Donör Kriterleri
IR.....	İskemi-Reperfüzyon
BMI.....	Body Mass İndeks
MELD.....	Model For End State Liver Disease
GA.....	Güven Aralığı
ICU.....	Yoğun Bakım Yatış (Intensive Care Unit)
PBS.....	Primer Bilier Siroz
HBc.....	Hepatit B Core
HbsAg.....	Hepatit B surface Antigen
UNOS.....	United Network of Organ Sharing
SMA.....	Süperior Mezenterik Arter
BAR.....	Balance of Risk
SOFT.....	Survive Outcomes Following Liver Transplantation
ECD.....	Extended Criteria Donor

**TABLolar**

Tablo 1..... SOFT skollama sistemi

Tablo 2.....Sağkalımı etkileyen alıcıya ait etkenler ve istatıksel sonuç.

Tablo 3. .... Sağkalımı etkileyen greft bağımlı etkenler ve istatıksel sonuç

## ŞEKİLLER

Şekil 1.....Yıllara göre bekleme listesindeki hasta sayısı, transplant sayısı ve organ bağıışı UNOS verileri

Şekil 2. ....Yıllara göre ileri yaş (75<) kadavra donör kullanım oranı

Şekil 3..... 2007-2014 yılları arası yapılan toplam kadaverik Karaciğer nakli sayıları ve sağkalım

Şekil 4..... Marjinal KC grefti takılan alıcıların 4 yıllık sağkalım oranları

Şekil 5.....2007 ile 2014 arasında marjinal ve normal kadavra kullanma oranları

**RESİMLER**

Resim 1.....Steatotik karaciğer grefti örneği

Resim 2.....A-Makroveziküler yağlanma mikroskopik görüntü  
B-Mikroveziküler yağlanma mikroskopik görüntü

Resim 3.....84 yaşındaki bir donörden alınan greft

Resim 4.....Split yapılmış bir karaciğer grefti



## 1.GİRİŞ

### *1.1 Karaciğer Transplantasyonu Tarihçesi*

Karaciğer transplantasyonu ile ilgili ilk deneysel çalışma köpekler üzerinde yapılmış ve CS Welch tarafından 1955 yılında yayınlanmıştır (1). İnsanlarda ilk karaciğer transplantasyonu 1963 yılında T.Starzl tarafından yapıldı (2). 1980'e kadar klinik karaciğer transplantasyonu uygulamalarında fazla ilerleme kaydedilemedi ve 17 yıllık süre içinde tüm dünyada yalnız 330 karaciğer transplantasyonu yapılabildi. Ülkemizde ise Prof. Dr. M.Haberal 1970'li yıllarda köpekler üzerinde karaciğer transplantasyonu çalışmalarına başladı ve Türkiye'de ilk kez Aralık 1988'de kadavradan ortotopik karaciğer transplantasyonu ameliyatını Prof. Dr. M.Haberal gerçekleştirdi. 1989 yılında pediatrik hastalar için canlıdan kısmi karaciğer nakli uygulamaları başladı (3). Türkiye'de de akrabalar arası kısmi karaciğer nakli programı önce pediatrik daha sonra erişkin hastalar için 1990'da yine Prof. Dr. M. Haberal tarafından başlatıldı (4).

## 1.2 Organ Bağıışı Hakkında

Organ nakli, artık uzun dönem sonuçları iyi bilinen etkili bir tedavidir. Dünyanın geri kalanı gibi Türkiye’de de daha fazla nakil yapılabilmesinin önündeki en büyük engel organ bağıışı kısıtlılığıdır. Ülkemizde organ bağıışı ve nakli 3 Haziran 1979 tarih ve 2238 sayılı “Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkındaki Kanun” çerçevesinde yapılmaktadır. Bu yasaya göre organ bağıışı ya kişinin hayatta iken organ bağıışı yaptığını organ bağıışı kartı edinerek yasallaştırması ya da hastanın yakınlarının tıbben ölümünün tespitinden sonra organ bağıışında bulunması ile yapılmaktadır (5). Organ bağıışları, bir milyon nüfusa düşen kadavra donörlerle değerlendirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde bir milyonda 20-30 olan kadavradan organ bağıışı İspanya’da 33.6, Belçika’da 25.2, Kanada’da 14.1, Fransa’da 16.2, Yunanistan’da 4.5, ülkemizde ise 2.2’dir (6). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda öldükten sonra kişilerin organlarını bağıışlamaya isteklilik oranlarının, Umman’da %40.8, İspanya’da %63, Libya’da %29.7 ve Türkiye’de %57 olduğu görülmüştür (7). Organ bağıışına dair tutumun eğitim düzeyinden, sosyoekonomik durumdan, yaş ve cinsiyetten etkilendiği gösterilmiştir (8). Etnik köken ve dinsel kabullerin de yine aynı şekilde toplumsal tutumu ve bilinçliliği etkilediğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (9). Organ bağıışı hakkında toplumsal farkındalığın oluşması etkili eğitim programları ile gerçekleştirilebilir. Bunun için hedef kitlenin sosyal profillerinin belirlenmesi ve profile göre eğitim planlanmalıdır.



## 2.GENEL BİLGİLER

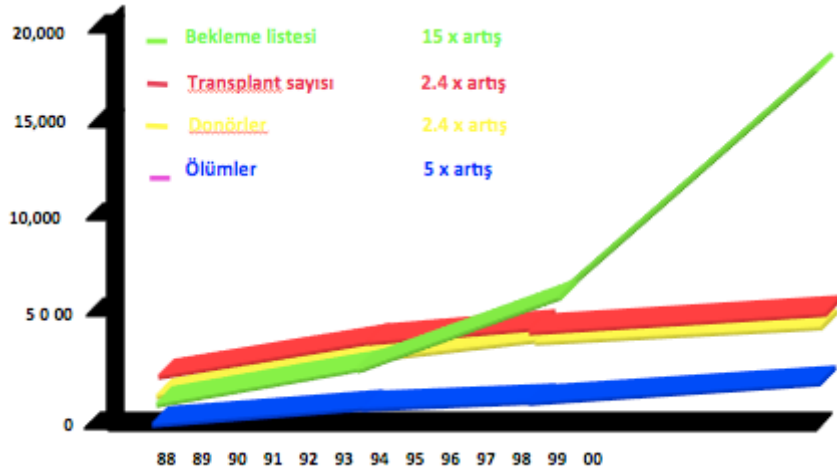
### 2.1 Marjinal kadavra greftleri genel bilgilendirme

Canlı vericili yada kadaverik karaciğer nakli (KKN) son dönem karaciğer (KC) yetmezliğinin en etkili tedavi şeklidir (10, 11).Ancak transplantasyona uygun donör sayısında bir artış olmamasına karşın her geçen gün organ bekleyen hasta sayısında bir artış olmaktadır (12) (Şekil 1 ). Organ kısıtlılığı KC naklindeki asıl problemdir. Organ havuzunu genişletmeye yönelik günümüzdeki trend genişletilmiş donör kriterlerinin (GDK) kullanımındadır (13). Buradaki asıl zorluk genişletilecek kriterlerin tanımlanmasındadır. Bir donörün kabul edilmemesinin nedeni kullanacak merkezden merkeze hatta aynı ekibin her üyesi arasında bile çeşitlidir. Bir marjinal greft, alıcıda artmış morbidite ve mortaliteye neden olabilen fonksiyon kaybı açısından artmış bir riske sahip organ olarak tanımlanabilir. GDK, zayıf greft fonksiyon riskini yükseltir. GDK'ne ek olarak organ ihtiyacı ile donasyon arasındaki belirgin farktan dolayı; split KC nakli, LRLT ve domino transplantasyon gibi bir çok cerrahi teknik geliştirilmiştir (14,15). GDK ile transplantasyon volümünde belirgin bir artışla birlikte beraberinde hasta bekleme süresi ve merkezlerin bekleme listesindeki hasta sayısında düşmeyi sağlamıştır (16). Literatürde GDK'ni tanımlayan tam bir tanım olmamasına karşın, GDK kavram olarak erken greft hasarında yükselmiş risk (Primer Nonfonksiyon (PNF) veya azalmış greft fonksiyonu vs.) veya hasta/greft sağkalım sonuçlarında düşme yapabilecek bir donörden alınan organ olarak tanımlanabilir (17). PNF greft reperfüze edildikten sonra 24 saat içinde retransplantasyon için medikal endikasyon koyulması olarak tanımlanır.

Gecikmiş greft fonksiyonu ise uzamış metabolik destek gerekliliği, transaminazların normal değerlerinden 25 kat daha fazla artmış olması vb. olarak tanımlanır (18). Marjial greftler 2 kategoride incelenebilir. İki zayıflamış fonksiyon yada teknik komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan greftler; steatotik karaciğer, yaşı ilerlemiş(75<) donörler, split yapılan greftler, hipotansiyon nedeni ile yüksek inotropik destek alan yada uzamış soğuk iskemi süresine sahip greftler, hipernatremik ( $Na > 171$ ) veya obez ( $BMI > 30$ ) olan donörler bu grupta sayılabilir. İkinci olarak, eğer greft alıcıya enfeksiyon yada malignensi taşıma riskini artırıyor ise marjinal olarak adlandırılır (17,19-23). Marjinal organ kullanımındaki artış esas olarak 2 faktörle kontrol edilir; 1- Organ kısıtlılığının kritik bir seviyede olması, 2- Daha önceden marjinal greft kullanılarak yapılan transplantasyonların iyi sonuçları. Çoğu yapılan çalışmada marjinal ve marjinal olmayan greftlerin kullanıldığı transplantasyon sonrası greft ve hasta sağkalımı oranları birbirine benzer olarak bulunmuştur. Bu sonuçların iyi olmasında alıcı seçiminde çok önemlidir. Marjinal greft marjinal alıcıda kullanılmamalıdır. Marjinal greftler, model for end-stage liver disease (MELD) skoru düşük olan, daha az komorbiditesi olan alıcılarda tercih edilmelidir (24).

Marjinal greft kullanılan yüksek riskli alıcılarda transplant sonrası sağkalım belirgin olarak daha düşüktür (25). Bu konuda, herne kadar, bir grefti marjinal olarak tanımlayan yada alıcı açısından kabul edilemez riskleri içeren ve kullanımından uzaklaşılmasına neden olan faktörler yada kombinasyonlar olsada henüz bir fikir birliği yoktur (12). Donör risk indeksi (DRI) temelde böbrek transplantasyon hastaları için geliştirilmiştir (26). Ancak karaciğer transplantasyonu için yeniden düzenlenmiştir. Hesaplanan DRI eğer 1 veya daha düşük ise 1 yıllık sağkalım %87,7, eğer 1,5-1,6 ise %79,9 ve eğer 1,6-1,8 arası ise %76,9 olarak değerlendirilmiştir (27). DRI, greft fonksiyon bozukluğunu önceden gösterebilir. Ancak alıcının özelliklerini içermez (27). Sonuçları önceden tahmin edebilmenin en önemli yolu hem alıcıya hemde donöre ait özelliklerin bilinmesiyle olur. GDK'leri 20 yıldan fazla zamandır kullanılmaktadır (28). Bu periyod süresince çok sayıda tek merkezli yayınlar zayıf greft fonksiyonunu etkileyen potansiyel faktörleri

tanımlamıştır (18,29,30). Bu organların kullanımı ve sonuçlardaki başarı birçok merkezi marjinal greft kullanmak için motive etmiştir (31,32). Marjinal donör kullanılan hastalarda KC naklinden sonra artmış mortalite riski vardır (33). DRI=0-1,0 düşük riskli ve DRI=2 ise en yüksek risk anlamına gelir. Ayrıca yapılan bir çalışmada erken dönem greft disfonksiyonunu değerlendirmek için bir skora sistemi geliştirilmiştir. Buna göre;  $(20,06 \times \text{steatoz}) + (0,44 \times \text{donör yaşı})$  olarak formülize edilmiş ve cut off değeri ise 23,1 bulunmuş. Bu skora sisteminde greft, yağlanmaya ve donör yaşına bağlı olarak marjinal yada nonmarjinal organ olarak sınıflandırılmıştır (34).



