

Canlı Donörden Karaciğer Transplantasyonu

Benan KASAPOĞLU¹, K. Serkan YALÇIN¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Karaciğer nakli beyin ölümü gerçekleşmiş ya da tamamen sağlıklı insanlardan, normal fonksiyonları devam eden karaciğer dokusunun bir kısmının alınıp kronik karaciğer hastalığı olan veya akut fulminan yetmezliği gelişen seçilmiş vakalardaki hastalıklı karaciğer dokusu ile değiştirilmesidir. Kadavradan yapılan organ aktarımı ilk defa 1963'te Starzl tarafından Colorado Üniversitesi'nde yapılmış, fakat uzun survey sağlanamamış, bu konuda devam eden çalışmaların sonunda uzun surveyle sonuçlanan ilk transplantasyon aynı ekip tarafından 1967 yılında gerçekleştirilmiştir (1). Ancak nakil yapılacak kadavra azlığı nedeni ile yeni yöntemler geliştirmek zorunlu hale gelmiş ve canlı donörden nakil ilk kez Smith (2) tarafından gerçekleştirilmiştir. Transplantasyon için hasta seçiminden başlayarak, transplantasyon aşamasında uygulanacak cerrahi teknik, nakil yapılacak greftin boyutları, seçilecek immün supresif tedavi gibi dikkat edilmesi gereken pek çok önemli nokta vardır. Canlılardan yapılan karaciğer transplantasyonu öncelikle çocuklarda denenmiş ve özellikle Aşyalı toplumlarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (3). Cerrahi teknikteki ve organ saklanmasıdaki gelişmeler, immün supresif tedavinin gelişmesi, donör ve alıcının seçimi ve transplantasyon zamanının belirlenmesindeki gelişmeler sonucunda posttransplant yaşam süreleri ilk yıllarda %30'larda seyredirken günümüzde bu oran %80'lere kadar yükselmiştir.

Organ bağıışı için uygulanan politikaların yetersiz kalması, buna karşın transplantasyon uygulanabilirliğinin yaygınlaşması sonucunda organ bekleyen hasta sayısı hızla artmış fakat kadavra sayısı yetersiz kalmış, dolayısıyla kadavradan yapılan transplantasyonda yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bunlardan bir tanesi günümüzde sıklıkla başvuru olan bir yöntem olan bölünmüş karaciğer transplantasyonudur. Bu teknikte kadavradan alınan sağ lob bir yetişkine nakledilirken sol lob ya da sol lateral segment organ bekleyen pediatrik yaş gurubu için kullanılır. Zor bulunan organı daha fazla hasta için kullanabilmek amacı ile her ne kadar teknikler geliştirilmeye çalışılsa da yeterli kadavra bulmak ciddi bir sorundur. Bunu aşabilmek amacıyla uygulanan canlı donörden yapılan karaciğer transplantasyonu organ bekleyen hastalar için umut teşkil eden en yeni yöntemdir. Pediatrik yaş gurubunda uygulanan ve genelde organ vericileri olan anne babalar için en az riske sahip yöntem olan sol lateral segment transplantasyonunda güzel sonuçlar alınmaktadır. Yetişkinlerden yetişkine yapılan transplantasyonda ise sağ lob tercih edilir. Bütün bu gelişmelere rağmen halen yeterli organ bulmak ciddi bir sorundur. Başka canlılardan yapılan organ nakli yani 'xenotransplantasyon' ve karaciğer kök hücre nakline dayanan hepatosit transplantasyonu gelecekte uygulanması planlanan ve umut vaat eden çalışmalardır.

Bu makalede canlı donörlerden yapılan karaciğer transplantasyon endikasyonlarından, kullanılan cerrahi teknikten, işlemin komplikasyonlarından, kullanılan medikal tedavilerden bahsedilecektir.

KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNUN TARİHİ VE GELİŞİMİ

Canlı donörden yapılan transplantasyon ilk kez Brezilya'da 1988 yılında denenmiş fakat alıcı kaybedilmiştir (4). Bu başarısızlıktan sonra çalışmalar hızla devam etmiş ve ilk başarılı karaciğer transplantasyonu 1990 yılında bir yetişkinden çocuğa yapılmış, Avustralya'da Strong ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (5). 1990'lı yıllarda transplantasyon Asya toplumlarında özellikle Japonya'da kültürel değerlerin kadavradan nakile izin vermemesinden dolayı batı toplumlarının aksine sık olarak canlı donörden yapılmış, buna karşın kadavradan nakil milyonda 5 gibi çok düşük seviyelerde kalmıştır. Batı toplumlarında ise kadavradan nakil konusunda herhangi bir kısıtlama olmamasından dolayı milyonda 10-35 gibi nispeten daha yüksek oranda transplantasyon yapılmıştır (6). Aslında yeterli kadavra bulma zorluğu içinde çaresiz kalan dünya organ bulma konusunda yeni yaklaşımlar geliştirmeye çalışmış ve ilk kez Japonya'da 1993 yılında canlı donörden Makuachi ve ark. tarafından yetişkin insandan yetişkine sol lob transplantasyonu yapılmış ve başarı ile sonuçlanmıştır (7). Bu major operasyonun komplikasyonlarını azaltmak ve daha uygulanabilir bir hale getirmek için kullanılan ameliyat tekniği iyileştirilmeye çalışılmış ve ilk sağ lob transplantasyonu, orta hepatik venle birlikte 1996 yılında Fan ve ark. tarafından yapılmıştır (8). Operasyon tekniğinin komplikasyonları azaltmak amacı ile geliştirilmeye devam etmesi neticesinde orta hepatik ven kullanılmadan yapılan ilk başarılı sağ lob nakli Wachs ve ark. tarafından 1997 yılında yapılmıştır (9). Bu çalışmalar sonucunda 1997 yılından sonra Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da yapılan transplantasyon sayısı hızla artmıştır. Ancak özellikle sağ lob transplantasyonunun yaygınlaşması ve yetmezlik gelişmemesi için transplante edilen greft boyutunun büyük tutulması neticesinde ciddi komplikasyonlar gelişmiş ve bu da donör mortalite oranının artmasına neden olmuştur. Amerika'da bir donörde postoperatif gazlı gangren gelişmesi operasyonun risk ve komplikasyonlarının tekrar değerlendirilmesine neden olmuş, artan donör morbiditesi ve mortalitesi 2002 yılından sonra özellikle Amerika (10) ve Avrupa'da (11) canlıdan yapı-

lan karaciğer transplantasyonu sayısında ciddi azalmaya neden olmuştur. Günümüzde Amerika'da yapılan transplantasyon sayısının %5'ten daha az bir kısmı canlıdan yapılırken, Asya'da ise bu oran %90'ın üzerindedir (12). 1990-2003 yılları arasında Avrupa'da yapılan toplam karaciğer transplantasyonu sayısının sadece %3'ü canlıdan yapılan transplantasyondur (13).

TRANSPLANTASYON ENDİKASYONLARI

Günümüzde alıcı ve vericinin özel anatomik bir varyasyonu yoksa kullanılan transplantasyon prosedürü; pediatrik yaş grubunda sol lateral segment alınması, erişkin yaş grubunda ise sağ lob kullanılmasıdır. Çocuklarda biliyer atrezi, erişkinlerde ise çeşitli karaciğer hastalıklarından dolayı ortaya çıkan metabolik olaylar karaciğer transplantasyon endikasyonu için major nedenlerdir. Ancak akut (fulminan) karaciğer yetmezliği veya kronik son dönem karaciğer hastalığı zemininde gelişen akut olaylar sonucunda da acil transplantasyon gerekebilir. Transplantasyonun hangi segmentten yapılacağı kararının verilmesi kadar hangi zamanda yapılacağı kararının verilmesi de çok önemli noktalardan bir tanesidir.

AKUT DURUMLARDA KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Akut karaciğer yetmezliği ve kronik zeminde gelişen akut karaciğer hastalığı, buna bağlı olarak ortaya çıkan akut metabolik olaylar acil transplantasyon gerektirebilecek önemli endikasyonlardır. Fakat transplantasyon için organ bekleyen kronik karaciğer yetmezlikli hastalara bile organ bulmakta çok fazla sıkıntı yaşanan özellikle Asya toplumlarında kadavradan akut dönemde hızlı bir şekilde organ bulmak ve transplante etmek neredeyse imkânsızdır. Ayrıca hastaların premorbid statusunun düşük olması ve elde edilen greftin küçük olması nedeni ile elektif ameliyatlar sonrası %73-88 gibi yüksek yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %50 seviyelerine inmektedir (14). Ancak çeşitli merkezlerde, çok acil durumlarda nakil yapılan hastalar ile nakil yapılmasını tercih etmeyen hastalar karşılaştırıldığında, acil karaciğer transplantasyonu ile uygulanan nakil oranlarının %5'ten %75'lere çıktığı ayrıca transplantasyon ihtiyacı olan hastaların surveylerinin de %5'ten %85'lere çıktığı gösterilmiştir (15).

