

# Erişkinden Erişkine Canlı Vericiden Karaciğer Nakli\*

Doç. Dr. Zeki KARASU<sup>1</sup>, Prof. Dr. Yaman TOKAT<sup>2</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı<sup>2</sup>, İzmir

**A**ltta yatan sebebi ne olursa olsun, karaciğer yetmezliği ortaya çıkan hastalarda, günümüzde etkinliği kanıtlanmış en önemli tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Klinik pratikte uygulanmasına göreceli olarak kısa bir zaman önce başlanmış olmasına rağmen, elde edilen başarılı sonuçlar karaciğer transplantasyonunun tüm dünyada giderek yaygın şekilde kullanılmasına yol açmıştır. Ancak bu başarı önemli bir sorunu da beraberinde getirmiştir; transplant yapılacak kadaverik organ bulmada yetersizlik. Endikasyonlarının da giderek genişlemesi sebebiyle karaciğer nakline gereksinim duyan hasta sayısı giderek ciddi artışlar göstermiş, buna karşın kadaverik organ temininde aynı oranda artış sağlanamamıştır. Bu nedenle organ bekleme listesindeki hasta sayısı ve buna paralel olarak kaybedilen hasta sayısı her yıl giderek artış göstermiştir. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde 1995 yılında karaciğer bekleme listesinde olan hasta sayısı 6200 iken gerçekleştirilen karaciğer nakli sayısı 3900 olmuştur. 2002 yılında ise bekleme listesindeki hasta sayısı 19 000'e ulaşmış buna karşın gerçekleştirilen transplantasyon sayısı 5600'de kalmıştır. Transplant bekleme listesinde iken organ bulunamadığı için kaybedilen hasta sayısı da giderek artış göstermiş ve 2001 yılında 1995'e ulaşmıştır.

Karaciğer bekleme listesindeki hasta sayısının artmasına paralel olarak hastaların listede bekleme süreleri de uzamış ve zaman içinde hastalarda daha ağır bir klinik tablonun ortaya çıkmasına yol açmıştır. Klinik olarak daha ağır olan hastalarda gerçekleştirilen karaciğer nakillerinin başarı oranlarının daha kötü olduğu da göz önüne alınırsa, organ yetmezliği nedeniyle ortaya çıkan problemin boyutlarının daha da büyüdüğü açıktır.

Yaşanılan güçlük, kadaverik organ dışı seçeneklerin araştırılması zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Alternatif çözüm arayışları sırasında, karaciğer dışı solid organ nakillerine göz atıldığında ilk göze çarpan örnek kuşkusuz böbrek nakilleridir. Böbrek yetmezlikli hastalarda eş yumurta ikizlerinden yapılan nakillerle başlayan canlı vericiden böbrek nakilleri, bağımsızlık sistemini baskılayıcı ilaçların da gelişmesiyle, giderek diğer akraba vericilerden nakillerin yapılabilmesine olanak vermiştir. Bu nakillerde sağlanan yüksek başarı sonrası akrabalık gerekliliği de ortadan kalkmış ve tamamen gönüllülük esasına dayalı canlı vericilerden böbrek nakli günlük uygulamaya girmiştir. Canlı vericiden organ nakillerinde yaşanan tüm bu gelişme sırasında sürekli olarak ön planda tutulan kavram kuşkusuz organ vericilerinin sağlık ve güvenliği olmuştur.

\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilen canlı vericiden karaciğer nakillerinin sayısının 100'e ulaşması sebebiyle, konuyla ilgili dünyadaki son durumu ana hatları ile tartışmak ve kendi kliniğimizde elde ettiğimiz deneyimlerimizi paylaşmak amacıyla bu yazı kaleme alınmıştır.

Bu konu aynı zamanda temel tıp etiği açısından da bir tartışma konusu olarak sürekli gündemde tutulmuştur. Opere edilen kişinin kendisi için hiçbir tıbbi endikasyon olmadan majör bir cerrahinin risklerini taşıma durumunda bırakılması söz konusu olduğu için, canlı vericilerdeki cerrahi girişimlerle ilgili tartışmalar günümüzde de sürmektedir. Ancak verici için göze alınan göreceli olarak düşük riskin karşılığında alıcı hastalarda elde edilen yüksek başarı oranları ve bununla ilintili verici kişilerde de sağlanan manevi/psikolojik tatmin konuyla ilgili tartışmalarda, kararın sürekli olarak operasyonların devamı yönünde verilmesini sağlamıştır.