Şekil 1. Yıllara göre bekleme listesindeki hasta sayısı, transplant sayısı ve organ bağıışı UNOS verileri

### 3-GENİŞLETİLMİŞ DONÖR KRİTERLERİ

#### 3.1 Hepatosteatoz

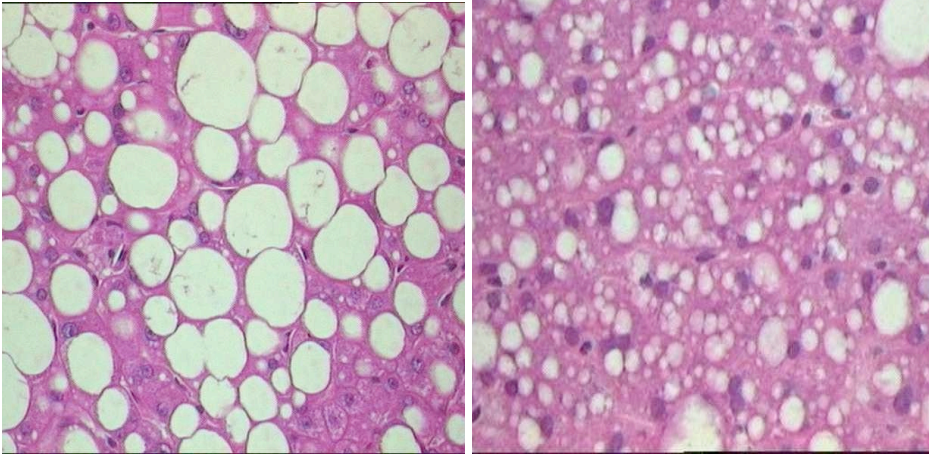
Tüm donörlerin %9 ile %26'sı arasında mevcut olduğu bildirilmiştir (18) ve postoperatif greft disfonksiyonunun neden olan artmış prezervasyon hasarı için önemli bir risk faktörüdür. Çoğu çalışma yağlanma ile sağkalım arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir (35). Yağlanma oranı %30'u geçen greftlerde %25 oranında PNF gelişme riski vardır (36). Yağlı karaciğerde hepatik disfonksiyon bir kaç mekanizma ile olur; 1- yağ damlacıkları hücrenin kendi organellerinin etrafını sarar ve yerlerine geçerek genişletir (37). 2- yağ damlacıklarındaki bu genişleme ve buna sekonder gelişen hepatosit hacmindeki artıştan dolayı KC mikrodolaşımındaki bozulma eğilimi. Sonuçta staz gelişir (37) ve bu bölgede serbest radikaller artar. Endotoksinlere yanıtta kupffer hücreleri reperfüzyon boyunca kolayca uyarılır. KC greftlerinde yağlanmanın iki formuna rastlanır. Makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma. Makroveziküler yağlanmada çoğu hepatosit stoplazması ve nükleus periferi yağ vakuelleri ile işgal edilmiştir (Resim 2). Bu durum sıklıkla, alkol kullanımı, obezite, diabetes mellitus, hiperlipidemi ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Mikroveziküler yağlanma ise daha çok sentrilobüler dağılıma sahiptir, yağ vakuelleri daha küçüktür ve daha çok akut viral yada ilaca bağlı hasar durumunda, sepsis yada bazı metabolik hastalıklar gibi mitokondrial hasara neden olan patolojik durumlarda görülür. Greft yağlanması hem kadaverik hemde canlı donörlerde sıklıkla karşımıza çıkabilen bir durumdur (38). Ciddi greft yağlanması ile PNF yada disfonksiyon arasında artmış oranda bağlantı vardır (36,39-42). Eğer başka kontraendikasyon yoksa yağlı KC güvenle transplante edilebilir ve uzun

dönem greft canlılığı açısından iyi sonuçlar elde edilebilir. Makroskopik olarak greft yağ oranının ölçümü çok subjektiftir ve deneyime bağlı olarak geniş bir gözlemci çeşitliliği aralığındadır (43,44). Mikroskopik ölçümler nispeten subjektif olmasına karşın altın standarttır ve birbirinden farklı gözlemciler arasında değişiklik gösterebilir. Organ çıkarılmadan perkütan KC Bx yapılması gereksiz donör laparatomisini engeller (45). Frozen section, greftin çıkarılması ve transplantasyonu arasında zamanın kısıtlı olmasından dolayı en çok tercih edilen yöntemdir. Yağlanmanın ciddiyetini genellikle 3 ana kategoride ele alabiliriz. Eğer yağlanma oranı %30'dan az ise hafif, %30-60 arasında ise orta ve %60'dan fazla ise ciddi yağlanma olarak derecelendirebiliriz. Bu sistem, yağlı KC sonuçları ile iyi korele donör yaşı ve yağlanmanın derecesini içeren bir skora sistemi olarak gösterilir (34). Daha önemlisi, makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma arasındaki esas fark , makroveziküler yağlanmadan farklı olarak mikroveziküler yağlanma daha ciddi olduğunda bile nonsteatotik greftlerle aynı, hasta ve greft sağkalım oranına sahip olması ve güvenle kullanılabilmesidir (46,47). Steatotik greft ile yapılan transplantasyondan sonra sonuçların kötü olmasına predispozan faktörler; kupffer hücre disfonksiyonu, artmış lökosit adezyonu, daha güçlü lipit peroksidasyonu ve endotelin iskemik nekrozudur (48).

Klinik olarak %25-30'dan daha yağlı greft takılan alıcılarda, artmış serum glutamic oksaloasetik transaminaz, düşük safra akımı ve artmış intraoperatif kanamaya refleks olarak ilk 3 günde erken fonksiyon kaybı olabilir.



Resim 1. Hepatosteatotik karaciğer örneği.



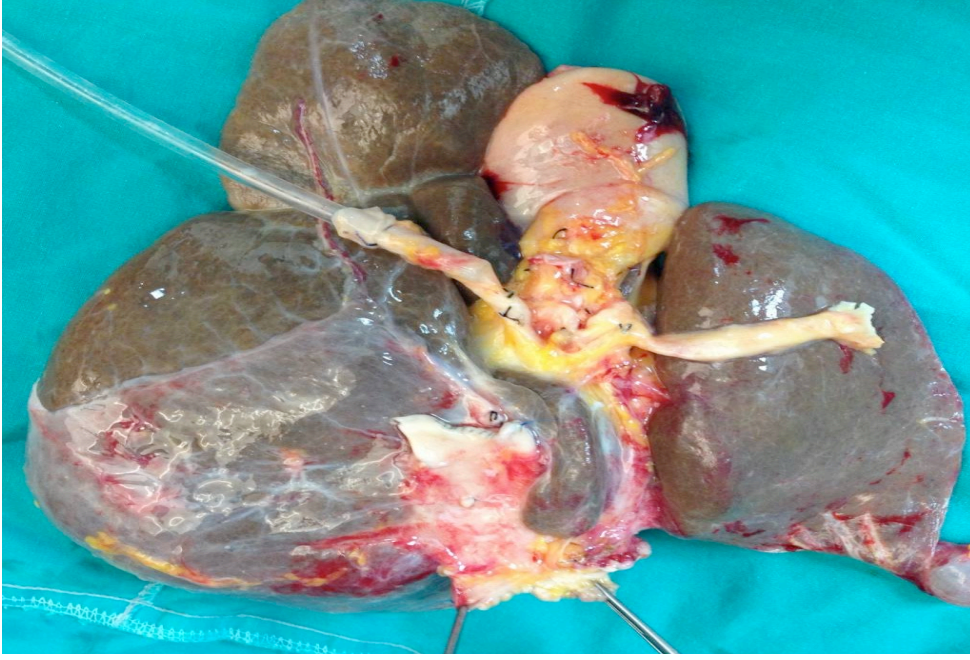
A

B

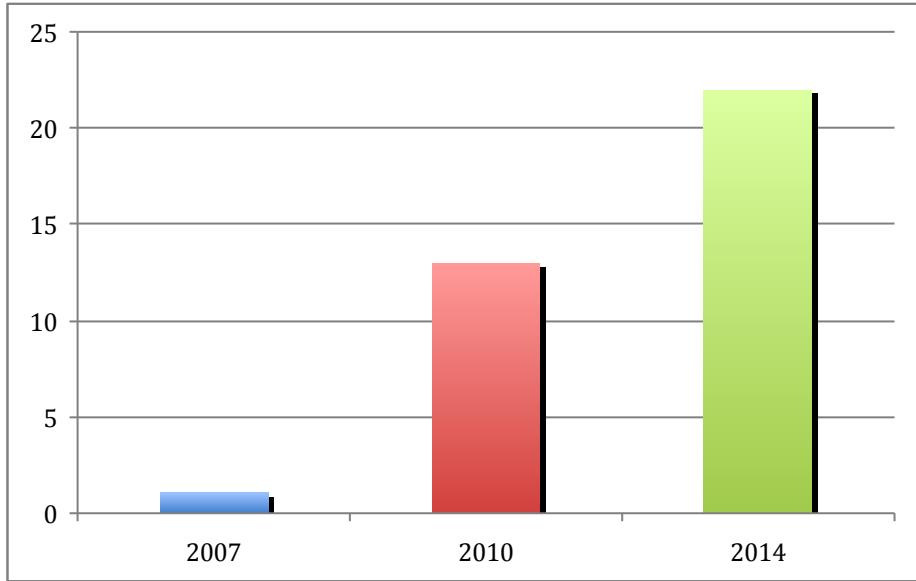
Resim 2. A-Makroveziküler yağlanma, B-Mikroveziküler yağlanma

### 3.2 İleri Donör Yaşı

1991'de kullanılan kadavraların sadece %13'ü 50 yaş üzerinde iken yıllar içerisinde bu oran %30'a çıkarak nerdeyse iki kat artmıştır (49). Ek bir risk faktörü yoksa ileri yaş tek başına karaciğer donasyonu için kontraendikasyon değildir. Ancak karaciğer hastalığı olmasada yaşlanmayla birlikte karaciğeri etkileyen bazı değişiklikler olur. Yaşla birlikte KC ağırlığı ve volumü, kan akımında olduğu kadar azalır. Daha yaşlı donörlerin karaciğerleri, daha küçük, daha koyu renklidir ve kapsülde fibrotik kalınlaşma mevcuttur (50). Yaşlı karaciğer soğuk iskemiye bağlı endothelial hasardan daha çok etkilenir ve reperfüzyondan sonra ATP sentezinde düşme gösterir ki buda KC rejenerasyon kapasitesinde düşmeye neden olabilir (51). Günümüzde belirgin olarak 60 yaş üzeri donör sayısında artış vardır. 70 yaş üzeri ile 70 yaş altı donörler arasında greft canlılığı açısından anlamlı bir fark olmadığı yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (52,53). Bu tür ileri yaş donörlerde uzun dönem sonuçları, soğuk iskemi süresini 8 saatin altında tutarak dahada iyileştirilebilir (54). Eğer malignensi yada diğer stabil KC fonksiyonları olan hastalara nakil yapılmışsa, 80 yaş üzeri KC donor kullanımı sonuçlarının iyi olduğunu gösteren yayınlarda vardır (55) (Resim 3). Uzamış iskemi ve yağlanma gibi ek risk faktörlerine sahip ileri yaş donörlerden alınarak kullanılan organlarda disfonksiyon insidansının yükselebileceği hakkında uyarılmak gerekir (56). Donör yaşı, primer bilier sirozlu (PBS) hastalarda sonuçları ters yönde etkileyebileceğinden önemli olabilir (57). Yaşlı donörler aynı zamanda soğuk prezervasyon hasarı potansiyeli olan artmış yağlanma insidansına sahiptir (58-60).