Bu çalışmaların dışında vaka bazında da olsa farklı hastalıklarda (örneğin akut intermittant porfiria) metabolik tablonun düzeltilmesi amacıyla yapılabilecek akut karaciğer transplan-

tasyonunun ideal tedavi yöntemi olabileceği gösterilmiştir.

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA TRANSPLANTASYON

Kompanse sirozlu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %90'larda iken, asit, portal hipertansiyona bağlı kanama ve ensefalopati gibi dekompanse bulguları ortaya çıktıktan sonra 5 yıllık sağ kalım oranları %50'ye kadar geriler. Amerika ve Meksika'da yapılan çalışmalara göre Non-alkolik steatohepatit, kriptojenik sirozun major nedenidir (16). Yüksek sayıda katılımcı ile ciddi merkezler tarafından yapılan çalışmalarda kriptojenik sirozlu hastalarda diyabet ve obezite oranları (%35-50) içinde buldukları topluma göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşılık Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise kriptojenik sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda bulunan oranlar daha düşük olmasına karşın (%10-20) (17) bu hastalarda anlamlı olarak yüksek otoimmün hepatit tanısına rastlanmıştır. Kriptojenik sirozlu hastalar nispeten daha az oranda transplantasyona (%5-7) (18) giderler. Charlton ve ark. tarafından yapılan çalışmada yüksek Child-Pugh skoruna sahip kriptojenik sirozlu hastaların, başka bir etiyolojik nedene bağlı ortaya çıkmış sirozlu hastalara göre transplantasyon sonrası yaşam süresi ve kalitesi daha düşüktür. Ayrıca obeziteye bağlı kriptojenik sirozlu hastalardaki transplantasyon sonrası survey hepatit C nedeni ile gelişmiş siroza göre daha kötüdür. Ancak Londra'da King's College'da yapılan çalışmalarda alkole ya da viral hepatite bağlı ortaya çıkan siroz ile kriptojenik siroz arasında transplantasyon sonrası survey bakımından fark bulunamamıştır. Görüldüğü gibi farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmakta özellikle etyolojik nedene bağlı olarak transplantasyon sonrası survey bakımından ortak bir sonuca varılamamaktadır. Siroz hepatoselüler karsinom gelişimi için major risk faktörüdür. Hepatit B virüsü siroz yapmadan da direkt karsinojenik etkisi ile HCC'ye neden olabilir. Kronik karaciğer hastalığına Doğu ülkelerinde HBV daha sık neden olurken, batıya gidildikçe alkol ve HCV dominant hale geçer (19). Spesifik tedavi almayan HCC'li hastalarda prognoza bakılacak olursa, survey erken dönem hastalarda 6-9 ay, ileri dönem hastalarda ise 1-2 ay gibi çok sınırlıdır. Mazzaferro ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan çalışmada hasta seçiminde uygulanan kriterler olan 5 cm den küçük tek lezyon ya da 3 cm den küçük en fazla 3 lezyon olması, vasküler invazyon olmaması, lenf nodu ve uzak metastaz olmaması nakil sonra-

sı prognozun gösterilmesi açısından tüm dünyada kabul gören ve kullanılmaya başlanan **Milan Kriterleri** olarak anılan kriterleri oluşturmaktadır. Bu çalışma tüm dünyada yankı bulmuş, sonucunda ise HCC için en iyi tedavi yönteminin transplantasyon olduğunu göstermiştir (20).

