

A. Ü. Tıp Fakültesi 3. Şirürji Kliniği, Bio - Fizik Kürsüsü, Patolojik Anatomi Enstitüsü, S.S.Y.B., Ankara Nümune Hast. ve Kızılay Ankara Kan Bankası

KÖPEKDE DENEYSEL KARACİĞER TRANSPLANTASYONU *

(Değiştirilmiş ortotopik ve heterotopik transplantasyonla elde edilen ilk sonuçlar)

Dr. İ. Kayabakı **, Dr. K. Tuğcu ***, Dr. E. Kansu ****,
Dr. M. Duman *****, Dr. Z. Güner *****,
Dr. V. Müderrisoğlu *****, Dr. A. Arkan *****,
Dr. N. Mizan *****, Dr. İ. Erkan ***** **

Bu yazıda, 1969 yılı Nisan ayından başlayarak 1971 yılı Mart ayında sonuçlanan deneysel çalışmalarımızın ilk bölümünde elde edilen sonuçlar bildirilmiştir.

I — Materyel :

190 adi sokak köpeğinde 95 karaciğer homotransplantasyonu (70 ortotopik + 25 heterotopik) yapılmıştır. Alıcı, vericiden daha iri olarak seçildi. Cinse önem verilmedi.

II — Metod :

1 — *Ameliyat öncesi hazırlığı* : Deneme hayvanları transplantasyondan 24 saat önce aç bırakıldı.

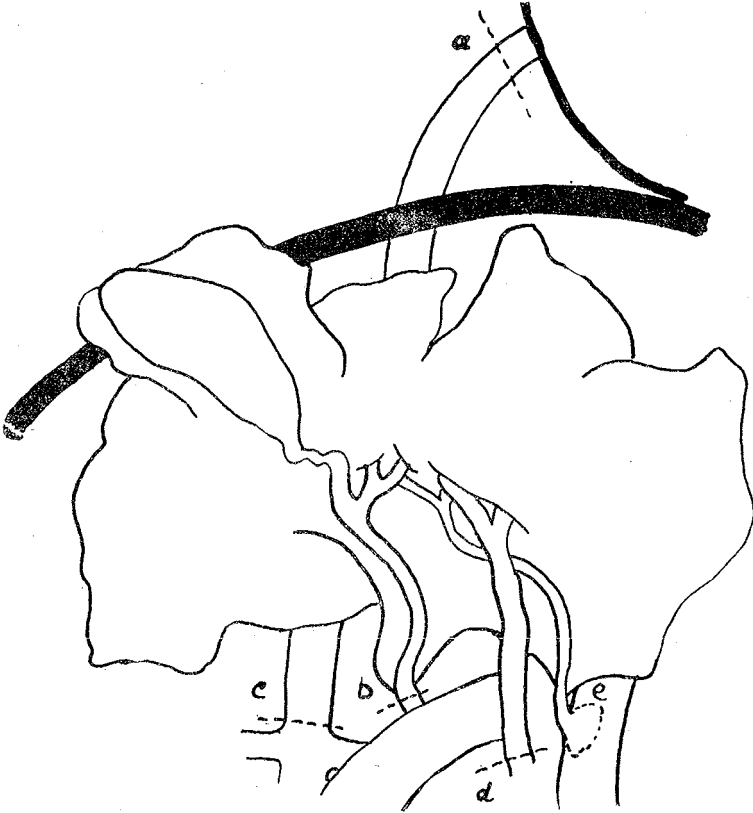
2 — *Anestezi* : Elektro-anestezi uygulanmıştır (9).

* Bu çalışma, TBTA'nın desteğiyle gerçekleştirilmiştir.
** A. Ü. Tıp Fakültesi III. Şirürji Kliniği öğretim üyesi.
*** S.S.Y.B. uzmanlarından operatör doktor.
**** A. Ü. Tıp Fakültesi III. Şirürji Kliniği Uzman Asistanı.
***** A. Ü. Tıp Fakültesi III. Şirürji Kliniği Asistanı.
***** A. Ü. Tıp Fakültesi Bio-Fizik Kürsüsü Yöneticisi.
***** Ank. Nümune Hast. Bio-Kimya Laboratuvarı Yöneticisi, Doç. Dr.
***** A. Ü. Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Enstitüsü Uzman Asistanı ve Ahmet Andıçen Kanser Hast. i Patologu.
***** Ankara Kızılay Kan Bankası Uzmanı.
***** Ankara Kızılay Kan Bankası Uzmanı.