Resim 3. 84 yaşında donörden alınan KC greft örneği



Şekil 2. Yıllara göre ileri yaş (75<) kadavra donör kullanım oranı.



### 3.3 Pozitif Viroloji (HBV/HCV +)

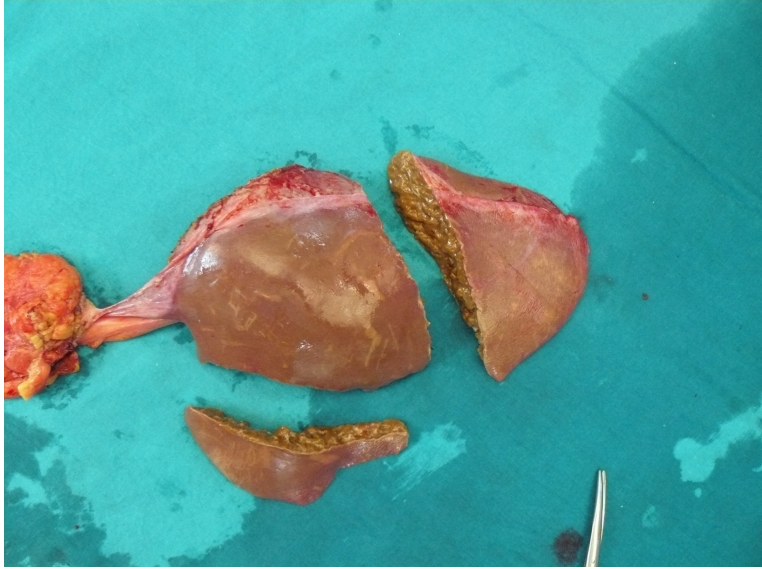
Pozitif virolojisi olan potansiyel donörler tamamıyla donör havuzundan çıkarılamazlar. Hepatit B virüsü (HBV) pozitif bazı donörler seçilmiş bazı alıcılar için kullanılabilir. HBc antikoru pozitif olan donörler alıcıya HBV bulaşımı açısından ufak bir risk taşırlar. HBV'ye karşı aşıllı olan hastalarda bu organların kullanımının güvenli olduğu tespit edilmiştir (61). Aktif HBV enfeksiyonu olan alıcılarda uygun antiviral profilaksi ve immunoglobulin (Ig) kombinasyonu ile güvenle kullanılabilir (62-64). Ek olarak HbsAg pozitif donörler KC transplantasyonundan sonra HBV enfeksiyonunu taşımazlar (62,65). HBcAg (+) donörler sıklıkla gizli HBV enfeksiyonuna sahiptir (Anti HBs +/- olan ve HBsAg - olan donörler) (66). Bu donörler alıcıya %33-78 oranında HBV enfeksiyonu bulaştırma riski taşır (67-69). Gelişmiş ülkelerde AntiHBc prevalansı %3-15 gibi düşük orandadır. Ancak endemik bölgelerde bu oran %50 gibi yüksektir (66). Çin gibi HBV prevalansının yüksek olduğu yerlerde bu donörler transplantasyon için yüksek oranda sunulurlar. Bu tür donörlerin kullanımındaki ana kısıtlılık posttransplantasyon dönemdeki immünsüpresyon sonrası donördeki gizli HBV enfeksiyonun reaktif olup alıcıda HBV enfeksiyonuna neden olmasıdır. HBV (-) olan, AntiHBs (+) olan, veya AntiHbs ve AntiHBc her ikisinin birden (+) olduğu alıcılarda posttransplant de nova HBV görülme oranı sırasıyla %58, %18 ve %4'dür (70). HBV Ig ve lamivudine kombine tedavisi donörden alıcıya HBV rekürrensini ve alıcıya HBV bulaşını önler (62,71).

Avrupanın bazı bölgelerinde ve Amerika'da potansiyel donörlerin yaklaşık % 5'i Hepatit C virus (HCV) pozitifdir ve bunlarında yaklaşık yarısı Polimerize Chain Reaction (PCR) ile görülen HCV RNA pozitifliği mevcuttur (72,73). HCV pozitif donörden alınan greftin HCV pozitif bir alıcıya transplantasyonu (Tx) ile greft canlılığı açısından HCV negatif bir donörden HCV pozitif alıcıya yapılan nakilin sonuçları arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Donörde serolojik olarak AntiHCV taraması yapmak alıcıya bulaşı önceden görmemizi sağlamaz (74). IgG (+) HCV'li donörden organ transplante edilen alıcıların %50'sinde AntiHCV(+)liği, %74'ünde PCR ile tespit edilebilen HCV viremisi ve %35'inde KC hastalığı gelişimi görülür (73). Son 15 yılda HCV virus prevalansındaki artmayla birlikte buna bağlı siroz nedeni ile yapılan transplant sayısında da bir artış gözlemlenmiştir (10,57). Enfeksiyon öyküsü olan donörlerde, greftin KC Tx için kullanılmadan önce rutin KC biyopsisi (Bx) yapılması önerilir (75).

### 3.4 Split

Split Kc transplantasyonu donör havuzunu genişletmeye yönelik cerrahi bir stratejidir. Bazı serilerde split nakillerde normal transplantasyonlara göre artmış oranda (%26) bilier komplikasyonlar olduğu görülmüştür (76,77). Bununla birlikte çoğunlukla split greftler ile normal greft takılan transplantasyon sonuçları neredeyse birbirine yakındır. Ve ayrıca split KC nakli pediatrik alıcılar için bekleme listesinde daha uzun süre beklemelerini engelleyerek belirgin bir avantaj sunar (78). Split nakil, alıcı sayısını artırır ve bu tüm kadavra donörler arasında sadece %15 kadar mümkündür (79, 80). Split karaciğer nakli yapılması greft sağkalımını negatif yönde etkileyen faktörlerdendir. Bununda sebebi split yapılması için geçen sürede soğuk iskemi süresinin iyice uzamasındandır (27). Konvansiyonel split greftlerde (sağ trisegment-sol lateral) mortalite oranı 1,96 kat artar. Ayrıca bunlarda small for size (SFS) ve biliyer komplikasyon görülme oranı daha yüksektir. Full sağ yada full sol greftlerde aynı anda iki erişkin hastaya transplante

edilebilir. Son olarak reduced sized greftlerde 1 yıllık sağkalım oranının yaklaşık %70 oranındadır.



Resim 4. Split yapılmış bir karaciğer örneği

### 3.5 Hipernatremi

Donör hipernatremisi ilk defa PNF riskindeki yükselmeye neden olan muhtemel bir faktör olarak 1990'larda tanımlanmıştır (81-85). Hipernatremi beyin ölümü vakalarının çoğunun en sık bulgusudur. Donör hipernatremisinin transplantasyondaki durumu tamamıyla açık değildir. Ancak çoğu çalışma donör sodyumunun (Na) greft fonksiyonunu etkilediğini ve greft kaybı riskini artırdığını göstermiştir (83,85). Kadavra donörlerde  $Na > 170$  ise ciddi,  $Na$  160-169 ise orta derceli hipernatremi ve  $Na < 160$  ise hafif olarak sınıflandırılabilir. Mekanizma;  $Na > 150$  olduğunda hepatosit hücre şişmesi gerçekleşir buda reperfüzyon aracılı hasarın şiddetlenmesine ve sonuçtata

greft fonksiyon bozukluğuna neden olur. Plazmadan hücre içine suyun hareket etmesi ile dirençli osmolalite artışı olur. Buda hücre içinde ödem gelişip fonksiyonunu yitirmesi anlamına gelir. Sodyum artışının nedeni muhtemelen, donörde diabetes insipitus (DI) ve sıvı dengesindeki bozulma ile ilişkilidir (83,85). Na>155 olan greftler ile yapılan karaciğer nakilleri PNF ile yakından ilişkilendirilmiştir (%18,5) ve artmış greft kaybı, yüksek enzim seviyeleri ve daha fazla uzamış protrombin zamanına neden olur (86). Bu yüzden KC nakli sonuçlarının iyi olması ve sağkalım için donör Na değerinin düzeltilmesi önerilir.

### **3.6 Enfeksiyon Varlığı**

Donörlerdeki en sık görülen enfeksiyonlar bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarıdır. Ve temel olarak üriner sistem ve solunum sistemini etkiler. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonun alıcıya bulaşması muhtemeldir (87). Hem alıcı hemde donörün yeterli antibiyoterapi (AB) almaları , alıcıda enfeksiyon riskini belirgin olarak azaltacaktır (88). Bunlara bakteriyel menenjitli donörlerde dahildir (89). Buna ek olarak , marjinal kadavra greft kullanımındaki artışa bağlı olarak asemptomatik donörlerin KC greftlerinde yaygın olmayan enfeksiyon ve metabolik hastalıkların insidansında yükselmeye neden olur (90,91). Örnek olarak; HTLV-1, HTLV-2, batı nil virüsü, kuduz virüsü, histoplazmozis, şiştozomiazis, sıtma ve ekinokok verilebilir (92).

### 3.7 Hipotansiyon Ve İnotropik Ajan Desteği

United Network of Organ Sharing (UNOS) verilerine göre uzamış hipotansiyonun greft kaybında çok önemli bir rolü yoktur (18). Yapılan bir çalışmada donörün norepinefrin almış olmasının transplantasyon sonrası greft kaybı riskini artırdığına dair bilgi varken, (93) başka bir yayında ise tam tersi olarak donör fonksiyon kaybı riskini norepinefrin ile azaldığına dair bir söylem mevcuttur (85,94). Erken dönem greft fonksiyonunda dopamin dozu 10 µg/kg/dak. (46) veya 6 µg/kg/dak. (47) verilmiş olmasının belirgin etkisi vardır. Bununla birlikte uzamış hipotansiyon ve hemodinamik instabilite greft disfonksiyon riskini artırabilir bunu göstermede inotropik destek kullanımını bir marker olarak kullanılabilir (18,95).

### 3.8 Uzamış İskemi Süresi

Karaciğer greft disfonksiyonunun ana nedenlerinden biri iskemiye bağlı gelişen hasardır. Uzamış iskemi süresi KC prezervasyon hasarı için bağımsız risk faktörüdür (96). Soğuk iskemi 14 saat üzerinde olan prezervasyon hasarında bilier yapılar ve düşük greft sağkalımı için iki kat riski artırır (96-99). Ayrıca uzamış soğuk prezervasyon hasarı ile sinusoidal hücre hasarı ve hiperkoagülopati arasında ilişki vardır (100). Soğuk iskemi metabolik aktiviteyi on kat azaltırken, anerobik metabolizma ve laktik asit artışına neden olur. ATP azalması ve hipoksantin artışı sonuçta serbest oksijen radikallerinde artışa neden olur. Buda iskemi-reperfüzyon hasarı yapar. Aynı zamanda perop soğuk ve sıcak iskemi sürelerinin değişkenliğinde rölatif mortalite riskini artırdığını göstermiştir (101,102). Ayrıca uzamış sıcak iskemi soğuk iskemiye bağlı oluşan hasarı iyice artırır.