Kadavradan karaciğer naklinin gerçekleştirildiği ilk yıllarda özellikle çocuk hastaların organ gereksinimlerinin karşılanmasında sıkıntılar çekilmiştir. 1987 yılından sonra, bölünmüş (split) karaciğer naklinde sağlanan gelişmeler ve bu tekniğin başarı ile kullanılmaya başlaması bu soruna hem bir ölçüde çözüm getirmiş hem de canlı vericilerden karaciğerin sol lateral segmentinin (segment 2 ve 3) güvenle alınıp nakledilebileceği fikrini yeşertmiştir. Nitekim 1990 yılından sonra canlı vericilerden gerçekleştirilen sol lateral segment nakilleri çocuk hastalarda yaşanan organ bulma sıkıntısını önemli ölçüde ortadan kaldırmıştır; bekleme listesinde iken kaybedilen çocuk hasta sayısı günümüzde batı dünyasında son derece azalmıştır.

Canlı vericiden sol lateral segmentin alınması operasyonu verici açısından son derece düşük bir komplikasyon riski taşımaktadır. Ancak az sayıda da olsa verici ölümü bildirilmiştir. Bu operasyon sonrası alıcılarda hepatik arter ve safra yolları ile ilgili teknik problemler ilk yıllarda ciddi sıkıntılar yaratmış olsa da deneyim ve bilgi birikimi arttıkça komplikasyon sıklığı giderek düşmüştür. Artık günümüzde, çocukluk yaş grubunda, canlıdan veya kadavradan segmentel/parsiyel karaciğer nakillerinin başarı oranları kadavradan bütün olarak yapılan karaciğer nakillerinin başarı oranlarına ulaşmıştır.

Çocuk hastalardan elde edilen deneyimler sonrasında canlı vericilerden yapılan karaciğer nakillerinin sağladığı birtakım avantajların da olduğu görülmüştür. Bu avantajlar şöyle sıralanabilir;

1. Operasyonu elektif şartlarda yapabilmek avantajı
2. Operasyon öncesi alıcının durumunu en optimal hale getirebilme olanağı
3. Elde edilen karaciğerde çok daha kısa süren iskemi/presevasyon zamanı
4. Alıcı ve verici arasındaki uygunluk testlerinin

operasyon öncesi tam olarak yapılabilmesi

5. Kadavradan elde edilen organların bekleme listesindeki diğer hastalar için kullanılabilmesi.

Kadavradan organ temininde yaşanan güçlüklerin süregitmesi, buna karşın çocuk hastalardaki deneyimlerin ortaya koyduğu bir takım olumlu yönler erişkin hastalarda da canlı vericilerden elde edilecek organların kullanılması konusunda çaba gösterilmesini sağlamıştır. Ancak erişkinden erişkin canlı vericiden yapılacak karaciğer nakillerinin çocuk hastalara göre bazı handikapları mevcuttur. Normal karaciğer ağırlığı vücut ağırlığı ile orantılıdır ve vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sini oluşturur. Vücut için gerekli yaşamsal fonksiyonların yerine getirebilmek için gerekli asgari karaciğer miktarı ise bunun yansı yani vücut ağırlığının % 1'idir. Bu oranın % 0,8 hatta % 0,6'ya kadar inmesine tolerans gösterilebileceği bildirilmiştir; ancak bu limitlerin zorlanması beraberinde karaciğer yetmezliği riskini de getirebilmektedir. Ege Üniversitesi organ nakli merkezinde bizim gerçekleştirdiğimiz canlı vericili nakillerde bu alt sınırları zorlayarak 4 hastada gerçekleştirilen transplantasyonlar sonrası 3 hastada başarılı sonuç elde edilirken 1 hasta kaybedilmiştir.