HASTA VE DONÖR SEÇİMİ

Karaciğer transplantasyonunda kullanılmak üzere, greftin seçimi transplantasyonda en önemli basamaklardan biridir ve bu amaçla Couinaoud tarafından geliştirilmiş olan anatomik sınıflama tüm dünyada referans olarak kullanılmaktadır (21). Bu sınıflamaya göre sağ lob (Karaciğerin %60-70/Couinaoud segment V-VIII), sol lob (Karaciğerin %30-35/ Couinaoud segment II-V), sol lateral bölüm (karaciğerin %20/ Couinaoud segment II-III), sol kaudat lob (Couinaoud segment I-IV), posterior segment (Couinaoud segment VI-VII) greft alınması amacıyla ayrılmış segmentlerdir. Transplantasyonda dikkat edilmesi gereken ana hususlardan bir tanesi de nakledilecek olan karaciğer dokusunun tüm vücut ağırlığına oranının %1' in üzerinde ya da greftin tüm karaciğer dokusuna oranının %50'nin üzerinde olmasıdır.

Hastalar için son derece önemli ve gerekli bir tedavi yöntemi olan transplantasyonun yaygınlaştırılabilmesi için, bu tedavinin ana öğeleri olan organ vericilerinin operasyon aşamasında ve sonrasında aldıkları riski minimuma indirmek şarttır. Ancak şu an gelinen noktada bu çekince tamamıyla ortadan kaldırılamamış da olsa hasta açısından muhtemel sağlanacak fayda, donörde ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan çok daha yüksek olabileceği için bu risk alınmaktadır.

Kadavradan yapılan transplantasyonda elde edilen organların transplantasyon gününü bekleyen hastalara verilmesi hususunda çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Başlangıçta Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant (TIPS) yapılmasının ardından mortaliteyi belirlemek üzere geliştirilmiş olan MELD skorlama sistemi, 2002 yılından bu yana ABD'de transplantasyon sırası bekleyen hastaları değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (22). Kreatinin, total bilirubin ve INR değerine dayanılarak üretilmiş olan bu skorlama sistemi son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda kısa dönemdeki mortaliteyi gösterebilmek açısından son derece güvenlidir (23). Ayrıca kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda 1 yıllık mortaliteyi gösterme açısından da kullanışlı bir parametredir (24). Amerika'da MELD skorlama sisteminin kulla-

nılmaya başlandığı tarihten itibaren organ bekleyen hastalar-daki mortalitenin %3.5 azalması bu hasta belirleme modelin- nin üstünlüğünü göstermektedir (25). Canlıdan yapılan transplantasyonda ise naklin hasta yakınlarından yapılması nedeni ile ayrıca gönüllülük esas tutulduğu için bu skorlama sistemi sadece mortaliteyi göstermesi bakımından önemlidir. Randomize kontrollü yapılan bir çalışmada Child- Pugh stage B alkolik sirozlu hastalar ile Child- Pugh stage C alkolik sirozlu hastaların transplantasyon sonrası survey bakımından karşılaştırılması sonucu anlamlı fark elde edilememiştir (26). Altmış yaşın altında olan, kan grubu eşleşen yakın akraba veya eşler bir diğerine organ verebilir (27). Ancak donör olabilme konusundaki tek kısıtlama bu değildir. Hukuki olarak vericinin yapılacak işlemin komplikasyonları ve ortaya çıkabilecek riskler konusunda tam olarak bilgilendirilmesi yanında üzerinde hiçbir baskı olmadan psikososyal olarak değerlendirilmesi ve onayının alınması zorunludur.

Donörler için şu anki sonuçlara göre sol lob naklinde mortalite oranları %0.1 iken sağ lob naklinde %0.5 dolayındadır (28). Donörler için ortaya çıkabilecek en büyük riskler, alınan greftten sonra kalan karaciğer dokusunun metabolik ihtiyacı karşılayamaması ve akut karaciğer yetmezliğine neden olmasıdır. Pediatrik hastalarda gerekli greft küçük olduğundan erişkin yaş gurubuna göre bu risk daha azdır.

Preoperatif değerlendirme yapılırken komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmak amacıyla organ vericisinin, karaciğer parankimi ultrasonografi ile, hepatik ve portal venin vasküler anatomisi, kontrast madde kullanılarak çekilen bilgisayarlı tomografi ile total karaciğer kütlesi de 3-D tomografi ile mutlaka çok iyi değerlendirilmelidir (29). Aynı şekilde safra yolları ve kesesinin değerlendirilmesi endoskopik retrograt kolanjiyogram ve manyetik rezonans inceleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Transplantasyon yapan bazı merkezler rutin olarak karaciğer biyopsisi yaparken bazı merkezler karaciğer enzim yüksekliği ya da hepatosteatoz teşhisi olan vericilere biyopsi yapmaktadır.