### 3.9 Malignensili Donörler

Donör yaşı ilerledikçe daha yüksek oranda malignensi riski kaçınılmazdır (103). Eskiden malignitesi olan birisi donör olarak kabul edilmezdi. Ancak günümüzde nonmelanom cilt kanserleri (bazal hücreli kanser yada squamoz hücreli kanser gibi düşük dereceli cilt tümörleri vb.) ve seçilmiş santral sinir sistemi (SSS) kanserleri (özellikle glioblastom ve medulloblastom), premalign olan serviks karsinoma in situs (104) gibi tümürlü donörlerin organlarının kullanımını rutindir ve alıcıya kanser transmisyon riski düşüktür (103). Donör havuzunda, SSS tümörü olan donörlerin oranı yaklaşık %1-4'dür. Yapılan bir çalışmada SSS tümürlü donörlerden alınan organların nakli ile SSS tümörü olmayanlardan yapılan nakilleri karşılaştırılmış; 39 hastada transplantasyonu izleyen dönemde malignensi gelişmiş, ama bunlardan hiçbiri donör kaynaklı tümörler değilmiş (105). Bunlar arasında SSS tümürlü donörlerden alınan organlarda , immünsüprese hastalarda SSS tümörünün yayıldığını kanıtlayan elle tutulur bir kanıt yoktur. Bazı yayınlarda ise resipientte transplantasyon sonrası SSS tümör yayılımı olduğu söylenmiştir (106-109). Ancak literatürde böyle donörlerden yapılan ve başarılı olmuş transplant vaka sunumları vardır (110). SSS tümürlü donörler eğer önceden kraniotomi yada şant cerrahisi geçirmişler ise, SSS dışındaki organlara tümör yayılım riski vardır. SSS lenfoması ilerlemiş dahi olsa SSS'nin immünolojik bir barınak olmasında dolayı sistemik yayılım göstermez. Şuanki düşünce nonmelanom cilt kanserleri, çoğu SSS tümörleri ve in situ kanserlerde transplantasyon için organ kullanımının güvenli olduğu yönündedir (111). Smith ve ark. 2001'de malignensi öyküsü olan tüm donörler içerisinde en büyük payın SSS tümörlerinin aldığını rapor etmiştir (112-114). Buell ve ark. düşük dereceli SSS tümürlü donörlerin, böyle bir risk faktörü taşımamalarına rağmen, %7 oranında geçiş riski taşıdığını rapor etmişler (115). Ancak melanom, koryokarsinom, lenfoma, meme kanseri, akciğer, böbrek ve kolon kanseri öyküsü yüksek oranda alıcıya kanser geçişi gösterebilir (111). Bekleme listesindeki ölümlerle karşılaştırıldığında donör kaynaklı tümöre bağlı

ölümlerin oranı düşüktür (105). Malignenesili donörlerin alıcıda oluşturacağı tümör geçişi hakkında tam bir risk analizi yoktur. Literatürde şimdiye kadar onyediyedi adet transplant sonrası tümör geçişi görülmüş olan kadaverik KC Tx vaka sunumu mevcuttur (105). Bu tür SSS tümörlerinin tanısından sonra organın çıkarılacağı zamana kadar geçen sürenin ne kadar olması gerektiği konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Malign SSS tümörü olan donörden alınan organların takıldığı alıcılara en az 2 yıllık izlem gerekmektedir.

### **3.10 Anatmik Varyasyon Ve Greft Hasarı**

KC'in en sık anatomik varyasyonları hepatik arterlerdedir. Yaklaşık %30 oranında görülür (116-119). Anatomik varyasyon KC nakli için kontraendikasyon değildir. Bu varyasyonların organ çıkarımı sırasında bilinmesi ve tanınması çok önemlidir. En sık görülen arteriyel varyasyon ise superior mezenterik arterden (SMA) orjin alan replace yada aksesuar sağ hepatik arterdir. (8-10,6 %) Önce varyasyon tanımlanmalı sonra back-table sırasında rekonstrüksiyon gerekip gerekmediği hesaplanmalıdır. Bu varyasyonlar yaklaşık %42 oranında back-table sırasında ek arteriel anastomoza ihtiyaç duyan rekonstrüksiyonlar gerektirir. (En çokta SMA'dan sağ hepatik artere (%78,6) ). Donör hepatik arteri ile greft arasında fazladan yapılan her bir anastomoz tromboz riskini artırır dolayısıyla greft sağkalımı kötü yönde ekilenir. Toplamda %9,7 oranında hasta grubunda hepatik arter trombozu görülür (120).

### 3.11 Alıcıyla İlişkili Kriterler

KC alıcısının genel durumu greft fonksiyonunu en önemli etkileyen faktördür. Örneğin; PNF insidansı fulminant hepatite bağlı Tx yapılanlarda diğer endikasyonlara bağlı Tx yapılanlara göre daha yüksektir (121). Ek olarak hepatorenal sendromda olduğu gibi renal yetmezlik görülen durumlarda transplantasyon sonrası artmış PNF ile ilişkilidir (99). Ayrıca aşırı kilolu (BMI>30) alıcılarda enfeksiyon, solunum yetmezliği ve sistemik vasküler komplikasyonlar gibi transplant sonrası görülen postoperatif komplikasyon riskinde artış olduğu rapor edilmiştir (122). Marjinal donör greft kullanılan alıcılarda immünsüpresyon seçiminde aynı zamanda postoperatif komplikasyonları etkilemesi açısından önemlidir. Eskiden organ dağıtımı sırasında listeye önce yazılan daha önce organ nakli olabiliyordu. Ama bu seferde listede geride olan ancak genel durumu sırayı beklemeyi tolere edemeyecek hastalarda nakil olamadan ölmelerine neden oluyordu. UNOS 2002'de, sıralamada MELD skorunu devreye soktuğundan beri hastaların aciliyeti ön plana çıkmıştır. Yani sırada geride dahi olsa hastanın MELD skoru yüksek ise daha önce organ nakli için şansı vardır. MELD skoru genellikle posttransplantasyon dönemdeki alıcı sağkalımını önceden hesap edebilmek için kullanılmaktadır.

Bunun dışında 2-3 tane farklı skora sistemi daha bu amaçla kullanılmaktadır. Bunlardan ilki BAR (balance of risk ) skoru , bir diğeri D-MELD skoru ve sonuncusu ise SOFT (Survive Outcomes Following Liver Transplantation ) skorudur. BAR skora sistemi alıcıya ait 5 değişken ile donör yaşına bağlı olarak posttransplant 3. aydaki alıcı sağkalımını değerlendirir. Günümüzde çok sık kullanılmamaktadır. (c istatistik 0,7) Ayrıca D-MELD skora sistemi , (D=donör yaşı) BAR yada SOFT ile karşılaştırıldığında daha az değerli bir modeldir. (c istatistik 0,6).



SOFT skorlama sistemindedeki BAR'da olduğu gibi transplantasyon sonrası 3. aydaki alıcı sağkalımını donör ve alıcı bağımlı kriterler üzerinden değerlendirmeye çalışan bir sistemdir. (123) SOFT skorlama sisteminde risk grupları bekleme listesindeki mortalite ile posttransplantasyon mortalite arasındaki dengeyi sağlamaya yönelik olarak düzenlenmiştir. Düşük risk (0-5 puan), düşük-orta risk (6-15 puan), yüksek-orta risk (16-35 puan), yüksek risk (36-40 puan) ve nafile (40 puan üzerinde) olarak 5 adet puanlama mevcuttur. 40 puanın üzerinde olan son grubtaki mortalite oranı bekleme listesindeki MELD 40 olan birinden daha yüksek bir mortaliteye sahiptir.

<b>RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>PUAN</b>
Yaş >60	4
BMI >35	2
Daha önce 1 kere transplantasyon olmuş	9
Daha önce 2 kere transplantasyon olmuş	14
Daha önce abdominal cerrahi öyküsü	2
Albümin <2 g/dl	2
Diyaliz ihtiyacı	3
Transplantasyon öncesi diyaliz	6
Transplantasyon öncesi hastane yatışı	3
MELD>30	4
Transplantasyon öncesi destek tedavisi	9
Ensefelopati	2
Portal ven trombüsü	5
Transplantasyon öncesi asit	3
Transplantasyon öncesi portal kanama (48 h)	6
Donör yaşı 10-20	-2
Donör yaşı >60	3
Donör ölüm nedeni serebro vasküler yaralanma ise	2
Donör kreatinin >1,5 mg/dl	2
Soğuk iskemi süresi 0-6 saat	-3

Tablo 1. SOFT skorlama sistemi

KRİTERLER	HASTA DURUMU				OR (GA %95)	P
	SAĞ		ÖLÜ			
	N	%	N	%		
<b>Başvuru Şekli</b>						
Hastane	20	44,4	25	55,6	0,95 (0,48-1,88)	0.89
Ev	38	43,3	76	56,7		
<b>MELD</b>						
33<	3	27,3	8	72,7	2,29 (0,58-8,99)	0.22
33≥	68	46,3	79	53,7		
<b>Fulminan/Kronik</b>						
Fulminant	20	44,4	25	55,6	0,95 (0,48-1,88)	0.89
Kronik	58	43,3	76	56,7		

Tablo 2. Sağkalımı etkileyen alıcıya ait etkenler ve istatistiksel sonuç.