Bu hesaplamalar göz önünde bulundurulduğunda, erişkinden erişkin canlı vericili karaciğer naklini gerçekleştirebilmek için gerekli ve yeterli miktarda karaciğerin elde edilmesi için vericiden alınan karaciğer miktarı çocuklar için gerekenden çok daha fazladır. Bu durumda vericinin karaciğerinin sağ ya da sol lobunun tamamının nakledilmesi gereklidir. Sağ ya da sol lobun transplantasyona uygun şekilde rezeksiyonu ise oldukça komplike bir operasyondur ve çok iyi eğitilmiş ve yetenekli bir cerrahi ekibe gereksinim vardır. Bu işlem sırasında sürekli akılda bulundurulması gereken öncelikli konu kuşkusuz vericinin sağlığının korunması ve zarar görmesinin önlenmesidir. Sağ lobektomi sırasında vericinin karaciğerinin yaklaşık % 50-60'ı alınmaktadır. Bu durumda vericiden alınan parça çıkarıldıktan sonra geriye kalacak kalan karaciğer kitlesinin de önceden muhakkak hesaplanması ve vericinin sağlığını tehlikeye atmayacak şekilde, yeterli hacimde bir karaciğer dokusu bırakılması gereklidir.

Karaciğer ağırlığı ya da hacimlerinden söz ederken vücudumuzdaki organlardan yalnızca karaciğere özgün bir özelliği hatırlamak faydalı olacaktır: Rejenereasyon yeteneği. İster sağ lob, ister sol lob nakli yapılmış olsun, yaklaşık 3 aylık bir

sürenin sonunda hem vericide kalan parça, hem de alıcıya takılan parça büyüyüp, orijinal hacimlerine/ağırlıklarına çok yakın bir hacme/ağırlığa ulaşmaktadır.

Önceki yıllarda karaciğer nakli dışında farklı amaçlarla yapılan sağ lob rezeksiyonları sonrasında yaklaşık % 5 civarında mortalite riski olduğu bildirilmiştir. Kuşkusuz bu oran bir canlı verici operasyonu için kabul edilemeyecek kadar yüksek bir orandır. Ancak önceki deneyimlerde cerrahi işleme muhatap olan kişilerin sağlıklı kişiler olmayıp, hastalıkları nedeniyle operasyon riskleri bir şekilde artmış kişiler oldukları ve bahsedilen operasyonların en azından bir kısmının acil şartlarda yapılmış olduğu için yine artmış bir riskin söz konusu olduğu göz önüne alınmalıdır. Organ vericisi olmaya gönüllü olan kişilerde preoperatif tetkikler en detaylı şekilde yapıp, olası risk faktörlerinin tamamı araştırılıp, multidisipliner değerlendirmelerden geçirildikten sonra operasyon planlanmakta, ve en küçük bir risk faktörünün varlığı durumunda operasyondan vaz geçilebilmektedir. Bu nedenle verici operasyonlarındaki mortalitenin diğer sebeplerle lobektomiye giden hastalara göre daha az olması ümit edilebilir. Nitekim erişkinden erişkine canlı vericiden karaciğer nakli deneyimi geliştikçe, bu operasyonun çok daha düşük mortalite ve morbidite ile gerçekleştirilebileceği görülmüştür. Tüm dünyada 2000 yılı başına dek gerçekleştirilen yaklaşık 1000 canlı vericiden karaciğer nakli operasyonu sonrasında 5 (% 0,5) vericinin hayatını kaybettikleri bildirilmiştir. Resmi bir açıklama olmamakla birlikte uluslararası toplantılarda sunulan rakamlarda ise, 2000 yılından sonra yapılan 1500 operasyonda kaybedilen verici sayısının 3 (% 0,2) olduğu, ayrıca 2 vericide gelişen karaciğer yetmezliği nedeniyle bu kişilere de karaciğer nakli yapılmak zorunda kaldığı bildirilmektedir. Verici operasyonlarındaki mortalitenin düşüşünü görmek sevindirici olmakla birlikte ölüm olaylarının görülmeye devam ettiği ortada olan bir gerçektir. O halde giderek azalan mortalite oranlarını daha da azaltmak ve olabildiğince sifra yaklaşım için yapılması gereken şeyler nelerdir? Bu soruyu yanıtlayabilmek için vericileri riske atan faktörlerin ne olduğu belirlemek gerekmektedir. Vericiler için söz konusu olan risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