GREFT AKTARIMINDAKİ CERRAHİ TEKNİK

Vericinin karaciğer volümü, alıcının vücut ağırlığı ve karaciğerin anatomik yerleşimine göre en az komplikasyon ve mortalite oranını sağlayacak şekilde sağ lob ya da sol lob transplantasyonuna karar verilir.

SOL LOB TRANSPLANTASYONU

Operasyonun başlangıcında periton ve periton ekleri sol lobdan ayrıldıktan sonra, küçük portal venler bağlanıp, sol portal ven, sol hepatik arter ve ven disseke edilir. Sol safra kanalı da koledoğa zarar verilmeden ayrıldıktan sonra disseke edilecek kısma göre sol lateral segment, veya sol lobun tamamındaki vasküler ve biliyer yapılar ayrılır. Karaciğerin tüm parankim dokusu transeke edilir. Operasyonun son kısmında ise sol hepatik arter ve sol portal ven grefti serbestleştirmek için ayrılır. Sol lobun tamamı çıkarılacaksa alınan greftle birlikte orta hepatik ven de çıkartılır. Diseksiyon sırasında donörden alınacak greftin hepatik arteri kısa ise anatomik malpozisyonu önlemek için safen ven hepatik arteri uzatmak amacı ile çıkarılabilir (30).

Alıcıya organın yerleştirilmesinde önemli noktalardan bir tanesi de vasküler ve biliyer anastomozların iyi bir şekilde yapılmasıdır. Vericinin vena kavası korunduğu için alıcının vena kavasına ya da hepatik venine uç uca anastomoz yolu ile bağlandıktan sonra greftin yerleştirilmesi aşamasında yapılan rotasyon sayesinde venöz drenaj rahatlatılır. Arteriyel sistemde yapılacak olan uç uca anastomozlarda mikrovasküler cerrahi tekniklerin kullanılması, hastayı operasyondan sonraki dönemde arteriyel trombüs riskinden korumuş olur[31]. Aynı şekilde portal ven rekonstrüksiyonu yapılırken de portal ven uzunluğuna ve organ aktarımı sonunda ven açılarının uyusmasına bağlı olarak değişebilmekle birlikte uç uca anastomoz yapılırsa (32) ve operasyon alıcı için sonlandırılmadan önce biliyer rekonstrüksiyonu tamamlamak içinse 'Roux en Y' anastomoz yapılır.

SAĞ LOB TRANSPLANTASYONU

Sağ lob transplantasyonunda farklı merkezlerde uygulanabilen çok çeşitli yaklaşımlar olmakla birlikte standart yaklaşımlar da oluşmaya başlamıştır. Kolesistektomi yapıldıktan sonra intraoperatif ultrason yardımı ile portal ven ve hepatik arter dallarının dağılımı incelenir (33). Sağ portal ven ve sağ hepatik arter retrohepatik vena kava izlenerek sağ hepatik ven orijini izole etmek için diseke edilir. Orta hepatik ven birçok merkezde diseke edilmez, ancak aksesuar hepatik veni 5mm den uzun olan vakalarda greft venöz drenajını daha iyi hale getirebilmek için çıkartılabilir (34). Karaciğer parankimi ise ultrasonik bıçaklar kullanılarak transeke edilir.

Greftin alıcıya yerleştirilme işlemi ise sağ hepatic venin ucuca anastomoz edilmesi ile başlar. Aynı şekilde hepatic arter anastomozunda mikrovasküler cerrahi teknikleri kullanılır.