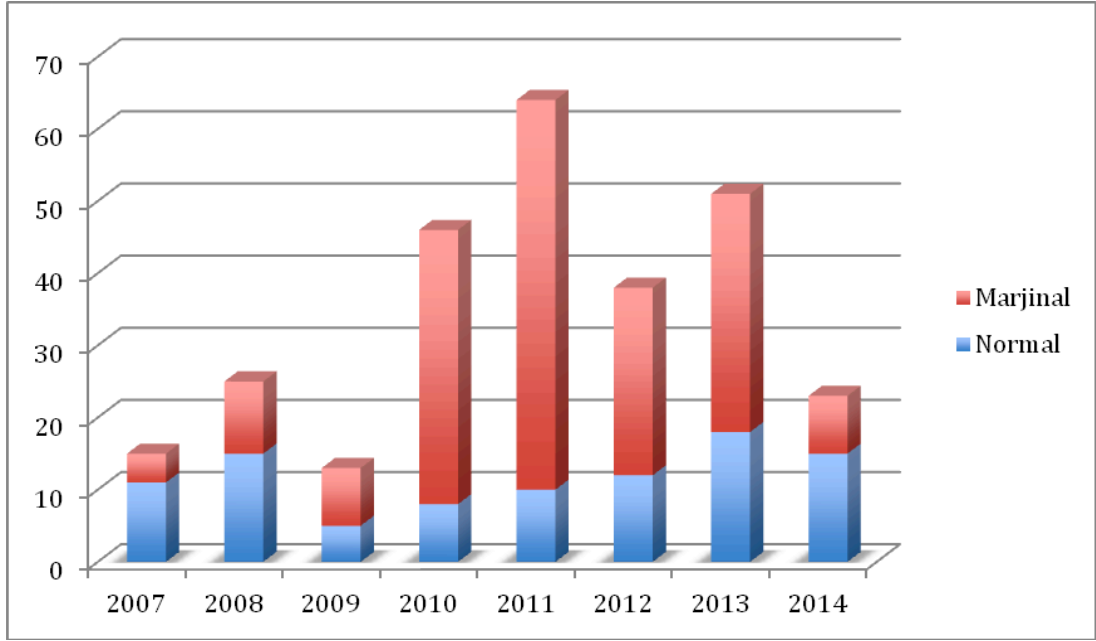
## 4 PATOFİZYOLOJİ

### 4.1 Marjinal Donörde Patofizyoloji

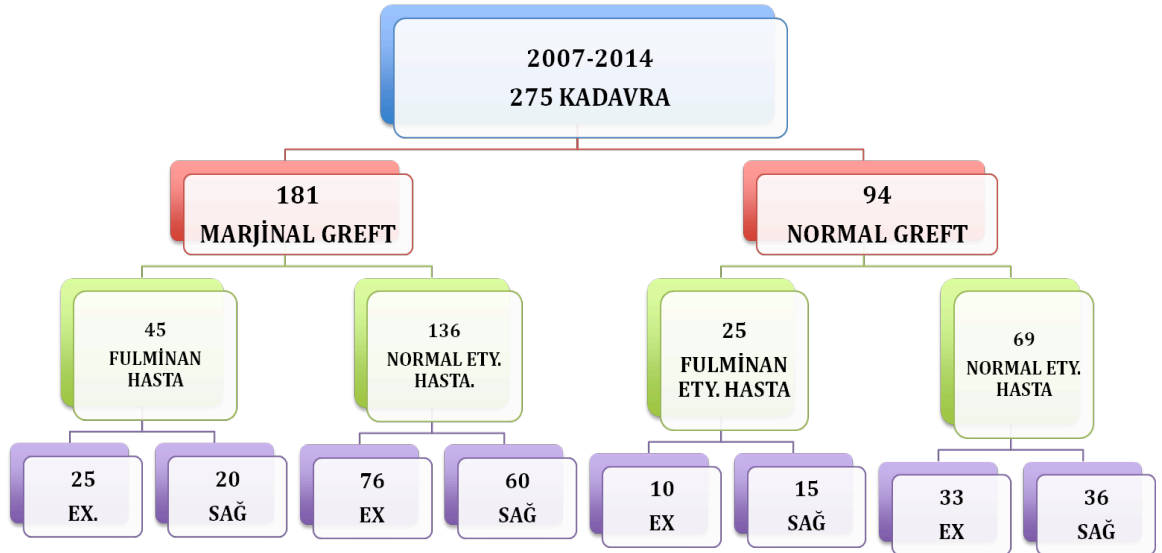
İskemi-reperfüzyon (IR) hasarı marjinal organlarda görülen greft disfonksiyonunu destekler. Kan akımının yeniden sağlanması iskemiyi nedeniyle mevcut durumu iyice ağırlaştırır. Endotel hücrelerinin IR hasarı, doku hasarı yapan nötrofillerin migrasyonuna, adezyonuna, aktivasyonuna ve harekete geçmesine neden olarak sinusoidal mikrosirkülasyonu bozar. Karaciğer naklindeki IR hasarı PNF ve azalmış greft fonksiyonuna neden olur ve morbiditenin artmasına neden olur. Prezervasyon hasarı 4 aşamada gerçekleşir; 1-preprezervasyon hasarı, 2-soğuk iskemiyi, 3-sıcak iskemiyi ve 4-reperfüzyon hasarı. Harvesting sırasında cerrahi travma, donörün cerrahisi sırasında hipotansiyon, beyin ölümünden sonra olan kardiyovasküler instabilite, yağlı KC, ilaç suistimali, donörün alkol öyküsü olması preprezervasyon hasarını artırabilir. Soğuk prezervasyon, hasarlanma etkileri ile ilişkilidir. Kupffer hücreleri, endotel hücreleri ve İto hücreleri hepatositlerle karşılaştırıldığında soğuk IR hasarına daha duyarlıdır. Steatotik greft IR hasarına transplantasyon sonrası daha duyarlıdır. Bazı marjinal greftler hipoksiye daha az tolerans gösterirken, reperfüzyon hasarına daha duyarlıdır. (124-126)

## 5 GEREÇ VE YÖNTEM

2007 ve 2014 yılları arasında karaciğer nakli için kullanılan 181 adet marjinal kadaverik donörün, greft ve alıcı sağkalımına etkilerini retrospektif veri taraması ile incelenerek kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen kadavra greftleri, genişletilmiş donör kriterlerinden en az bir en fazla yedi tanesini içermektedir. Toplamda çalışmaya 13 adet greft bağımlı ve 3 adette recipient bağımlı değişken dahil edildi. Çalışmanın istatistiksel yöntemi; Univariate Logistic Regression yöntemi kullanılarak elde edilmiştir ve  $p < .05$  anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen kadavraların marjinal olarak kabul edilmesine neden olan kriterler; greft yaşının 75 ve üzerinde olması, greftte en az grade I yada daha fazla oranda yağlanma olması, donörün obez olması (BMI>30), 5 günden daha uzun süre yoğun bakımda (ICU) yatış öyküsü olması, split karaciğer nakli yapılmış olması, hipotansiyon ve inotropik destek almış olması, hipernatremi varlığı ( $Na > 171$  mEq/L), uzamış iskemi süresi (>10 saat), donörün HBV yada HCV enfeksiyonlarından herhangi birine sahip olması, kullanılan karaciğerde kistik lezyon varlığı, donörün bilinen bir SSS tümörüne sahip olması, organ çıkarımından önce transaminazlarında yükseklik tespit edilmiş olması, greftte back-table sırasında rekonstrüksiyon gerektirecek bir anatomik hasar yada varyasyon olması, ve son olarak donörün ICU yatışı sırasında sistemik bir enfeksiyonun varlığı değerlendirildi. Ayrıca grefte ait etkenlerin yanında, MELD (Model Of End Stage Liver Disease) skoru (MELD>33), fulminant yada kronik bir hadiseyle ilgili nakil yapıldığı ve yaş gibi alıcıya ait kriterlerde değerlendirildi. Tüm bu değişkenler tablo 2 de istatistiksel olarak değerlendirildi.



Şekil 5. 2007 ile 2014 arasında marjinal ve normal kadavra kullanma oranları



Şekil 3. 2007-2014 arası toplam KKN sayıları ve sağkalım

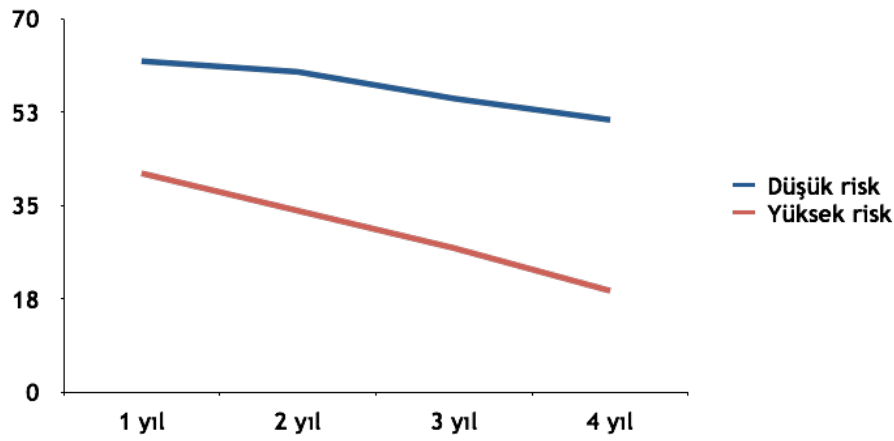
## 6 BULGULAR

Merkezimizde 2002 yılından beri canlı ve kadaverik karaciğer nakli yapılmaktadır. Bugüne kadar toplamda 1300'ün üzerinde karaciğer nakli yapılmıştır. Bunlardan 2007 yılından sonra yapılanların yaklaşık 275 tanesi kadaverik karaciğer naklidir. Bu dönemde takılan greftlerinde yaklaşık 181 tanesi yukarıda sayılan genişletilmiş donör kriterlerinden en az bir tanesini içeren ve marjinal donör olarak sınıflandırılan gruba dahildi. (Şekil 5)

Marjinal kadavra greft takılan recipientlerin yaş ortalaması 44 (dağılım, 4 aylık ile 70 yaş) ve MELD skoruda ortalama 18,8 (dağılım, 7-60) idi. Sağkalım üzerine etkisi olan ve grefte bağlı her bir değişken her bir alıcı için tek tek incelendi. Çalışmaya kabul edilen alıcılardan 45 tanesine akut fulminant ve 134 tanesinde diğer karaciğer hasarı yapan nedenlere bağlı nakil yapıldı. İncelenen kriterler arasında sadece hipotansiyon ile buna bağlı verilen inotropik ajan desteği ( GA=0,52 p=0.039) ve obezite (GA=4,02 p<0,023) anlamlı olarak (p< 0.05) sağkalım üzerine etkili bulundu. İnotropik destek olarak çeşitli ajanlar kullanılmıştı. Bunlardan en çok tercih edileni ise dopamin infüzyonu idi. Bunun yanında dobutamin, adrenalin ve noradrenalin destek amaçlı kullanılan diğer inotropik ajanlardı. Donörlerden 44'ü bu şekilde inotrop desteği almış, bu greftlerin takıldığı alıcılardan 25 tanesi ölü ve 19 tanesi halen yaşamaktadır. Ayrıca bundan bağımsız olarak veriler incelendiğinde kullanılan bazı greftlerin alındığı donörlerin BMI'lerin 30-42 arasında değiştiği görülmektedir. Toplamda 17 adet BMI>30 olan obez donörden alınan greft kullanılmış ve bunların takıldığı alıcılardan sadece 3 tanesi yaşamakta, 14 tanesi ölmüş. Ancak burada bir ayrıntı önemli. Kabul edilen ve BMI>30 olan bu donörlerden alınan greftlerdeki yağlanma derecesi tam olarak bilinmemektedir. Greftin kabulü sırasında makroskopik olarak değerlendirilme yapılmıştır. Bunlar dışındaki donör bağımlı yada alıcıya ait diğer tüm parametrelerin istatistiksel olarak recipient yada greft sağkalımı

üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı görüldü. ( $p>0.05$ ) Kullanılan marginal kadavra greftlerinden 23 tanesinde donör yaşının 75 ve üzerinde olduğu bunlardanda 11'inin sağ geri kalanının ise öldüğü görüldü. Ayrıca obeziteden bağımsız olarak harvesting sırasında yapılan karaciğer biyopsilerinde grade 1 ve üzeri yağlanma olduğu tespit edilen 12 greftin takıldığı recipientlerden sadece 4 tanesinin yaşadığı geri kalanının ise ölmüş olduğu görüldü. Split karaciğer nakli aslında mortaliteden çok morbiditeyi etkilemiştir. Bununda son dönemlerde kliniğimizde uygulanmaya başlanan in vivo split tekniği ile büyük oranda çözümlendiği görülmektedir. Bu yüzden günümüzde split karaciğer nakli belkide marginal olmaktan çıkarılabilir. İncelenen diğer kriterlerden donör sodyumunun 172 ve üzerinde olması, donörün yattığı dönemde en az 1 veya daha fazla kez kardiyak arrest geçirmiş olması, 5 günden fazla ICU yatış öyküsünün olması, harvesting sırasında yada sonrasında greftin kendisi yada ana vasküler yapıları üzerinde meydana gelen hasar, kc kist hidatikli yada pozitif hepatit virolojisi olan donörden alınan greftlerin kullanımı ayrıca ICU yatışı sırasında enfeksiyon üremesinin olmasının aslında direk mortalite üzerine etkisi olmasada komplikasyon gelişme riskini artırarak dolaylı olarak mortaliteyi etkilemiş olabileceği çok açık değildir. Tabiki tek başına grefte ait etkenlerin survival üzerine etkisini incelemek doğru olmayacaktır. Bunun yanında alıcıya ait faktörlerde önemlidir. Bu çalışmada istatistiksel olarak direkt bir etkisi olmadığı tespit edilmiş olsada yinede dolaylı olarak mortalite üzerine etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak incelenen ve marjinal kadavra donör grefti takılan toplam 181 hastadan 101 tanesi ex olmuş ve 80 tanesinde halen yaşamaktadır.