- Herhangi bir cerrahi girişime eşlik eden risk faktörlerinin tümü; anestezi komplikasyonları, enfeksiyon, kanama, vb.,
- Kalan karaciğerin verici için yetersiz kalması ve karaciğer yetmezliği tablosunun ortaya çıkması,

- Biliyer komplikasyonlar,
- Kan transfüzyonu ile ilintili risk faktörleri,
- Majör hepatik rezeksiyona bağlı uzun dönemde ortaya çıkabilecek henüz bilinmeyen risk faktörleri.

Erişkinden erişkine canlı vericiden karaciğer nakillerinin genel kabul görüp yaygın bir şekilde tüm dünyada uygulanabilir hale gelmesi kuşkusuz vericilere ait bu risk faktörlerinin giderilmesi veya mümkün olduğunca azaltılmasına bağlıdır. Yani verici operasyonlarının başarısındaki sağlanacak gelişmeler giderek daha fazla sayıdaki hasta insanın sağlam bir karaciğer edininip yaşamalarını sürdürebilme olanağının sağlanmasını beraberinde getirecektir.

## VERİCİLERİN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Karaciğerinin bir kısmını bağışlamaya gönüllü potansiyel vericinin değerlendirilmesi, karar vermede duygusallıktan kurtulup daha objektif olabilmek için tercihen, potansiyel alıcı olacak hastanın bakımını yapan ve transplantasyonunu gerçekleştirecek ekipten farklı, bağımsız bir ekip tarafından yapılmalıdır. Karaciğer vericisinde aranacak şartlar başlıklar halinde şöyle sıralanabilir:

- Vericiler tamamen sağlıklı kişiler arasından seçilmelidir
- Vericilerin alıcılarla duygusal bir bağı olmalıdır
- Vericiler, aralarında gastroenteroloji/hepatoloji, genel cerrahi, kardiyoji, psikiatri uzmanlarının da bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından operasyonun tolere edilebilirliği yönünden değerlendirilmelidir.
- Vericiler legal sorumluluklarını yüklenmiş yaşta (ülkemizde 18 üzeri) olmalı ve entelektüel yetileri prosedürü anlayıp yazılı onay vermeye yetecek düzeyde olmalıdır.
- Verici için kabul edilebilir üst yaş sınırı farklı merkezlerde değişiklikler göstermekte ancak genelde 50-60 yaş sınır kabul edilmektedir.
- Operasyon ve risklerine ait tüm bilgiler potansiyel vericiye anlatılmalı ve bunları tam olarak algılayıp anladığından emin olunmalıdır.

- Operasyon sonrası uzun dönemli takipler için iletişimi sürdürmeye gönüllü olmalıdır.
- Ciddi ruhsal problemleri olduğu bilinen veya bu konuda ciddi kuşkular duyulan kişiler gönüllü olsalar bile verici olarak kabul edilmemelidir.

Bahsedilen kriterlere bağlı kalınarak Ege Üniversitesinde canlı vericiden gerçekleştirilen ilk 100 karaciğer (72 sağ lob, 27 sol lateral segment, 1 sol lob) nakli sonrasında, vericilerde hiç mortalite gözlenmemiş ve kalıcı komplikasyon da ortaya çıkmamıştır.

