

Karaciğer Transplantasyonu

Ali İhsan DOĞRU*
Ali GÖREN*
Fatih HİLMİOĞLU*

Fonksiyonlarını yitirmiş organların sağlamları ile değiştirilmesi fikri uzun yıllardan beri insanlığın kafasını meşgul etmiştir. Fakat uygulanabilirliği ilk olarak böbrekte gösterilebilmiştir. Azathiopurin ve ve prednizon kombinasyonu ile graftın idamesi, akut rejeksiyonda antilenfositer globulin (ALG) kullanımının iyi sonuçlar vermesi üzerine dikkatler diğer organların üzerine çevrilmiştir.

Karaciğer transplantasyonundan (KT) ilerlemeler de böbreğinkini takip etmiş ve ilk KT 1 Mart 1963 te Thomas K. Starzl ve ekibi tarafından Colorado Üniversitesinde gerçekleştirilmiştir. Aynı ekip 1980 yılına kadar 170 KT daha yapmıştır. Bu vakaların 1 ve 5 yıllık yaşam süreleri % 32,9 ve %20 olmuş ve 1985 yılına kadar 29 tanesi yaşayabilmiştir 10 yıldan fazla yaşayabilenlerin sayısı sadece 10'dur. Konvansiyonel immünosupresyon ile elde edilen bu olumsuz sonuçlar yüzünden yeterli sayıda vaka bulmakta güçlük çekilmiş, ancak terminal devredeki hastalar alınabilmiştir. Bunun sonucu olarak da yeterli eleman yetiştirilememiş ve KT'nun Dünyada yaygınlaşması gecikmiştir (1,2).

İlk defa 1976'da Borel ve arkadaşları Cyclosporine A (CsA) ile deneysel transplantasyonda başarılı sonuçlar elde edince (3), 1979'da Calne ve arkadaşları (4), daha sonra da Starzl grubu (1) klinik çalışmalarına başlamışlardır. Elde edilen ilk sonuçlara göre, hasta mortalitesi büyük olmuş, nefrotoksitesisi ve spontan lenfomalardaki artış yüzünden kullanılmasında kuşkular doğmuştur. Fakat düşük doz pr'dni,on eklenmesi ile dozu azaltma imkanı doğmuş ve yukarıda bahsedilen yan etkiler minumuma indirilmiştir (1).

1980'den sonra Starzl ve Calne CsA kullanarak klasik kombinasyondaki sürviv oranını %35 lere %78 lere çıkardıklarını bildirmişlerdir (2). Ardından 1984'te OKT3 monoklonal antikorların akut rejeksiyonda kullanılması ile prognozda dramatik bir iyileşme sağlandıktan sonra KT tüm dünyada yeni bir teda-

vi şekli olarak kabul edilmeye başlanmış ve son yıllarda yeni merkezler kurulmuştur (1).

Bugün dünyada 50'nin üzerinde merkezde KT yapılmaktadır. Amerika'da 3 merkezde toplam olarak 1980 den sonra 665 KT gerçekleştirilmiştir (5). 1982'

Tablo - 1

Karaciğer Transplantasyonunun Endikasyonları

- Bilier Atrezi
- Doğuştan Metabolik Bozukluklar
 - Karaciğerde hasarla birlikte olanlar
 - Wilson hastalığı
 - Alfa-1 antitripsin eksikliği
 - Tirozinemi
 - Glikojen depo hastalıkları (Tip I-III)
 - Protoporfiria
 - Ilemokromatozis
 - Karaciğerde hasar yapmayanlar
 - Hemofili
 - Crigler-Najjar sendromu (Tip I)
 - Galaktozemi
 - Fruktozemi
 - Feni İketonüri
 - Hiperlipoproteinemi
 - Byler hastalığı
 - Ore siklus defekti
 - Yağ asidi aetyltransferaz eksikliği
- Primcr Sklerozan Kolanjit
- Ağır (fulminan) Hepatik Yetmezlik
- Kronik Agressiv Hepatit
- Sirozlar (Postriektrotik, primcr bilier, alkolik, kriptojenik)
- Budd-Chiari Sendromu
- Hepatik Maligniteler
 - Primcr
 - Hepatose Uüler karsinom
 - Intrahepatik kolanjiokarsinom
 - Sarkomlar
 - Hepatik kanal kanserleri
 - Metastatik kanserler
 - Neonatal Hepatit
 - Caroli Hastalığı

* T.H.İ.H. Gastroenteroloji Kliniği ANKARA

de Avrupa'da yüzden az KT yapılabilmişken, 1986'da bu sayı 450 ye ulaşmıştır ve başı İngiltere çekmektedir (6).