Bu durum eğer marjinal greft takılmayan yani ideal diyebileceğimiz greft takılmış olan diğer kadaverik karaciğer nakilleri ile karşılaştırıldığında ise toplamda 94 hastaya karaciğer nakli yapılmış, 43 tanesi ex olmuş ve 51 tanesi yaşıyor. (Şekil 3) Buna göre, marjinal kadavra greft kullanılan alıcıların yaklaşık % 43,6'sı ve ideal kadavra greft kullanılanların ise yaklaşık 54,3'ü halen yaşıyor. Bu durumda yaklaşık dünya ortalaması ile neredeyse aynı oranlardır. (Şekil 4)



Şekil 4. Marjinal ve normal kadavra transplantasyon 4 yıllık sağkalım Oranları



KRİTERLER	SAĞ		ÖLÜ		OR(CI %95)	P
	N	%	N	%		
Yaş						
75>	68	42,9	89	57,1	0,82(0,34-1,97)	0.66
≥75	11	47,8	12	52,2		
Hepatosteatoz						
Grade I<	4	33,3	8	66,7	1,59(0,46-5,49)	0.45
Yok	75	44,3	93	55,7		
Obezite						
BMI>30	3	17,6	14	82,4	4,02(1,11-14,5)	<b>0.023</b>
BMI<30	76	46,3	87	53,7		
Split TX						
Evet	26	36,6	45	63,4	1,60(0,87-2,96)	0,128
Hayır	53	48,1	56	51,9		
Hipotansiyon+İnotrop desteği						
Var	55	49,5	56	50,5	0,52(0,27-0,97)	<b>0,039</b>
Yok	24	33,8	45	66,2		
Hipernatremi						
Na≥172	8	38,1	13	61,9	1,29(0,50-3,29)	0,59
Na<172	71	44,3	88	55,7		
Kardiyak arrest						
1 kez ve/veya fazla	23	46,5	26	53,1	0.82(0,42-1,6)	0,57
yok	56	42,3	75	57,7		
Soğuk iskemisi süresi						
≥10 h	68	42,9	89	57,1	1,32(0,54-3,2)	0,53
<10 h	11	50,0	11	50,0		
ICU yatış						
≥5 gün	38	40,4	56	59,6	1,34(0,74-2,42)	0,33
<5 gün	41	47,6	44	52,4		
Greft hasarı						
Var	9	64,3	5	35,7	0,39(0,12-0,24)	0,10
Yok	70	41,8	96	58,2		
Greft'te kist varlığı						
Evet	2	100,0	0	0,0		0,18
Hayır	77	42,9	101	57,1		
Hbv + greft						
Evet	2	16,7	5	83,3	4,01(0,45-35,0)	0,17
Hayır	77	44,5	96	55,5		
Hcv + greft						
Evet	1	50	1	50	0,77(0,04-12,5)	1,0
Hayır	78	43,5	100	56,5		
Donör enfeksiyon varlığı						
Evet	11	42,3	15	57,7	1,06(0,45-2,46)	0,88
Hayır	68	43,8	86	56,2		
SSS tümör varlığı						
Evet	6	46,2	7	53,8	0,89(0,28-2,77)	0,84
Hayır	73	43,4	94	56,6		
Transaminaz yüksekliği						
Var	9	36,0	16	64,0	1,44(0,60-3,46)	0,41
Yok	70	44,8	85	55,2		

Tablo 3. Sağkalımı etkileyen greft bağımlı etkenler ve istatistiksel sonuç.

## 7 TARTIŞMA

Her geçen gün iyice artan karaciğer bekleme listesindeki hasta sayısına karşılık aynı oranda artış göstermeyen kadavra organ bağışı nedeniyle bir çok hasta daha nakil olamadan kaybedilmektedir. Şanslı olanlar için ailesinden birilerinin karaciğer parçası kullanılabilir. Ya canlı bir karaciğer vericisi olmayanlar? Bu tür sıkıntılar nedeni ile nakil yapılan merkezler yeni arayışlar içine girmiş ve sonuçta günümüzde halen bazı merkezlerce kullanılması uygun görülmeyen organların kullanılabilceğini gösteren yeni kriterler geliştirilmiştir.

Marjinal donör olarak adlandırılan bu grup organ donörlerindeki kriterler aslında beyin ölümünü gerçekleştirdi kabul edildikten sonra yapılan değerlendirmeler ile hastanın ve alındığı zaman greftin sağkalımını belirlemede önemlidir. Bunlar arasında ileri yaş, greft yağlanması, donörün uzun süre yoğun bakım yatış öyküsünün olması, enfeksiyon veya malignite varlığı, karaciğer enzimlerinde bir sebepten dolayı yükseklik olması, greft çıkarılırken hasarlanması, donörün yoğun bakım takipleri sırasında en az 1 veya daha fazla kez kardiyak arrest geçirmiş olması , viral hepatit mevcudiyeti, hepatosteatozdan bağımsız yada bağımlı obezite (BMI>30) varlığı veya son olarak grefti ikiye bölme işlemi yani split uygulanmış olması sayılabilir. Tabiki bunların yanında alıcının bazı demografik özellikleride sağkalımı etkiler. Örneğin yaş, MELD skoru ve fulminant/kronik hastalık nedeniyle nakil yapılmış olması gibi. Hepsi bir arada değerlendirildiğinde sağkalım hakkında ayrıntılı bilgiler elde edebiliriz. Fulminant yetmezlikli veya kronik hastalıkların akut alevlenmeleri sırasında bazen marjinal kadavra greftleri kullanmak alıcının hayatını kurtarır.

Bizim çalışmamızda da yaklaşık 45 fulminan yetmezlikli hastaya marjinal kadavra organ takılmış ve sonuçlar fulminant olupta ideal greft takılan hastalarla karşılaştırılmıştır. Mortalite oranları her iki grupta birbirine çok yakın olarak bulundu. Burada önemli olan bu tür hastaların eğer organ takılmazsa belki bir kaç saat yada gün içinde kaybedileceklerini ve hastanın hayatını kurtarmak için kısıtlı donör havuzunda çokta seçiçi olmamak gerektiğini bilmektir.

Bu kriterleri tek tek ele almamız gerekir ise öncelikli olarak donör yaşı önemlidir. 70 yaş üzeri donörlerden alınan organların sanıldığı aksine sağkalımı negatif yönde etkilemediği artık tüm nakil merkezlerince kabul edilmektedir. Merkezimizde kullanılan marjinal organların büyük bir kısmında ileri yaş bir kriter olarak mevcuttu. İlk başlarda ileri yaştaki donörlerden alınan greftlerin kullanımında klinik olarak çekimsiz bir tavır sergiliyorduk ancak zaman içinde bizlerde gördük ki bu tür organların kullanımı ile sağkalım arasında çokta anlamlı bir fark yoktu ve bundan sonra günümüze kadar artan oranda ileri yaş kadavralardan alınan organların kullanımımızda bununla paralel olarak artış gösterdi. (Şekil 2) Toplamda 23 kadaverik karaciğer naklinde (KKN) 75 yaş ve üzeri donörden alınan organlar transplante edilmiş ve 75 yaş altı ile arasında anlamlı ve istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür. Diğer bir kriter ise karaciğerde olan yağlanmanın miktarıdır. Greft disfonksiyonunu etkileyen en önemli etkenlerden biri diyebiliriz. Aslında hepatosteatoz kadavra yada canlı tüm organ bağışçılarının %25'inde mevcuttur. Yağlanmanın derecesi sağkalım üzerine ters oranda etki eder. Yağlanma arttıkça greft disfonksiyon riskide artar. Sonuçtada en az grade 1 ve üzeri yağlanma olan toplam 12 KKN yaptık. Aslında bu organların erken dönemde fonksiyonel bozukluk gösterebileceği endişesi hep vardı. Hepatosteatozu olmayan grub ile sonuçlar arasında istatistiksel anlamda bir farkın olmadığı görüldü.

Önemli olan bir diğer noktada marjinal bir organın çıkarımı sırasında yada sonrasında iatrojenik yaralanmalar ile daha da marjinalleştirmemek gerektiğini bilmektir. Örneğin mümkün olduğunca kısa zamanda (soğuk iskemi süresi uzamadan) takılacağı merkeze ulaştırılmalı yada harvesting

sırasında greftin hasarlanması minimize edilmeye çalışmalıdır. 14 hastaya takılan greftte hasar oluşmuştu ve bunların tamamı backtable işlemi sırasında onarılarak sorunsuz şekilde transplante edilmiştir. Merkezimizin organın çıkarılması ile v.cava ve v. porta klemplerinin açıldığı reperfüzyon arasında geçen süre yani soğuk iskemi süresi genellikle 10 ila 14 saat arasındadır. Soğuk iskemi süresinin dahada uzaması durumunda transplant sonrası greftin fonksiyon bozukluğuna, geç fonksiyon göstermesine yada primer nonfonksiyon gelişmesine neden olabilmektedir. Sonuçta bir organın soğuk iskemi süresi ne kadar kısa olursa postoperatif morbidite görülme oranıda okadar az olacaktır.

Hipernatreminin grefte olan klinik etkisi net değildir. 1990'dan önceki yayınlarda sodyum yükdekliliğinin greft kaybı açısından artmış risk faktörü olduğu yönünde bilgiler vardı. Ama bu çalışmalar hem sayı hemde metod olarak yetersizdi. 1990'dan sonraki çalışmalarda ise  $Na > 155$  ile  $Na < 155$  olan donörlerden alınan greftlerin takıldığı hastalar arasında morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Hala günümüzde bazı merkezler hipernatremisi olan donörlerden alınan organların kullanımı konusunda çekimser davranmaktadırlar. Buna da sebep olarak sodyum yüksekliğine bağlı gelişen hücrel ödemi ve buna bağlı gelişen hepatosit hasarı ile greft fonksiyon bozukluğunu savunmaktadırlar. Biz yaptığımız 21 kadaverik karaciğer naklinde sodyum seviyesi 172 ve üzerinde olan donörlerden alınan karaciğer kullandık. Postoperatif dönemdeki ilk sonuçlarda karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı bir bulguya rastlamadık. Buna ek olarak normal serum sodyum seviyesine sahip diğer transplant hastaları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Buda demek oluyor ki yüksek serum Na olan kadaverik donörlerden alınan organları güvenli şekilde transplante edebiliriz.

Santral sinir sistemi (SSS) tümörü olan donörlerden alınan organların kullanımı ve immünsüprese alıcılara nakli ile ilgili en sık gözardı edilen durum tümörün transmisionudur. Bu yüzden cerrahlar SSS tümörü olan donörden çıkan organların kabulünde isteksiz davranırlar. Aslında günümüz bilgileri ışığında tümör transmision riskini doğru tanımlayan kesin bir veri yoktur.

Ayrıca önemli diğer bir noktada nakil yapıldıktan sonra tümör transmisyonuna kadar geçen süredir. Önceden yapılan birçok çalışmada bu veri yoktur. Kliniğimizde ise SSS tümörü olan kadavradan alınan karaciğerin takıldığı ilk hastamız 14 yaşında bir erkek hasta idi. Ve yaklaşık 3 yıl 8 aylık izleme süresince hastada herhangi bir transmisyon bulgusuna rastlanmamıştır. Toplamda elektif 14 hastaya SSS malignensili donörden alınan greft transplante ettik ve bunlardan 7 tanesi sağ diğer 7 tanesi ise başka sebeplere bağlı kaybedildi. Bu durum istatistiksel olarak bir anlam taşımamaktadır. Sonuç olarak kan beyin bariyerini geçen yüksek grade'li SSS tümörlerinde bile rekürrens sık değildir.

HBcAg (+), HBsAg (-) donörlerden alınan organların HBsAg (-) alıcılara transplantasyonu ile yaklaşık %33-78 oranında HBV alıcıya geçer. Bizim yapmış olduğumuz 7 tane HBsAg (+) donörden kadaverik karaciğer naklinin 4 tanesi yine HBsAg (+) alıcıya 3 tanesi ile başka nedenlere bağlı karaciğer yetmezlikli hastayadı. Ek olarak bu hastaların hepsine intraoperatif ve postoperatif dönemde hepatit B hiperimmünglobulini uygulandı. Hepatit B immunoglobulin ve nükleozid/nükleotid analogunun kombine kullanımı alıcıdaki HBV rekürrensini ve ayrıca donörden alıcıya HBV transmisyonunu engeller. Nakil yaptığımız 7 hastadan 5 tanesi postop erken dönemde başka sebeplere bağlı kaybedildiği için HBsAg (+) rekürrensi değerlendirilmemiştir. Ayrıca son 15-20 yıldır HCV prevelansındaki artışa bağlı olarak HCV sirozu nedeni ile yapılan karaciğer nakli sayısında artmaktadır. HCV (+) greft takılan HCV (+) yada HCV (-) alıcılar arasında greft ve alıcı sağkalımı arasında fark yoktur. Birkaç merkez HCV (+) alıcıya HCV (+) yada (-) organ transplantasyon sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Bizde merkezimizde HCV nedeni ile karaciğer yetmezliği gelişen 3 hastaya yine HCV (+) donörden kadaverik karaciğer nakli gerçekleştirdik.