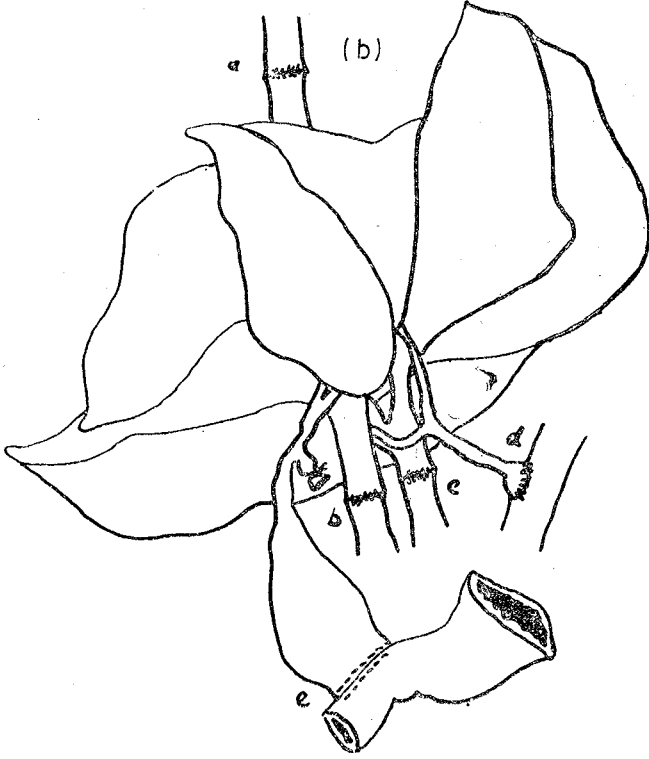
3 — *Teknik* : Her iki transplantasyon türünde geçerli olan ortak ilkeler şunlardır (15) :

- a — Tam karaciğer aktarılmıştır.
- b — Out flow 'block'a engel olmak amacıyla karaciğer hilus'u novocaine ile bloke edilmiştir.
- c — Vena porta arteryalize edilmemiştir (14, 18, 20).
- d — Arteria hepatica çevresinde geniş bir nörektomi yapılmıştır (13).
- e — Greffon, +4° C ısıdaki serum fizyolojik içinde saklanmış, ayrıca Vena porta yoluyla gene aynı ısıdaki Ringer eriyiğiyle perfüze edilmiştir.

A — *Ortotopik karaciğer transplantasyonunda uyguladığımız tekniğin ilkelei şunlardır (Şekil : 1 ve 2) :*



Şekil : 1. Karaciğerin alınma tekniği : a. Vena cava inf. un üst ucunun kesilme yeri, b. Choledocus'un kesilme yeri, c. Vena cava inf. un alt ucunun kesilme yeri, d. Vena porta'nın kesilme yeri, e. Arteria hepatica'nın yama şeklinde alınması.



Şekil : 2. Ortotopik karaciğer transplantasyonunun bitmiş şekli: a. Vena cava inf. un üst ucunun anastomozu, b. Alt ucunun anastomozu, c. Vena porta'nın anastomozu, d. Arteria hepatica'nın anastomozu, e. Safra kesesinin duodenuma anastomozu.

1 — Laparatomiden sonra splenektomi yapılarak portal kanın % 40'ı elimine edildi ve manüplasyonlar için yeteri kadar yer kazanılması sağlandı.

2 — Porto-kaval latero-lateral geçici bir shunt yapılmadı (26).

3 — Vena porta ile sağ Vena jugularis externa ve Vena cava inferior ile sol Vena jugularis extern arasında iki dış geçici shunt uygulanarak splanchnicus alanının dekompressionu bu yolla sağlandı (21).