TRANSPLANTASYON KOMPLİKASYONLARI

Posttransplant hastalarda operasyona bağlı olarak infeksiyon, kanama, pulmoner tromboemboli gibi cerrahi sonrası görülen klasik komplikasyonlar oluşabileceği gibi greft kanlanmasında ve drenajındaki bozukluklar sonucu hepatic yetmezlik tablosu da ortaya çıkabilir. İlk 1 hafta içinde ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonlardan biri karaciğerin masif hemorajik nekrozu ya da farklı isimleri ile 7 gün sendromu, akut hepatosit apopitozsidir (35). Bu sendromun etyopatogenezi açık değildir ve retransplantasyondan başka etkin bir tedavisi de yoktur (36). Transplant yapılan hastalarda yoğun immünsupresif tedavi kullanılması sonucu bu ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar belirgindir. Transplantasyon sonrası ilk bir yıl içinde alıcıda %65-70 oranında hipertansiyon ortaya çıkmakla birlikte (37) bazı hastalarda sirkadiyen kan basıncı değişikliklerine bağlı olarak nokturnal hipertansiyon ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyon bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir ancak en sık nedeni kalsinörin inhibitörlerinin ve steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Posttransplant hastalarda erken dönemde siklosporin ya da takrolimus kullanımı sonrasında renal vazokonstriksiyona bağlı olarak nefrotoksisite veya akut tübüler nekroz ortaya çıkabilir. Kronik böbrek yetmezliği konusunda çok fazla çalışma yoktur. 37.000 alıcının ortalama 36 ay incelendiği çalışmada ilk 3 yılda böbrek yetmezliği gelişmesi olasılığı %14, 5 yılda ise % 18 dolayındadır. Bu çalışmada ortaya konan risk faktörleri ise ileri yaş, transplantasyon öncesi GFR' nin düşük olması, kadın cinsiyet, postop akut böbrek yetmezliği gelişmesidir (38). Takrolimus ve siklosporin kullanımına bağlı olarak kronik dönemde böbrek yetmezliği gelişebileceğine dair çelişkili çalışmalar vardır (39). Renal transplant veya diyalize kadar giden son dönem böbrek yetmezliği gelişen transplant hastaları rapor edilmiştir. Prednison, takrolimus ve siklosporin kullanımı, özellikle operasyon sonrasında kilo alımı sonucu ortaya çıkabilen bir başka komplikasyon ise diyabettir. Sonuçları çok net olmasa da özellikle HCV nedeni ile organ ihtiyacı olan hastalarda diyabet gelişme riski yüksektir (40). Oral antidiyabetik kullanarak kan şekeri regüle olan hastalarda transplantasyon sonrası insülin ihtiya-

cı ortaya çıkarken %13-30 hastada yeni tanı diyabet ortaya çıkabilmektedir (41). Takrolimus kullanımına bağlı olarak diyabet gelişme riskinin siklosporin kullanımından daha sık ortaya çıkabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (42).

Transplantasyon sonrası ortaya çıkan sık bir komplikasyon da hiperlipidemidir. Operasyon sonrası yaygın olarak HDL kolesterol seviyeleri düşük olarak saptanan hastalarda ayrıca %16-43 oranında hiperkolesterolemi ortaya çıkarken, %40-47 sinde ise hiperlipidemi ortaya çıkmaktadır (43). Hastalarda hiperlipidemi ilk bir ayda ortaya çıkıp bir yıl içinde normale dönerken kolesterol seviyesi ilk altı ayda yavaş yavaş yükselir, sonrasında normale dönmez ve plato çizer (44). Transplantasyon öncesi hiperlipidemisi olan hastalarda sonrasında da hiperlipidemi gelişme riski anlamlı olarak yüksektir (44). Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite riski artmış olan posttransplant hastalarda kardiyovasküler risk artar. Daha yaşlı ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerine preop dönemde de sahip olan hastalarda özellikle operasyon sonrası dönemde uzun süre izlem yapıldığında kardiyovasküler risk anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (45). Kullanılan kortikosteroidlerin yan etkilerinden biri olan osteopeni transplantasyon sonrasında sık olarak karşılaşılan bir problemdir. Ayrıca yapılan hayvan deneyleri siklosporin ve takrolimusun da kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu göstermiştir. Diğer solid organ transplantasyonlarında görüldüğü gibi karaciğer transplantasyonu sonrasında da malignite riski anlamlı olarak yükselmiştir (46). Posttransplant hastalarda non-hodgkin lenfoma başta olmak üzere lenfoproliferatif hastalıkların ortaya çıkma olasılıkları normal populasyona göre 30-50 kat yükselmiştir. Özellikle HCV ile enfekte hastalarda, 50 yaşın üzerinde ve alkolik sirozlu hastalarda risk anlamlı olarak yüksektir (47). Deri kanserleri özellikle bazal hücreli kanser, akciğer kanseri, ve servikal kanserlerin görülme olasılıkları artmıştır (48) ancak buna karşın genel popülasyona oranla yeni gelişen akciğer kanseri sıklığının artmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (49). Yapılan otopsi serilerindeki çalışmalarla ortaya konan sonuca göre, posttransplant hastalarda major mortalite nedeni enfeksiyonlardır (50). İmmünsupresif ajanların çok yoğun olarak kullanıldığı özellikle ilk aylarda ortaya çıkan ciddi enfeksiyonlar mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bunların dışında halsizlik, yorgunluk, (51) seksüel disfonksiyon, (52) hatta hiperürisemi ve gut (53) ortaya çıkabilecek komplikasyonlar arasındadır.