ENÜİKASYONLAR

İlk yıllarda sklerozan kolanjit, çeşitli sirozlar ve çocuklarda da bilier atrezi gibi sınırlı olan endikasyonlar teknik gelişmeler ve yaşam süresindeki iyileşmeler sayesinde genişlemiştir. Tablo I'de tüm endikasyonlar liste halinde verilmiştir. Nadir olanların dışındakiler ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Bilier Atrezi: İlk yıllarda yapılan KT larının %53 ünü oluşturmaktayken bugün King'sCollege'de pediatrik vakaların %16'sını teşkil etmektedir (7). 1 ve 5 yıllık yaşam süreleri %76 ve %73 bulunmuştur. Hasta 2 yaşın altındaysa başarı ve sürviv oranları daha düşüktür (%64 ve %57). Bilier atrezinin tek tedavi şekli KT dur. En büyük güçlük pediatrik donör bulunmasıdır. Bu çocukların çoğu en az bir kez portoenterostomi (Kasai operasyonu) geçirdiklerinden hepatektomide güçlükler olmaktadır. Fakat bu operasyon hastaya vakit kazandırması açısından çoğu zaman gerekli olmaktadır (1,7).

Metabolik Bozukluklar: Bu tür bozuklukları olan hastalarda yapılan KT larında bir yıllık sürviv %75 tir. Birinci yıllarını dolduran hastalarda genellikle ölüm olmamaktadır. KT yapılma nedeni metabolik bozukluklar sonucu sirozlardır. Bu tip hastalar KT için idealdirler. Çünkü çok azı önceden operasyon geçirmiştir ve primer bozukluk yeterince önceden tespit edilebilir. Böylece ağır karaciğer hastalığı gelişmeden KT gerçekleştirilebilir.

Primer oksalüride beraberinde böbrek, hiperkolesterolemide ise kalp hastalığı bulunduğundan, bu tip vakalarda multipl organ transplantasyonu düşünülmelidir.

Bu tür hastalıklarda transplantasyon sadece hastalığın değişirmeye kalmaz, aynı zamanda altta yatan metabolik bozukluğu da giderir (2).

Wilson Hastalığı: Beyin ve karaciğerde aşırı bakır depolanması ile karakterize olan bu hastalıkta, KT sonrası yaşam oranı %70 civarındadır. Hepatik tutulma iyice belirginleşince yapılmalıdır. AST, bilirimin ve protrombin zamanında yükselme olması KT zamanının geldiğine dair işaretler olarak kabul edilmelidir. Ağır dekompanseasyon olursa hemofiltrasyon veya plazmaferezis ile hasta hayatta tutulmaya çalışılır. Hastalık akut karaciğer yetmezliği ve hemolitik krizle de başlayabilir. KT bu vakalarda kriz geçinceye kadar ertelenmelidir (1).

Adolesan çağda ilaç kesilmesine bağlı olarak relaps olursa acil KT düşünülmelidir.

KT küratif etkilidir ve primer bozukluğu düzeltir. Bakır dengesi normale döner. Nörolojik ve renal komplikasyonlarda büyük oranda iyileşme gözlenir (7).

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği: Bu hastalardaki en önemli problem makronodüler siroz ve obstrüktif akciğer hastalığı gelişmesidir ve KT tam tedavi sağlar. Alfa-1 antitripsin seviyesi normale döner. 1 ve 5 yıllık yaşam süreleri % 70'tir (1).

Tirozinemi: Progressiv siroza yol açar. Tirozinin metabolitleri karsinojenik olduğundan hepatosellüler karsinom riski yüksektir. Tüm hastalarda intermittant olarak alfa fetoprotein konsantrasyonları aşırı yükseklik gösterir. 2 yaşına kadar vakaların 1/3'ünde hepatoma tespit edilmektedir. Vakaların % 10'u 1 yıldan fazla yaşayabilir ve bunlar daha kronik bir seyirle 10 yaşlarında ölürlür. Diyet ve ilaç tedavisi karaciğer hastalığı üzerinde fazla etkili değildir. Erkenden belirlenilenlerde donör bulmak çok güçtür. Yeteri kadar yaşayabilenlerde alfa fetoprotein ve ultrasonografi ile tümör gelişimi kontrol edilir. Erkenden saptananlarda KT uygulanır. KT'ndan sonra normal olarak protein kullanımı mümkün olur ve metabolik anormallikler büyük ölçüde düzelir (7). Kanser gelişmeden KT yapılanlarda sürviv % 80 olmaktadır (1).