4 — Karaciğer alınırken Vena cava inferior'un karaciğer üstü bölümünün mümkün olduğu kadar uzun olmasına önem verildi.

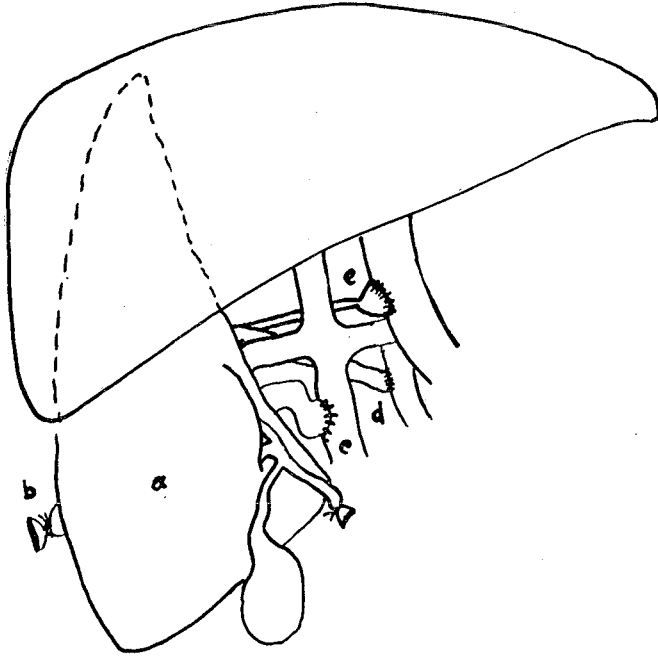
Bu amaçla bu vena, sağ atrium'a girdiği yerden kesilerek hazırlandı (14).

5 — Arteria hepatica, Aorta duvarında bir parça (puch) ile beraber çıkartıldı (14).

6 — Damar anastomozlarında şu sıra uygulandı : Vena cava inferior'un üst ucu, Vena porta (Ön bacak venasından 350 - 500 cc. kan transfüzyonu + deklampaj ve karaciğer içinden kan geçirilmesi), Vena cava inferior'un alt ucu (yeniden deklampaj) ve Arteria hepatica'nın anastomozu.

7 — Choledocus ligatürü ve kolesisto-düodenostomi yapılması.

B — *Heterotopik, fazla (supplétive) ve tam karaciğer transplantasyonu tekniğinin ilkeleri şunlardır (Şekil : 3) :*



Şekil': 3. Heterotopik fazla karaciğer transplantasyonunun bitmiş biçimi : a. Konan fazla karaciğerin durumu, b. Vena cava inferior'un karaciğer üstü bölümünün ağzı kapatılmıştır. c. Aynı venanın alt ucunun anastomozu, d. Vena porta'nın anastomozu, e. Arteria hepatica'nın anastomozu.

1 — Aktarılabacak karaciğere yer sağlamak amacıyla splenektomi ve sağ nefrektomi yapılır.

2 — Karaciğer, alıcının sağ hypochondrium'una, sol ucu kendi karaciğerinin altına girecek biçimde yerleştirilir.

3 — Vena cava inferior'un karaciğer üstü bölümü hermetik olarak kapatılır.

4 — Damar anastomoz ve sıraları şu biçimdedir : Vena cava inferior'un alt ucunun anastomozu, Vena porta'nın anastomozu (deklampaj ve karaciğerden kan geçirilmesi + 350 - 500 cc. kan transfüzyonu) ve Arteria hepatica'nın anastomozu.

5 — Alıcının karaciğer dışı safra sistemi sağlam olduğu için fazla karaciğerin safra sisteminin alıcının sindirim sistemine anastomozu gerekmez.

6 — Ameliyat süresi, ortalama 1 saat 30 dakikadır.

III — Sonuçlar :

Sonuçlar, çeşitli yönlerden etüd edilmiştir :

1 — *Şirürji yönünden sonuçlar* : (Tablo : 1) de özetlenmiştir.