Karaciğer nakillerinin yaygınlaşmaya başlaması ve uygun ve yeterli sayıda kadavra organ bulmadaki zorluklar merkezleri aynı zamanda yeni cerrahi tekniklerinde arayışı içine itmiş ve split yani bir karaciğeri 2 parçaya bölerek kullanma tekniği geliştirilmiştir. Buradaki en önemli sorun organın bölünmesi sırasında yaşanan teknik zorluklardır. Ayrıca bu tür nakillerden sonra kanama, safra kaçağı gibi komplikasyonların oranı normal kadaverik karaciğer nakilleri ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Kliniğimizde yaptığımız 71 adet split karaciğer nakli mevcuttur. Son dönemde biz, kadavra donörün bulunduğu merkezde in vivo split tekniği ile karaciğer greftini çıkarıyoruz. Böylece aktif portal, venöz ve arteriyel kan ve safra akımı devam ederken işlem yapıldığı için oluşan kanama yada safra yollarına ait kaçak daha greft çıkarılma aşamasında görülerek müdahale edilebilmektedir. Kliniğimizde genellikle yapmış olduğumuz split nakillerdeki karaciğerin büyük olan parçası bir erişkin ve küçük parça ise bir çocuk hastaya transplante edilmiştir.

Kullanılan greftlerden 49 tanesinde yoğun bakım yatışları sırasında en az 1 veya daha fazla kez kardiyak arrest gelişmişti. Buda sonuçta perifere giden kan akımının azalması yada kesilmesine neden olarak karaciğerin beslenmesini engeller ve dolayısıyla hepatosit hücrelerinin zarar görmesine neden olacaktır. Ancak zamanında ve uygun şekilde müdahale edilmiş donörlerden alınan organların kullanımı konusunda herhangi bir mortalite yada morbidite artışı olmayacağını düşünüyoruz.

Literatür incelendiğinde obezitenin tek başına bir risk faktörü olduğuna dair sınırlı yayın vardır. Greft obezitesinin yanında hepatosteatoz değerlendirilmesi genellikle makroskobik olarak harvesting sırasında yapılmaktadır. Bu ne derece doğru sonuç verir tartışılabilir. Tabiki BMI'deki artış vücuttaki genel yağ oranındaki artış ile birliktedir. Buda sonuçta karaciğerde bir yağlanmayla sonuçlanıp fonksiyon bozukluğu yapabilir. Merkezimizde kullandığımız 17 tane donörde hepatosteatozdan bağımsız olarak BMI>30'du. Posttransplant 3 tanesi halen yaşıyor iken 14 tanesi kaybedildi. Buda istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ) kabul edildi.

Herhangi bir sebepten yoğun bakım yatışları sırasında donörlerde olan hipotansiyon ve sonuçta buna bağlı verilen tansiyon yükseltici ajanların kullanıldığı durumlarda öncede belirtildiği gibi karaciğer fonksiyonları ile ilgili problemler yaşanabilir. Bunun sebebi hipotansiyona bağlı gelişen periferik kanlanma azalması mı yoksa kullanılan ajanların karaciğer üzerine olan etkilerimidir bilinmez. Böyle donörlerden aldığımız ve transplantasyon yapılan 111 donörün 55 tanesi kaybedildi. Ancak kaybedilen bu hastalarda tek marjinalite kriteri hipotansiyon değildi. Çoğunda hipotansiyon ile birlikte uzamış soğuk iskemi süresi, uzamış yoğun bakım yatışı, hipernatremi ve en aza 1 kez kardiyak arrest öyküsü gibi 3 yada 4 tane daha marjinal kriter mevcuttu. Diğer kadaverik karaciğer nakilleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p<0.05$ ).

Bunlar dışında bu tür greftlerinin takılacağı alıcı seçimide çok önemlidir. Örneğin yukarıda sayılan 2 pozitif marjinal kriteri olan bir kadavra grefti performansı daha yüksek olan genç bir alıcıya takmak transplant sonrası primer nonfoksiyon (PNF) riskini azaltmaktadır. Bizim merkezimizdeki yapılan 181 marjinal kadavra karaciğer naklinden 45 tanesinde alıcı yaşı 55 yaş ve üzerinde idi ve bunlardan 28 tanesi postoperatif dönemde herhangi bir sebebe bağlı kaybedildi. İstatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark olmasada yinede marjinal kadavra greftlerini dekompanse yetmezliği olmayan ve daha genç hastalarda kullanmak daha iyi sonuçlar verecektir.

Bekleme listesindeki hasta sayısı hergeçen gün artmasına karşın donör havuzundaki sayı aynı oranda artmamaktadır. Bu yüzden bekleme listesindeki %7 ile %16 hasta organ nakli olamadan ölmekte ve %8 hastada nakil yapılana kadar dahada kötüleşmektedir (127-130). Bekleme listesine giriş ve transplantasyon zamanındaki MELD skorlarında 1 puandan fazla artış gösteren recipientler ve en az 2 marginal donör kriterine sahip greftler artmış PNF ve ölümlerle birlikte . Marjinal donörler optimal olmasada, bekleme listesindeki ölüm riski yüksek olan hastalar için bir alternatiftir (131). Ülkemizde bu konuda birçok merkez halen bu organların kullanımı konusunda çekimser davranmaktadır. Ancak bizim sonuçlarımızdan

gördüğümüz aslında bu organların kullanımının greft ve recipient yaşam süresi üzerine olumsuz yönde bir tesirde bulunmadığıdır. (Şekil 4)

Perioperative değerlendirme , cerrahi teknik, ve immünsüpresyondaki gelişmeler sayesinde karaciğer nakil sonuçlarında günden güne daha iyi olmaktadır. Donör kısıtlılığı çoğu merkezi organ kabulündeki kriterlerini biraz daha esnekleştirilmiştir. Ayrıca bunda daha önceleri yapılan ve bu tür organların kullanıldığı nakillerin iyi sonuçlarında payı büyüktür. İncelenen hastalardan hepsinde en az 1 ve en fazla 7 marjinal donör kriteri pozitif. Yukarıda nakil sonrası kaybedilen çoğu hastada tek başına bir etken sebep değildi. Genişletilmiş donör kriterlerinden en az 5 veya daha fazlası pozitif olan hastalardı. Sonuç olarak tek başına bir kriter alıcı yada greft sağkalımını çok etkilememektedir. Sonuçlarımızdan da görüldüğü gibi uygun endikasyon ve uygun alıcıda marjinal kadavra kullanmanın normal kadavraya göre morbidite ve mortalite açısından anlamlı şekilde farklı olmamıştır. Bu başarımızın arkasındaki aslında yapmış olduğumuz nakil sayısının çokluğudur. Sayı arttıkça tecrübede artmıştır. Bize göre marjinal kadavraların yüksek volümlü ve gelişmiş transplant merkezlerinde kullanılması daha uygundur. Bizimki gibi yüksek volümlü ve teknik altyapısı yeterli olan merkezler bu tür organ nakillerinde başarılı sonuçlar elde ettikçe daha başka merkezlerinde zamanla organ seçim kriterlerini gözden geçirecekleri aşikardır.

## 8 SONUÇ VE ÖNERİLER

İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü olarak, kullandığımız marjinal organların sayısı ve sağkalım üzerine olan etkilerinin teknik alt yapıdaki gelişme ve yapılan nakil sayılarındaki artış ile kazanılan tecrübenin artması ile sağkalımı olumsuz yönde etkilemediğini ve ilerleyen zamanlarda marjinal greft kullanımının dahada yaygınlaşacağını düşünmekteyiz.



## 9 KAYNAKLAR

1. Welch CS.A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 1955;2:54–55.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659.
3. Haberal, M., Sevmis, S., Karakayali, H., Ozcay, F., Moray, G., Yilmaz, U., & Arslan, G. Pediatric liver transplant: results of a single center. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 2008: 6(1), 7-13.
4. Haberal M,Emiroglu R,Gülay H.Karaciğer transplantasyonu,Temel ve sistematik cerrahi;2004:711-736.
5. Yucetin L, Kececioglu N, Ersoy FF. Türkiye’de organ bağıışı ve nakline bir bakış. *Diyaliz, Transplantasyon ve Yanık*; 2003; 14; 2: 115-118.
6. Yasar M, Ogur R, Ucar M, Gocgeldi E, Yaren H, Tekbas ÖF, Korkmaz A. Bir sağlık meslek yüksekokulu son sınıf öğrencilerinin organ bağıışı konusundaki tutumları ve tutumlarına etki eden faktörler. *Genel Tıp Dergisi* 2008; 18; 1: 33-37.
7. Mohsin N, Militsala E, Budriddin M, et al. Attitude of the Omani population toward organ transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4305-4308.
8. Bilgel H, Sadıkoğlu G, Göктаş O, Bilgel N. A survey of the public attitudes towards organ donation in a Turkish community and of the changes that have taken place in the last 12 years. *Transpl Int* 2004; 17; 3: 126-130.

9. <https://organ.saglik.gov.tr/tr/istatistikler/beyin-olumu-istatistikleri>
10. Berlakovich GA. Clinical outcome of orthotopic liver transplantation. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 935.
11. Neuberger J, McMaster P. Liver transplantation: indications. In: Blumgart LH, Fong Y, eds. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. London: WB Saunders, 2000: 2055– 2069.
12. ATTIA, Magdy; SILVA, Michael A.; MIRZA, Darius F. The marginal liver donor—an update. *Transplant International*, 2008, 21.8: 713-724.
13. Tisone, G., Manzia, T. M., Zazza, S., De Liguori Carino, N., Ciceroni, C., De Luca, I., & Casciani, C. U. Marginal donors in liver transplantation. In *Transplantation proceedings* 2004; Vol. 36, No. 3, pp. 525-526
14. Rocha MB, Boin IF, Escanhoela CA, et al. Can the use of marginal liver donors change recipient survival rate? *Transplant Proc* 2004; 36: 914.
15. Briceno J, Marchal T, Padillo J, et al. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002; 74: 522.
16. Emond JC, Freeman RB Jr., Renz JF, et al. Optimizing the use of donated cadaver livers: analysis and policy development to increase the application of split-liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 863.
17. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg* 2006; 244: 439.
18. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 651.

19. Renz, J. F., Kin, C., Kinkhabwala, M., Jan, D., Varadarajan, R., Goldstein, M. & Emond, J. C. (2005). Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Annals of surgery*, 242(4), 556
20. Nickkholgh A, Weitz J, Encke J, et al. Utilization of extended donor criteria in liver transplantation: a comprehensive review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(suppl8):29–36.
21. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant*. 2003;17(4):308–24.
22. Vincenzi R, Neto JS, Fonseca EA, et al. Schistosoma mansoni infection in the liver graft: The impact on donor and recipient outcomes after transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17(11):1299– 303.
23. Gruttadauria S, Cintorino D, Mandala L, et al. Acceptance of marginal liver donors increases the volume of liver transplant: early results of a single-center experience. *Transplant Proc*. 2005;37(6): 2567– 8.
24. Lee VT, Yip CC, Ganpathi IS, et al. Expanding the donor pool for liver transplantation in the setting of an “opt-out” scheme: 3 years after new legislation. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(4): 315–7.
25. Pomfret EA, Sung RS, Allan J, Kinkhabwala M, Melancon JK, Roberts JP. Solving the Organ Shortage Crisis: The 7th Annual American Society of Transplant Surgeons’ State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant* 2008; 8: 745.

26. Avolio AW, Nardo B, Agnes S, et al. The mismatch choice in liver transplantation: a suggestion for the selection of the recipient in relation to the characteristics of the donor. *Transplant Proc* 2005; 37: 2584.
27. Weitz J, Koch M, Mehrabi A, et al. Living-donor kidney transplantation: risks of the donor—benefits of the recipient. *Clin Transplant* 2006; 20(Suppl. 17):13.
28. 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; 6: 783.
29. Alexander J, Vaughn W. The use of ‘marginal’ donors for organ transplantation. *Transplantation*. 1991;51:135–141.
30. Karatzas T, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29:2830–2831.
31. Feng S, et al. Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. *Transplantation*. 2002; 74:1657–1663.
32. Markmann J, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive liver transplants. *Transplantation*. 2001; 72: 1113–1122.
33. Reich D, et al. Controlled non-heart-beating donor liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 70: 1159–66.
34. Bacchella T, Galvão FH, Jesus de Almeida JL, Figueira ER, de Moraes A, César Machado MC. Marginal grafts increase early mortality in liver transplantation. *Sao Paulo Med J* 2008; 126: 161–5.