Verici için az da olsa bazı riskleri göze almayı gerektiren böylesi bir ameliyatın alıcı/hasta için sağladığı başan/sağ kalım oranı nedir? Burada bir parantez açıp karaciğer transplantasyonu sonrası oranının nasıl değerlendirildiğini kısaca açıklamakta fayda vardır. Ameliyat sonrası hayati risk yaratan komplikasyonların büyük kısmı ilk bir yıl içinde ortaya çıkmakta ve bir yılın sonunda hayatta kalmış olan hastaların % 70-90 kadan 5. yılda da yaşamlarını sürdürmektedirler. O nedenle ameliyat sonrası 1 yıllık sağ kalım oranları bu işlemin başarısını değerlendirmede önemli bir kriterdir. Operasyonların gerçekleştirildiği ilk yıllarda canlı vericilerden yapılan karaciğer nakillerinden sonra elde edilen 1 yıllık hasta sağ kalım oranları, tüm dünyada, kadavradan yapılan nakillere göre % 10-15 daha düşük oranda gerçekleşmiştir. Ancak özellikle son 2 yılda bu konuda yaşanmış olan sorunların giderilmesinde sağlanan gelişmelerle bu fark ortadan kaybolmuş ve canlı vericiden elde edilen organların nakli ile kadavradan elde edilen organların nakli sonrası sağlanan başanlar birbirine eşitlenmiştir. Ege Üniversitesinde gerçekleştirilen canlı vericiden karaciğer nakillerinin başan oranları da benzer bir seyir izlemiştir. Son 1 yıllık sürede gerçekleştirilen nakiller sonrasında hastaların 1 yıllık sağ kalım oranları % 90'lar civarındadır.

## ALICILARIN SEÇİMİ

Hangi hastalar için canlı vericiden karaciğer nakli gündeme gelmelidir. Ülkemizde yılda 1000-1500 hastaya karaciğer nakli gerektiği ve buna karşın yılda elde edilen kadaverik karaciğer sayısının 100'ü bile bulmadığı gözönüne alındığında ileri evre karaciğer hastalarının tümünün potansiyel alıcı olabileceği ortadadır. Alıcılarla ilgili genel kabul gören öneriler şunlardır:

- Canlı vericiden karaciğer nakli yapılması düşünülen alıcı adayının kadavradan karaciğer nakli için bekleyen hastaların sahip olduğu kriterlere sahip olması gerekir.

- Alıcılar karaciğer nakli operasyonu için tıbbi açıdan uygun olmalıdır

- Organ alıcısı kişiler kendilerine organ bağışlayan vericilerinin de operasyon sırasında hayati risk altına girdiğini bilmelidir.

Kadavradan yapılan nakillere kıyasla canlı vericilerden yapılan nakillerde transplant endikasyonu yönünden sınırları net çizilemeyen bazı sorunlar söz konusudur; bunlar da şöyle sıralanabilir:

- Alkol kullanmayı sürdüren hastalar
- Operabilite sınırlarının dışına taşmış hepatoselüler kanseri bulunan hastalar
- Tıbbi durumu çok ağır olan hastalar.

Hastanın tıbbi durumunun çok ağır olduğu durumlarda nakil sonrası sağ kalım oranlarının çok düşük olduğu bilinmektedir; bu nedenle operasyon sonrası sağ kalım şansının çok düşük olduğu koşullarda canlı vericiden karaciğer nakli yapılmasının uygun olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Vericinin de yaşamsal bir risk aldığı bir operasyonda hasta için kabul edilebilir bir sağ kalım olasılığı olmalıdır; ancak bu olasılık için kabul edilebilir sınırları net değildir. Canlı vericiden yapılan 100 karaciğer naklinden elde ettiğimiz deneyimler sonrasında bile bu konuda halen sıkıntı yaşadığımızı ifade etmek gerekir. Bazen içinde bulunduğu medikal şartlar nedeniyle hasta için sağ kalım şansının çok düşük olduğunu bildiğimiz ya da operasyon için kabul edilebilir sınırları aşmış tümörlerin olduğu vakalarda; hastaya olan aşırı sevgileri nedeniyle, çok az şans olduğunu bilmelerine karşın aile bireylerinden karaciğer vericisi olmak için transplant ekibine ciddi baskılar gelmekte ve verilecek karar bu konuda objektif kriterler de olmaması sebebiyle güçleşmektedir; bu nedenle ileri derecede ağır hastalara canlı vericiden karaciğer naklinin endikasyon sınırlarını belirleyecek ve daha önemlisi operasyonu reddetmede kullanılacak objektif kriterlere gereksinim vardır.