TABLO : 1
ŞİRÜRJİ YÖNÜNDEN SONUÇLARIMIZ

Transplantasyonun türü	Deneme sayısı	Total excitus	Adaptasyon dönemi exc.	Erken dönem excit.	Geç dönem excitusları
Ortotopik	70	50 (%'71)	13 (% 21)	24 (% 29)	13 (% 21)
Heterotopik	25	14 (%'57)	—	4 (% 17)	10 (% 40)
TOTAL	95	64	13	28	23

2 — *Hematoloji yönünden sonuçlar* : Adaptasyon çalışmalarında erken post-transplant dönemde kaybedilen hayvanlarda ölüm nedeni, transplantasyon sonrası kanamaları oldu. Bu köpekler arasında en uzun süre hayatta kalan 19 saat yaşayabilmıştır.

Post-transplant dönem kanamaları şu çareleri uygulayarak ön-
lendi :

a — Klassik barbitürat + ether anestezisi yerine elektro-anestezisi uygulanması.

b — Alıcıya 350 - 500 cc. taze kan transfüzyonu.

c — Sistemantik yolla héparine verilmemesi.

d — Ameliyat süresinin kısaltılması.

Bu koagülopatilerin etüdünde fibrinojen dozajı ve öglobülin erime zamanı metodları uygulanmak yoluna gidildi. Fakat insandaki klassik öglobülin erime zamanı metodu köpeklerde çalışmadı. Bunun nedeninin köpek kanında insan plasmasında bulunan bir fermentin bulunmaması olduğunu düşünüyoruz.

Erken post-transplant koagülopatileri önlendikten sonra her iki tür transplantasyon yapılan köpekler bir hafta - 10 gün hayatta kalabilmiştir; burada hiç bir immüno-süppressif tedavi yapılmamış olduğuna özellikle dikkati çekmek gereklidir.

3 — *Bio-şimik sonuçlar* (Tablo : 2):

TABLO: 2
BİO-ŞİMİK SONUÇLARIMIZ

Madde	Transplantasyon öncesi ortalaması	Transplantasyon sonrası ortalaması
Açlık kan şekeri	98 mgr.	500 mgr.
SGOT	27 Ü	208 Ü
SGPT	28 Ü	183 Ü
Alkalen fosfataz	8,8 Ü	22 Ü
K+	5,55 mEq/L.	7,2 mEq/L.
Gamma globülin fraksiyonu ...	% 29,5	% 35
Serum albümin	4,55 gr.	3,50 gr.

Burada açlık kan şekerinin 500, hattâ 800 mgr. a kadar artması ilginçtir. Bu artışın, elektro-anestezi, i.v. serum dextrosé ve ya ameliyat şokuyla ilgili olduğu düşünülebilir.

4 — *Patolojik anatomi sonuçları* :

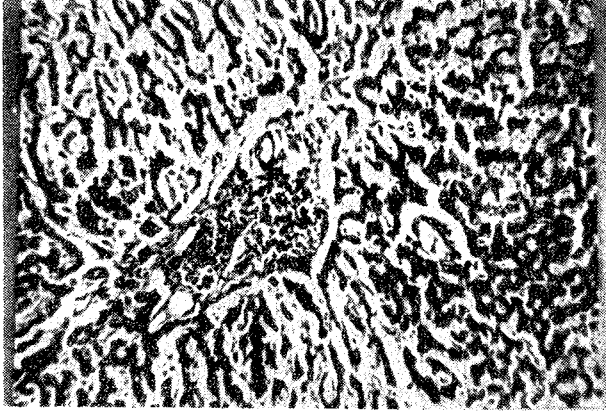
A — Greffonda yapılan patolojik anatomik etüdlerin sonuçları şu biçimde özetlenebilir :

a — Vericide total hepatektomiden sonra çıkartılan karaciğerden total hepatektomi anında yapılan biopsiler bir hipereminin varlığını ortaya koymuştur; bu durum, manüplasyonlar ve anoxia ile ilgili olarak gelişmektedir.