SONUÇ

Karaciğer transplantasyonu son 16 yıldır uygulanabilen ve hızla gelişen, son dönem kronik karaciğer hastalığı olan hastalar için vazgeçilemez bir tedavi yöntemidir. Buna karşın, çeşitli kültürel faktörler ve toplumların sosyal yapısı, karaciğer transplantasyonuna hastaların ve donörün yaklaşımını değiştirmekte, uygulanan cerrahi tekniğin komplikasyonları nedeni ile istenilen sıklıkta transplantasyon yapılmasına engel olmaktadır. Ancak gelişen cerrahi teknik, yoğun bakım imkanları ve operasyon sonrası uygulanan immünsupresif tedavi sonucu hem donör hem de hasta mortalite ve morbiditesinin asgari düzeye indirilmesi sağlanmış, daha fazla merkez tarafından uygulanabilmesi neticesinde ise transplantasyon yaygınlaş-

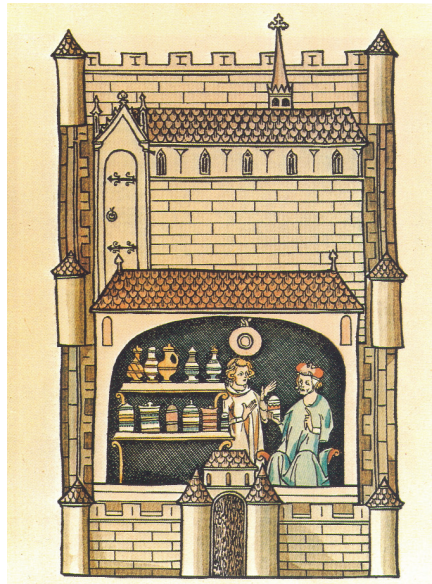
mıştır. Kadavradan yapılan transplantasyon ile son dönem karaciğer ve akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalara yeterli organ bulabilmek neredeyse imkansızdır. Bu açığı kapatabilmek için canlıdan yapılan transplantasyon kurtarıcı olmuştur. Kullanılan immünsupresif tedavi ve operasyon sonucu gelişen komplikasyonlar en düşük seviyede tutulmalı, mümkünse ortaya çıkmadan önce tanı konup tedavi edilmelidir.

Her ne kadar kadavradan ve canlıdan yapılan karaciğer transplantasyonu yaygın ve kullanılabilir bir yöntem olsa da gelişmekte olan hepatosit transplantasyonu, 'xenotransplantasyon' rutin uygulamaya girmesi beklenen ve hastalar için organ bekleme sorununu tamamen ortadan kaldıracı olan umut vaat eden en son gelişmelerdir.