Glikojen Depo Hastalıkları: KT I ve III. tiplerinde uygulanmaktadır. Ağır metabolik asidoz ve tedaviye dirençli hipoglisemi bulunan hastalarda öncelikle düşünülmemelidir. I ve III. tipte adenomların malignleşme riskleri de yüksektir (7).

Protoporfiria: Hastaların küçük bir kısmında progressiv karaciğer hasarı söz konusudur. 6 yaş civarında siroz gelişir. Sarılık ortaya çıkınca birkaç ay içinde ölürlür. KT'ndan sonra graftın atake olup olmayacağı bir müddet izlenmelidir (7).

Hemofili: Transfüzyonların ardından gelişen hepatitlerde, sonunda siroz gelişirse KT uygulanması gerekebilir. Operasyon sonucu hemofilinin de tamamen düzeldiği bildirilmiştir (16).

Crigler-Najjar Sendromu: Fenobarbital ile bilirubinleri düşürülemeyen Tip I grubundaki vakalarda uygulanmaktadır. Araya bir infeksiyon girdiği takdirde bilirubin seviyesi daha da yükselmektedir. Çoğunda kerniktems gelişir ve en fazla 18 ay kadar yaşayabilirler. Yoğun fototerapi ile bebekler kontrol edilebilirse de büyüdükçe bu imkansızlaşır. Fototerapiden transplantasyona geçiş yaşı 8-11 olarak kabul edilmektedir (7).

Galaktozemi ve Fruktozemi: Erkenden yakalanabilirse diyetle tedavi edilebilen bu bozukluklar, geç tam sonucu gelişen kronik karaciğer hastalığı nedeniyle KT'na alınmaktadır (7).

Primer Sklerozan Kolanjit: Tedavisi olmayan fatal bir hastalıktır. Medikal tedavi sadece komplikasyonlar içindir. Bilier diversiyon ve drenaj işlemleri sadece sınırlı ekstrahepatik vakalarda yapılabilmektedir. Son zamanlarda lokalize obstrüksiyonlarda ekstrahepatik perkütan drenaj tercih edilmektedir. Bu tanıyı almış vakaları mümkün mertebe erken KT'na almak

gerekmektedir. Çünkü her obstrüksiyon atağında bir operasyon geçirme ihtimali olduğundan KT şansı azalmaktadır. Bu vakalarda bir yıllık sürviv %69 dur. 1 yılı geçtikten sonra hemen hemen ölüm olmaktadır. Bu tip adayların seçiminde çok dikkatli olunması gerekmektedir. Özellikle uzun süreli anamnez verenlerde duktal kanserlere sık rastlandığından bu yönden dikkatle araştırılmalıdırlar. Kolitis Ulserosa ile birlikte bulunduğu vakalarda, KT'dan sonra immüno-supressiv tedavi uygulanacağından kolonik malignite gelişme şansı artabilir. Bu nedenle KT'dan 3-6 ay sonra prokto-kollektomi yapılmalıdır (1). Progressiv sarılık, hipoaübünemi, protrombin zamanında uzama ve trombositopeni gelişen vakalarda KT önde gelen tedavi şekli olarak düşünülmelidir. Bu hastalarda palyatif cerrahiden kaçınarak KT sonrası riskler azaltılabilir. (7).

Ağır Hepatik Yetmezlik: Bu hastalardaki problem, durumlarının süratle bozulması yüzünden donör bekleme sürelerinin çok kısıtlı olmasıdır. Bu hastalarda protrombin zamanı 60 saniyeye kadar çıkmasına rağmen ameliyatlarında kanama problemi olmamaktadır. Hastalarda koma derinleşip beyin ödemi ilerledikten sonra yapılan KT'larında, graft çalışsa bile hasta beyin ödeminde kurtulamamaktadır. Beyin ödemi bulunmaması hastalarda yaşama şansını ileri dercede artırmaktadır (8).

Protrombin zamanı 90 saniye üstüne çıkan hastalarda kurtulma şansı yoktur. Özellikle çocuklarda ensefalopati gelişmesizin ağır koagülopatiler gelişebilir. Bunlar KT'a uygun aday oldukları halde çoğu 6 kg. altında olduklarından uygun donör bulmak güçtür (7).