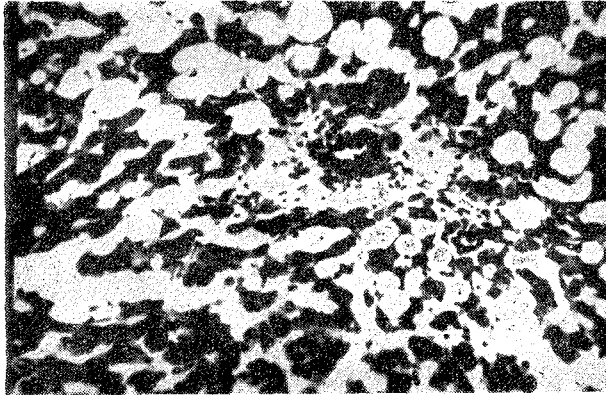
b — Vericide karaciğer yerine konmadan hemen önce yapılan biopsiler, hipereminin kaybolduğunu, hafif bir parankima dejenerasyonu belirlediğini göstermiştir. Bu görünüm, uyguladığımız saklama metodunun başarılı olduğunu doğrulamaktadır (Şekil - 4).

c — Damar anastomozlarının bitiminden sonraki karaciğer biopsiler, Venu centralis çevresinde yaygın yağlama ve dejenerasyon göstermiştir. Bu görünüm, anoxia'nın bir belirtisidir.

d — Köpeklerin hayatta kaldıkları sürece yapılan biopsiler, periportal löko - lemfositer bir infiltrasyon (Kiernanitis) ve yağlama meydana koymuştur (Şekil 5).



Şekil : 4 — Rapor : 1/969 (Patolog Dr. A. ARKAN)



Şekil : 5 — Rapor : 8/970 (Patolog Dr. A. ARKAN)

Vericide sistematik olarak uyguladığımız Arteria hepatica çevresi nörektomisi, bu tür peri - portal ilfiltrasyonları büyük oranda önlemektedir (13).

e — Excitus'dan sonra ischemia ve autolysis'e bağlı ağır karaciğer lezyonları ortaya çıkmaktadır.

B — Otopsi bulguları :

1 — Post - transplant erken dönem bulguları :

a — Önceleri periton boşluğunda daima bol miktarda koagüle olmamış kan bulunuyordu.

b — Kanamalar önlendikten sonra cerrahatlı peritonitis ve barsak infarctus'leri saptanmıştır.

2 — Post - transplant geç dönem bulguları, bilateral pneumonia, pleura empyema'sı, karaciğerde multipl abse ve bunların peritona açılması sonucu gelişen cerrahatlı peritonitis, karaciğerde geniş ve infekte infarctus alanları ve lokal periton abseleri biçimindedir.

5 — *İmmüno - süpressif tedavi hakkında :* Bu çalışma süresinde köpek dalağı ekstresiyle tavşanlardan elde edilen ve farede lymphopenia yaptığı saptanan bir anti - lemfositer serum geliştirilmiş, fakat bu seride uygulanmamıştır.

6 — Anti - enfeksiyon tedavisi sonuçları :

a — Ameliyattan önce antibiotiklerle hazırlık yapılmadı.

b — Ameliyat sonunda karın kapatılırken periton içine 2 - 3 milyon ünite kristallize pénicilline kondu.

c — Ameliyat sonrası dönemde her gün kas yoluyla 2×250 mgr. Chloremphenicol verildi.

7 — *Doku uygunluk testleri :* Bu çalışma serisinde uygulanmamıştır.

IV— Kritik :

1 — Teknik yönden karaciğer transplantasyonu zamanımızda oldukça kolay bir cerrahi müdahale durumuna gelmiş bulunmakta-

dır (1, 2, 5, 6, 8, 11; 16; 19; 23; 24; 27; 28; 29). Bu çalışmada tanımlanan teknikler, tarafımızdan modifiye edilmiştir. Özellikle heterotopik ve fazla tam karaciğer transplantasyon tekniği orijinal olarak kabul edilebilir.