35. Tekin K, Imber CJ, Atli M, et al. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. *Transplantation* 2004; 77: 411.
36. Marsman H, Matsushita T, Dierkhising R *et al.* Assessment of donor liver steatosis: pathologist or automated soft- ware? *Hum Pathol* 2004; 35: 430–5.
37. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 157.
38. Takeda Y, Arii S, Kaido T, et al. Morphologic alteration of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rat fatty liver during cold preservation and the protective effect of hepatocyte growth factor. *Transplantation* 1999; 67: 820.
39. Halon A, Patrzalek D, Rabczynski J. Hepatic steatosis in liver transplant donors: rare phenomenon or common feature of donor population? *Transplant Proc* 2006; 38:193.
40. Chavin KD, Yang S, Lin HZ, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999; 274: 5692.
41. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al. Primary non-function of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47: 903.
42. 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.

43. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I, et al. The outcome of steatotic grafts in liver trans- plantation. *Transplant Proc* 1991;23:1538-1540.
44. 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.
45. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mullhaupt B, Weber M, Clavien PA. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg* 2007; 246: 940.
46. WANG, Zifa; HISATAKE, Garrett; YANG, Libin. Liver - specific deceased donor risk indices. *Hepatology Research*, 2013.
47. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Trans- plantation* 1997; 64: 248.
48. Zamboni F, Franchello A, David E, et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2001; 15: 53.
49. Lemasters JJ, Peng XX, Bachmann S, Currin RT, Gao W, Thurman RG. Dual role of Kupffer cell activation and endo- thelial cell damage in reperfusion injury to livers stored for transplantation surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10(suppl 1):S84-S87.
50. 2001 Annual Report of the U.S. Scientific Registry of Trans- plant Recipients and the Organ Procurement and Transplanta- tion Network: Transplant Data 1989-1998. Available at <http://www.optn.org/data/annualReport.asp>. Accessed April 10,2003.
51. Jimenez RC, Moreno GE, Colina RF, Palma CF, Loinaz SC, Rodriguez GF, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999;68:572-575.

52. Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, Kakizaki S. Reduction of hepatic acute phase response after partial hepatectomy in elderly patients. *Res Exp Med (Berl)* 1996;196:281-290.
53. Borchert D, Glanemann M, Mogl M, Langrehr JM, Neuhaus P. Older liver graft transplantation, cholestasis and synthetic graft function. *Transpl Int* 2005; 18: 709.
54. Borchert DH, Glanemann M, Mogl M, Langrehr J, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37: 1186.
55. Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, Imagawa D, Shackleton C, Martin P, Busuttil RW. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995;60:790-794.
56. Zapletal C, Faust D, Wullstein C, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37: 1182.
57. De Carlis L, Colella G, Sansalone CV, et al. Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age. *Transplant Proc* 1999; 31: 397.
58. Garcia CE, Garcia RF, Gunson B, et al. Analysis of marginal donor parameters in liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Exp Clin Transplant* 2004; 2: 183.
59. Karatzas T, Olson L, Ciancio G, Burke GW, Spires G, Cravero L, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:2830-2831.
60. Adam R, Astarcioglu I, Azoulay D, Chiche L, Bao YM, Castaing D, Bismuth H. Liver transplantation from elderly donors. *Transplant Proc* 1993;25:1556-1557.

61. Adam R, Sanchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc* 1995;27:1181-1183.
62. Hartwig MG, Patel V, Palmer SM, et al. Hepatitis B core antibody positive donors as a safe and effective therapeutic option to increase available organs for lung transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 320.
63. Dodson SF, Bonham CA, Geller DA, Cacciarelli TV, Rakela J, Fung JJ. Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation* 1999; 68: 1058.
64. Ho JK, Harrigan PR, Sherlock CH, et al. Utilization of a liver allograft from a hepatitis B surface antigen positive donor. *Transplantation* 2006; 81: 129.
65. Saab S, Chang AJ, Comulada S, et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 1053.
66. Dodson SF, Issa S, Araya V, et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 1997; 64: 1582.
67. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52: 272–9.
68. Douglas DD, Rakela J, Wright TL, Krom RA, Wiesner RH. The clinical course of transplantation-associated de novo hepatitis B infection in the liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 1997;3:105-111.



69. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(+), HBcAb(+), HBIgM(+) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230-234.
70. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997;113:1668-1674.
71. Skagen CL, Jou JH, Said A. Risk of de novo hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts – a systematic analysis. *Clin Transplant* 2011; 25: E243–9.
72. Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002;73:1598-1602.
73. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003; 17: 308.
74. Natov SN, Pereira BJJ. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (part 2: hepatitis C virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 124–31.
75. Marelli D, Bresson J, Laks H et al. Hepatitis C-positive donors in heart transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 443–7.
76. Ricchiuti A, Brunati A, Mirabella S, Pierini A, Franchello A, Salizzoni M. Use of hepatitis C virus-positive grafts in liver transplantation: a single-centre experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 2569.

77. Oswari H, Lynch SV, Fawcett J, Strong RW, Ee LC. Outcomes of split versus reduced-size grafts in pediatric liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1850.
78. Wojcicki M, Silva MA, Jethwa P, et al. Biliary complications following adult right lobe ex vivo split liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 839.
79. Merion RM, Rush SH, Dykstra DM, Goodrich N, Freeman RB Jr, Wolfe RA. Predicted lifetimes for adult and pediatric split liver versus adult whole liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 1792.
80. Kilic M, Seu P, Stribling RJ, Ghalib R, Goss JA. In situ splitting of the cadaveric liver for two adult recipients. *Transplantation* 2001; 72: 1853.
81. Zamir G, Olthoff KM, Desai N, Markmann JF, Shaked A. Toward further expansion of the organ pool for adult liver recipients: splitting the cadaveric liver into right and left lobes. *Transplantation* 2002; 74: 1757.
82. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, et al. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23: 2451.
83. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 565.
84. 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.

85. Briceno J, Lopez-Cillero P, Rufian S, et al. Impact of marginal quality donors on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 477.
86. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: Effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 421.
87. Totsuka E, Fung U, Hakamada K et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; **36**: 2215–18.
88. Gottesdiener KM. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989; 110: 1001.
89. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999; 68: 1107.
90. Satoi S, Bramhall SR, Solomon M, et al. The use of liver grafts from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 2001; 72: 1108.
91. Martín-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(1):60 –96.
92. Gastaca M. Extended criteria donors in liver transplantation: adapting donor quality and recipient. *Transplant Proc.* 2009;41(3): 975–9.
93. Vincenzi R, Neto JS, Fonseca EA, et al. *Schistosoma mansoni* infection in the liver graft: The impact on donor and recipient outcomes after transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17(11):1299– 303.

94. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N Engl J Med* 1994;330:816-819.
95. Cuende N, Miranda B, Canon JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation* 2005; 79: 1445.
96. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (1). *N Engl J Med* 1989; 321: 1014.
97. Briceno J, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002;74:522-526.
98. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996;24:89-96.
99. Piratvisuth T, Tredger JM, Hayllar KA, Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995;1:296-301.
100. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation—a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-813.
101. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992;53:957-978.
102. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*. 2002;236:315–323.

103. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single center experience. *Ann Surg.* 2005;241:905–918.
104. Gandhi MJ, Strong DM. Donor derived malignancy following transplantation: a review. *Cell Tissue Bank* 2007; 8: 267.
105. Kashyap, R., Ryan, C., Sharma, R., Maloo, M. K., Safadjou, S., Graham, M., ... & Orloff, M. (2009). Liver grafts from donors with central nervous system tumors: A single - center perspective. *Liver Transplantation*, 15(10), 1204-1208.
106. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors<sup>1</sup>. *Transplantation* 2002; 73: 579.
107. Fecteau AH, Penn I, Hanto DW. Peritoneal metastasis of intracranial glioblastoma via a ventriculoperitoneal shunt preventing organ retrieval: case report and review of the literature. *Clin Transplant* 1998;12:348-350.
108. Jonas S, Bechstein WO, Lemmens HP, Neuhaus R, Thalmann U, Neuhaus P. Liver graft transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multi-organ donors suffering from primary cerebral neoplasia. *Transpl Int* 1996;9:426-429.
109. Lefrancois N, Touraine JL, Cantarovich D, Cantarovich F, Faure JL, Dubernard JM, et al. Transmission of medulloblastoma from cadaver donor to three organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1987;19(pt 3):2242.

110. Ruiz JC, Cotorruelo JG, Tudela V, Ullate PG, Val-Bernal F, de Francisco AL, et al. Transmission of glioblastoma multiforme to two kidney transplant recipients from the same donor in the absence of ventricular shunt. *Transplantation* 1993;55:682-683.
111. Delhey K, Lewis R, Dunn J, Berry J, Gray R, Van Buren C, et al. Absence of tumor transmission from cadaveric renal donor with malignant astrocytoma and a ventriculoperitoneal shunt: two year recipient follow-up and review of the literature. *Transplantation* 1991;52:737-8.
112. Morath C, Schwenger V, Schmidt J, Zeier M. Transmission of malignancy with solid organ transplants. *Transplantation* 2005; 80: S164.
113. Smith CM WR, Baker AS. Annual Report of the US Scientific Registry for Transplant Recipients and Organ Procurement and Transplantation Network. Richmond, VA: US Department of Health and Human Services; 1997.
114. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344:114-123.
115. Penn I. Questions about the use of organ donors with tumors of the central nervous system. *Transplantation* 2000;70:249-250.
116. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, et al. Donors with central nervous system malignancies: are they truly safe? *Transplantation* 2003;76: 340-343.
117. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg* 1966; 112: 337-47.

118. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann Surg* 1994; 220: 50–2.
119. Cappadonna CR, Johnson LB, Lu AD, Kuo PC. Outcome of extra-anatomic vascular reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 2001; 182: 147–50.
120. López-Andújar R, Moya A, Montalvá E *et al.* Lessons learned from anatomic variants of the hepatic artery in 1,081 transplanted livers. *Liver Transpl* 2007; 13: 1401–4.
121. Soliman T, Bodingbauer M, Langer F *et al.* The role of complex hepatic artery reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 970–5.
122. Farmer DG, Anselmo D, Busuttil RW. Liver transplantation for acute liver failure: Experience with more than 200 patients over a 17 year period. *Ann Surg* (in press).
123. Rana, A., Jie, T., Porubsky, M., Habib, S., Rilo, H., Kaplan, B., & Gruessner, R. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high risk cohorts. *Clinical transplantation*, 2013; 27(4), 627-32.
124. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002;35:105-109.
125. Gracia CE, Bramhall S, Mirza DF. Use of marginal donors. *Curr Opin Organ Transplant* 2000; 5: 50.
126. Selzner N, Rudiger H, Graf R, Clavien PA. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology* 2003; 125: 917.

127. Urena MAG, Gonzalez EM, Romero CJ, Delgado FC, Monero Sanz C. An approach to the rational use of stea- totic donor livers in liver transplantation. *Hepatogast- roenterology* 1999; 46: 1164.
128. Gastaca M. Extended criteria donors in liver transplantation: adapting donor quality and recipient. *Transplant Proc.* 2009;41(3): 975–9.
129. Nickkholgh A, Weitz J, Encke J, et al. Utilization of extended donor criteria in liver transplantation: a comprehensive review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(suppl8):29–36.
130. Fink MA, Berry SR, Gow PJ, et al. Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(1):119 –24.
131. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant.* 2003;17(4):308–24.