KAYNAKLAR

1. Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ Jr, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168: 392-415.
2. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet*, 1994 343, 1233-4.
3. De Villa VH, Lo CM, Chen CH Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia. *Transplantation*, 2003 15(Suppl), S2-S5.
4. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989;2:497.
5. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990;322:1505-7.
6. De Villa VH, Lo CM, Chen CL. Ethics and rationale of living-donor liver transplantation in Asia. *Transplantation* 2003;75:2-5.
7. Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S, et al. Living related donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995;122:275-6.
8. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL, et al. Adult to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997;226:261-9.
9. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, Everson GT, Shrestha R, Trouillot TE, et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998;66:1313-6.
10. Data from the United Network for Organ Sharing. <http://www.optn.org/latestData/rptData.asp>.
11. Data from European Liver Transplant Registry. http://www.eltr.org/public/index_rv.php3.
12. Broelsch CE, Frilling A, Testa G, Malago M Living donor liver transplantation in adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003;15:3-6.
13. De Villa V, Lo CM Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Asia. *Oncologist*, 2007;12:1321-31.
14. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H et al. Combination of extended donor criteria and changes in the model for end-stage liver disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*, 2007;83:588-92.
15. Moon DB, Lee SG, Hwang S et al. Living donor liver transplantation for acute-on-chronic liver failure: Is it justified? Presented on ILTS meeting in Paris 2008. *Liver Transpl*, 2008;14:241.
16. Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;30:4771-5.
17. Heringlake S, Schütte A, Flemming P, Schmiegel W, Manns MP, Tillmann HL. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: high prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* 2009;47:417-23.
18. Duclos-Valée J-C, Yilmaz F, Johanet C, Roque-Afonso A-M, Gigou M, Trichet C, et al. Could post-liver transplantation course be helpful for the diagnosis of so called cryptogenic cirrhosis? *Clin Transpl* 2005;19:591-9.
19. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:225-37.
20. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
21. Renz JF, Yersiz H, Farmer D, Hisatake GM, Ghobrial M, Busuttil RW. Changing faces of liver transplantation: partial liver grafts for adults. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003;10:31-44.
22. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
23. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91-6.
24. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004;40:897-903.
25. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004;10:7-15.
26. Vanlemmens, C, Di Martino V, Milan, C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:153.

27. Emond, JC. Clinical application of liver-related liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:301.
28. Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, Pomfret EA, Sutherland DS, Gruessner RW, et al. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation* 2006;81:1373-85.
29. Chan SC, Fan ST, Liu CL, Lo CM, Lam BK, Lee EW. Working up donors for high-urgency and elective adult-to-adult live donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:509-15.
30. Piper, JB. Living related liver transplantation. *Adv Exp Med Biol* 1997; 420:257.
31. Inomoto, T, Nishizawa, F, Sasaki, H, et al. Experiences of 120 microsurgical reconstructions of hepatic artery in living related liver transplantation. *Surgery* 1996;119:20.
32. Marwan, IK, Fawzy, AT, Egawa, H, et al. Innovative techniques for and results of portal vein reconstruction in living-related liver transplantation. *Surgery* 1999;125:265.
33. Lo, CM, Fan, ST, Liu, CL, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997; 226:261.
34. Marcos, A, Fisher, RA, Ham, JM, et al. Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:798.
35. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY. Reappraisal of seventh-day syndrome following living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2961-3.
36. Memon MA, Karademir S, Shen J, Koukoulis G, Fabrega F, Williams JW, et al. Seventh Day Syndrome--acute hepatocyte apoptosis associated with a unique syndrome of graft loss following liver transplantation. *Liver* 2001;21:13-7.
37. Sheiner, PA, Magliocca, JF, Bodian, CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving ≥ 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69:781.
38. Ojo, AO, Held, PJ, Port, FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931.
39. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:1110.
40. Bigam, DL, Pennington, JJ, Carpentier, A, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: A predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:87.
41. Navasa, M, Bustamante, J, Marroni, C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: Prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996;25:64.
42. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994;344:423.
43. Munoz, SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg* 1995;1:29.
44. Gisbert, C, Prieto, M, Berenguer, M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: Prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:416.
45. Pruthi, J, Medkiff, KA, Esrason, KT, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001;7:811.
46. Penn, I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2:52.
47. Duvoux, C, Pageaux, GP, Vanlemmens, C, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002;74:1103.
48. Penn, I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2:52.
49. Oruc, MT, Soran, A, Jain, AK, et al. De novo breast cancer in patients with liver transplantation: University of Pittsburgh's experience and review of the literature. *Liver Transpl* 2004;10:1.
50. Torbenson, M, Wang, J, Nichols, L, et al. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998;11:37.
51. van den Berg-Emons R, van Ginneken, B, Wijffels, M, et al. Fatigue is a major problem after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:928.
52. Sorrell, JH, Brown, JR. Sexual functioning in patients with end-stage liver disease before and after transplantation. *Liver Transpl* 2006;12: 1473.
53. Ho, JK, Ko, HH, Schaeffer, DF, et al. Sexual health after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1478.



ORTAÇAĞ

Tahta tasvir (1490) bir ecza dükkanında eczacıyla ilaçların hazırlanmasını konuşan hekimi gösteriyor. National Library of Medicine, Bethesda