2 — Karaciğer transplantasyonlarında temel problemler şunlardır :

a — Alıcıya implante edilinceye kadar verici karaciğerinin gerektği biçim ve şartlarda saklanabilmesi (conservation - storage).

b — Post - transplant erken dönemde gelişen koagülopatiler. Kanımızca karaciğer transplantasyonlarının arzettiği en önemli problem bu koagülopatilerdir (4, 7, 12, 15, 22).

c — Post - transplant erken dönemde gelişen infeksiyonlar.

3 — Bu serideki köpekler, kanama problemi önledikten sonra, en uzun 10 gün hayatta kalabilmiştir; bunun nedeni, hiç bir immüno - süpressif tedavi uygulanmaması ve infeksiyonlardır.

4 — Transplantasyondan sonra görülen ağır hipergliseminin etüdü gerekmektedir.

5 — Aynı şekilde geliştirmiş olduğumuz anti - lemfositer serumun deneme hayvanlarında uygulanması ve ayarlanması da gereklidir.

6 — Transplantasyon koagülopatileri, daha yakından incelenmesi zorunlu olan başlı başına önemli bir problem teşkil etmektedir (4, 7, 12, 15, 22).

7 — Köpeklerde doku grupları testlerinin uygulanmasının bu problemlerin çözümlenmesinde büyük yardımı olacağı kanısındayız.

ÖZET

Bu çalışmada 190 köpek üzerinde yapılan 70 ortotopik ve 25 heterotopik karaciğer transplantasyonu ile elde edilen şirürjikal, hematolojik, bio - şimik ve patolojik anatomik sonuçlar açıklandı.

İmmüno - süpressif tedavi ve doku uygunluk testleri bu seride uygulanmamıştır.

RESUME

Transplantation hépatique expérimentale chez le chien (Premiers résultats des transplantations orthotopiques et hétérotopiques supplétives modifiées)

On a exposé dans cet article les résultats chirurgicaux, hématologiques, bio - chimiques et anatomo - pathologiques de 70 transplantations orthotopiques et de 25 hétérotopiques et supplétives pratiqués sur 190 chiens.

On n'a pas utilisé de la thérapeutique immuno - suppressive et des tests de groupe tissulaires dans cette série.

LİTERATÜR

- 1 — ABSOLON, K. B. HAGIHARA, P. F., GRIFFEN JR., W. O. and LILLEHEI, R. C.: Experimental and clinical heterotopic liver homotransplantation, Rev. Int. Hepatol., 15 : 1481-1490, 1965.
- 2 — ALİCAN, F.: Experimental orthotopic liver transplantation, İst. Contr. Clinical Science, 9 : 71-89, 1967.
- 3 — BEAUDOIN, J. C., SLAPACK, M., PHILLIPS, M., CHANDRASEBAN; A. K. and McLEAN, L.: Function of auxiliary liver allografts, S.G.O., 130 : 622-635, 1970.
- 4 — BENZER, H.: Coagulation defect in canine orthotopic liver transplantation, Symposium on the possibility of liver replacemen, 30 ve 31 Ekim 1968, Salzburg.
- 5 — CORRY, R. J., CHAVANEZ-PEON, F., MIYAKIMI, T. and MALT, P.: Auxiliary partial liver transplantation in dog, Arch. Surg., 98 : 799-802, 1969.
- 6 — DELOZE, P., HUGUET, C., PORTER, K. and STARZL, T. E.: Auxiliary homotransplantation of the liver with the use of a reverse Welch technique, Surg., 64: 934-939, 1968.
- 7 — DİNBAR, A., RANGEL, D. M. and FONKALSRUND, C. W.: Effects of hepatic ischemia on coagulation in primates. Application to liver transplantation, Surg., 68: 169-276, 1970.
- 8 — GOORDRICH, E. O., WELCH, H. F., NELSON, J. A., BEECHER; T. A. and WELCH, C. S.: Hemotransplantation of the canine liver, idem, 39: 244, 1956.
- 9 — GÜNER, Z. ve KAYABALI, İ.: Deneysel elektro - anestezi, A. Ü. Tıp Fak. Mec. sine yayınlanmak üzere verilmiştir.
- 10 — HAGIHARA, P. and ABSOLON, K. B.: Experimental studies on homologous heterotopic liver transplantation, S.G.O., 119: 1297-1304, 1964.
- 11 — HEYDE, M. N. van der: Heteropic auxiliary liver transplantation, 2. The heterotopic liver graft without portal blood, Symposium on the possibility of liver replacemen, 30 31 Ekim 1968, Salzburg.
- 12 — KAULLA, K. N. von, Changes in blood coagulation before and after hepatectomy or transplantation in dogs and man, Arch. Surg., 92: 71-79, 1966.