## TRANSPLANT MERKEZİ KRİTERLERİ

Canlı vericiden karaciğer nakli bir çok yönden kendine özgü özellikleri ve zorlukları olan bir operasyondur. Bu nedenle her hastanede gerçekleştirilmesi mümkün olmayan bir işlemdir. 2000 yılı itibarıyla Amerika birleşik devletlerinde kadavradan karaciğer nakli gerçekleştirebilen merkez sayısı 116 iken canlı vericiden karaciğer nakli gerçekleştirebilen merkez sayısı yalnızca 19 olarak bildirilmiştir. Erişkinden erişkine canlı vericiden

karaciğer nakli yapmayı planlayan merkezler için gerekli koşulların bir kısmı şöyle sıralanabilir:

- Karaciğer nakilleri ve hepatobiliyer cerrahi konusunda deneyimli bir ekibin bulunması
- Bekleme listesindeki hastaların gereksinimini karşılayabilecek kadaverik organ temin edilememesi nedeniyle canlı vericilerden organ temin edilmesinin gerekliliğinin bilinmesi
- Verici operasyonunun da ciddi hayati risk taşıdığına bilinmesi
- Uygun bir bilgilendirilmiş onay formunun hazırlanması
- Bu tip operasyonları gerçekleştirmek için hastanenin ve ameliyathanelerin fiziki alt yapısının yeterli olması
- Hastane yönetiminin desteği
- Ameliyathanelerle ilgili sürekli gözlem ve bilgi birikiminin sağlanması ve yeniliklerin izlenmesi.

## ONAY FORMU

Hertürlü girişimsel işlem ve cerrahi operasyon için hastaların bilgilendirilmesi ve olası risklerin hastaya anlatılıp sonra da rızasının istenmesi evrensel kabul gören bir pratik uygulamadır. Son yıllarda, canlı vericiden karaciğer nakli operasyonu tüm dünyada giderek daha yaygın uygulanmasına rağmen, halen verici riskleri konusundaki bilgiler net ve yeterli değildir. Ancak yine de bu operasyona gidecek hasta ve vericiler için hazırlanacak bilgilendirme formunda muhakkak yer alması gereken bazı noktalar başlıklar halinde şöyle sıralanabilir;

- Ameliyat sırasında ve sonrasında ölüm riskinin olduğu
- Ameliyat sonrasında verici kişilerde karaciğer yetmezliği tablosunun ortaya çıkma ve karaciğer nakline gereksinim duyma olasılığının mevcut olduğu

• Operasyona bağlı yaşamı tehdit edici enfeksiyon riskinin var olduğu

• Kan transfüzyonlarına bağlı olarak çeşitli enfeksiyonların bulaşma riski

• Geçici veya kalıcı hasarların ortaya çıkabileceği

• Vericinin kararından operasyon öncesi her an vazgeçme hakkının olduğu.

## ÖZET

Gösterilen tüm çabalara karşın kadavradan temin edilen organ sayısı dünyadaki karaciğer yetmezlikli hastalar için gerekli olan sayıya yaklaşımdan çok uzaktır. Bu nedenle karaciğer yetmezliğinden kaynaklanan hasta ölümlerinin önüne geçebilmek için organ kaynaklarının artırılması gereklidir. Bu durumda canlı vericilerden elde edilecek organlar sıkıntıyı gidermede bir noktaya kadar yardımcı olabilir gibi görünmektedir. Canlı vericiden elde edilecek organların kullanımının artırılabilmesi, vericiler için söz konusu risklerin azaltılmasına bağlıdır. İyi merkezlerde, iyi yetişmiş ekipler tarafından gerçekleştirilen operasyonlar hem vericiler için söz konusu riskleri en ağırlığa indirmekte, hem de karaciğer yetmezliğindeki hastaların tekrar üretken bir yaşama dönebilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle ülkemizde kadavradan organ teminindekini güçlükler gözönüne alındığında canlı vericiden karaciğer nakli organ bekleyen hastalar için bir çıkış yolu olabilir. Ege Üniversitesi organ nakli merkezinde başarıyla gerçekleştirilen canlı vericiden karaciğer nakillerinin sayısının 100'e ulaşması, ülkemizin de bu konuda hayli yol aldığına bir göstergesidir. Ama bu noktada ısrarla vurgulanması gereken bir nokta canlı vericiden organ temininin sağladığı rahatlığa kapılıp kadavradan organ temini konusunda eksikliklerimizin giderilmesi için gösterilmesi gereken çabaların ihmal edilmemesi gerekliliğidir.