Grade 3-4 ensefalopatili hastalarda en iyi şartlarda bile % 80 ölüm olmaktadır. Pelleman ve arkadaşları bu tür KT'larında % 55 başarı sağlamışlardır (7). Bu hastalar genellikle daha önce ameliyat olmadıklarından ve genel durum bozukluğu eskiye dayanmadığından ameliyatları kolay olmaktadır. Hepatik yetmezlikte acil KT önemlidir. Böyle bir şey düşünülüyorsa hasta erkenden KT merkezine nakledilmelidir (2).

Bütün KT'ları ortotopik olarak yapılmaktadır. Daha önceleri deneysel olarak yapılan ve yeterli sonuç vermeyen aksesuar KT Rotterdam grubu tarafından yeniden gündeme getirilmiştir (9). Bilindiği gibi fulminan hepatitlerde karaciğer toparlanacak vakit bulursa tamamen düzelebilmektedir. Aksesuar KT yapılabilecek hale gelirse hasta ömür boyu immüno-supresyon dahil bir sürü problemle uğraşmak zorunda kalmaz.

Kronik Agressiv Hepatit: İlaça, hepatit B'ye bağlı ya da otoimmün olarak gelişebilir. İlaça bağlı olanlarda hepatoma gelişirse KT düşünülmelidir. B hepatitindeki durum sirozlarda ayrıntılı olarak belirtilecektir. Otoimmün tip özellikle çocuklarda fatal sonuçlanır %53 tanı konulabilirse immüno-supressiv tedaviye ali-

nirlar. Adültlerde Child sınıflandırmasına göre (Tablo II) C grubuna giren hastalarda prognoz daha kötü olup 9 aylık yaşam süresi %50 dir. Bu ise KT adaylarında aranan 1 yıllık sürviv şartını karşılamaz. Büyük komplikasyonlar eklenirse (kanama, ensefalopati...) sürviv 6 ayın altına iner (7).

Sirozlar: En çok rastlanılan türler olması nedeniyle 3 tip siroz üzerinde durulacaktır.

Postnekrotik siroz: En iyi sonuçlar non-A non-B hepatiti ardından gelişen sirozlarda alınmaktadır. 1 ve 5 yıllık sürviv oranları % 62 ve % 53 tür. Çocuklarda sürviv çok daha iyi olduğu halde 40 yaşın üstündekilerde bu oran % 50'ye kadar düşmektedir.

Postnekrotik sirozlarda esas problemi HBsAg ve HBeAg pozitif olan hastalar teşkil etmektedir. Bunlarda yapılan KT'larında virüs deposu olan organ çıkarıldığı ve ameliyat sırasında bol transfüzyon yapıldığı için bir müddet hepatit B antijeni negatif kalmakta, fakat zaman geçtikçe kronik hepatit gelişmektedir (2). Her iki antijeni pozitif olan hastalarda pre ve post operatif olarak pasif immünizasyon, anhepatik fazda da aktif immünizasyon, denenmiştir. Bunlarda bile nüks ancak 9 ay kadar önlenebilmiştir (14). İnterferonun viral replikasyonu önleyerek kronik hepatitte yararlı olduğuna dair bazı çalışmalar olması üzerine, pre ve post KT süresince verilmesi, donör karaciğerinin de interferonla yıkanarak kullanılması suretiyle denemeler yapılmaktadır. Aynı şekilde acyclovir gibi diğer antiviral ajanlar da benzer şekilde kullanılmaktadır (7). Kesin bir sonuç elde edilene dek HBsAg pozitif olan hastalara anti HBe pozitif olmadıkça KT yapılmamaktadır (2,5).

Alkolik Siroz: Özellikle Amerika gibi gelişmiş ülkelerde toplumun yaklaşık % 10'u alkoliktir. Bu hastaların çok az bir kısmı uygun KT adayı olabilmektedirler. Tekrar içkiye başlama riski bir yana, alkolün kardiyak ve serebral hasarlara ve malnütrisyonuna sebep olması, bu vakalarda KT başarı oranını düşürmektedir. Daha çok genç hastalarda yapılmaya çalışılmalıdır. Yapılırken sosyoloji elemanları, psikiyatristler ve diğer çevre elemanları da yardımcı olarak rol almalıdırlar (2).