- 13 — KAYABALI, İ.: Résultats de la neurectomie péri - artère hépatiques (à propos de 72 cas personnels), Lyon Chir., 66: 325 - 327, 1970.
- 14 — ————— : Deneysel olarak Vena porta'ya arter kanı verilmesiyle (artérialisation) elde edilen sonuçlar, A. Ü. Tıp Fak. Mec., 21 : 479 - 496, 1968.
- 15 — KAYABALI, İ., TUĞCU, K., TACAN, Ş., KANSU; E. ve DUMAN; M.: Köpekde deneysel karaciğer transplantasyonlarında göz önünde tutulması gereken bazı özellikler, Sağlık Derg., 44: 3 - 10, 1970.
- 16 — KUSTER, G., DAWSON, B., SHORTER, R. ve HALLENBECK, G.: One stage allogenic transplantation of the liver and hepatectomy in dogs, S.G.O., 129: 565 - 575, 1969.
- 17 — MALLET - GUY, P., MICHOUPLIER, J., BERNARD, L. and IMBERT, J. C.: Documents expérimentaux sur les transplantations staplétiques du foie. Discussions techniques et résultats fonctionnels, Lyon Chir., 62: 481 - 513, 1966.
- 18 — MALLET - GUY, P., KAYABALI, İ., FEROLDİ, J. and MALLET - GUY, I.: Artérialisation expérimentale de la veine porte; lésions ultrastructurales et leurs modalités de cicatrisation, idem, 64: 725 - 732, 1968.
- 19 — MARCHAL, G.: Bilan de 120 transplantation orthotopiques du foie chez le chien, J. Chir., 99: 425 - 446, 1970.
- 20 — MİTO, M.: Partial heterotopic liver homograft in dogs utilising portal arterialization, Surg., 165: 20 - 32, 1967.
- 21 — MOORE, F. D.: Experimentale whole organe transplantation of the liver and the spleen, Ann. Surg, 152: 374 - 378, 1960.
- 22 — PERKINS, H. A., MAY, R. E. ve BELZER, F. O.: Cause of abdominal bleeding after transplantation of pig liver stored by a perfusion technique, Arch. Surg., 101: 62 - 68, 1970.
- 23 — POUYET, M.: La transplantation hétérotopique droite du foie avec portalisation totale chez le porc, Ann. Chir., 25: 265 - 269, 1971.
- 24 — —————, Technique de transplantation hétérotopique du foie avec hépatectomie totale en un temps chez le porc, idem, 25: 271-276, 1971
- 25 — SCHALM, L.: Heterotopic auxiliary liver transplantation, 1. The significance of functional competition, Symposium in the possibility of liver perlacemen, 30 ve 31 Ekim 1968, Salzburg.
- 26 — STAZL, T. E.: Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow, S.G.O., 111: 733-743, 1960.
- 27 — STARZL, T. E., MARCHIORO, T. T. ve PORTER, K. A.: Experimental and clinical observations after homotransplantation of the whole liver, Rev. Int. Hépatol. 15: 1446-1480, 1965.
- 28 — UCHIDA, H., MOTSAÏ, G., RUIZ, O. ve LILLEHEI, R.: Experimental auxiliary liver allotransplantation, Am. J. Surg. 119: 136-146, 1970.
- 29 — WELCH, C. S.: A note on the transplantation of the whole liver in dogs, Transpl. Bull., 2: 54, 1955.