Primer Bilier Siroz (PBS): Çeşitli medikal tedaviler denenmiştir. D penisillamin, colchicine, chlornambucil ve CsA gibi ilaçlar sürviv üzerine çok az etkili olmaktadır. Bu hastaların çoğunun başvuru nedeni hızla ilerleyen sarılık, tekrarlayan özofagus varis kanamaları, ensefalopati ve ağır hepatik osteomalazi olmaktadır. Daha önce operasyon geçirmemiş olmaları ve büyük olan karaciğerlerinin rahatça çıkarılabilmesi ameliyatlarını kolay kılmaktadır. Fakat ileri yaşta olmaları (4-5.dekad) ve düşkünleştikten sonra ameliyata alınmaları postoperatif güçlükler yaratabilmektedir. 1 ve 5 yıllık sürvivleri % 64'tür. Genellikle 6 aydan sonra ölüm olmaktadır. Çoğunda antimitokondrial antikorlar bulunmaya devam

etmekte ve 3 yıldan fazla sürevi olanlarda otoimmün mekanizmalar devrede olduklarından nüks ortaya çıkabilmektedir (8). PBS'un ileri safhalarında etkili bir medikal tedavinin olmayışı KT'nu seçilen tedavi şekli haline getirmektedir. Hastalık ileri safhalarına ulaşmadan ve gereksiz intraabdominal müdahalelerden kaçınarak KT nuna gitmek sürevi açısından en iyi yoldur (1).

Budd-Chiari Sendromu: Son yıllarda artış gösteren bir endikasyondur. KT sonrası takip ve tedavi çok önemlidir. Her zaman yeni tromboz gelişme şansı vardır. Vena cavada geniş tromboemboliktomi yapmak gerekebilir. Bu hastalara immünosupresyon yanısıra devamlı antikoagülan tedavi uygulamak gerekmektedir (1). İleri vakalarda KT riski azdır. Antikoagülan tedaviye rağmen vena porta trombozuna rastlanılabılır. Tromboz hepatic venlerde daha az olmaktadır. Sürevi % 50 civarında olmaktadır (8).

Hepatic Maligniteler: Hepatic rezeksiyonla çıkarılamayacak kadar büyük tümörlerde KT tek çare olarak görülmektedir. Ameliyatları ve postoperatif dönemleri çok iyi geçmektedir. Fakat 1 yıl sonraki rekürrens ve metastaz oranları çok yüksektir (11). CsA öncesi dönemde 36 hasta içeren bir seride sadece 6 hasta 6 aydan fazla yaşamıştır (12).

Başka etkin bir tedavinin olmayışı, replasman ile az da olsa tam tedavi edilen hastaların bulunması ve CsA-prednizon kombinasyonu ile sürevi düzelmesi, tümörlerde KT ile tedavi denemelerinden vazgeçilmesine sebep olmaktadır (11).

En iyi sonuçlar hepatosellüler karsinomun fibromedüller variantında alınmaktadır (1,11). 1 yıllık sürevi % 80'e yakındır. Kronik karaciğer hastalığına eklenen vakalarda da iyi sonuçlar alınmaktadır. 4 ay-15 yıllık sürevilerin gözlenmesi maligniteleri KT'na kesin kontrendikasyon olmaktan çıkarmaktadır. Metastaz olmaksızın primer tümörlerde nüks % 74 (16). 1 yıllık sürevi % 41 dolayındadır (2). Hücrese seviyede metastaz ihtimali her zaman için söz konusu olduğundan ameliyat sonrası yapılan immünosupresyondan dolayı hızla nüks ve metastazlar olacaktır.

Hepatic kanal kanserleri (Klatskin tümörleri) en kötü prognozlu tümörlerdir. Yapılan KT vakalarının hepsi 1 yıl içinde ölmüşlerdir (2,8,11). Bu yüzden duktal kanserlerle birlikte, primeri çıkarılmış olsa da metastatik karaciğer tümörleri kesin kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

KT öncesi ve sonrası radyoterapi ve kemoterapinin prognaza etkili olmadığı gösterilmiştir (2,11). Bazı merkezlerde KT öncesi metastazlar açısından mini laparotomi yapılması, böylece taramadan gözden kaçabilecek kadar küçük metastazların ortaya çıkarılabileceği bildirilmektedir (8).

KONTREN DİKASYONLAR

Sınırlan yapılmaya başlandığı ilk yıllara göre

epi daralmasına rağmen aşağıdaki durumlar halen kesin kontrendikasyonlar olarak kabul edilmektedir.

İleri kardio-pulmoner hastalığı olanlar, bilier sepsisli hastalar, alkolik sirozlu hastaların içmeye devam etmeleri, ekstra hepatic metastazları olan primer karaciğer tümörleri ile başka tümörlere bağlı karaciğer metastazları.

Primer karaciğer tümörleri ve anti IIBe pozitif olan B antijeni pozitif hastalar nisbi kontrendikasyon teşkil etmektedir.

HASTA SEÇİMİNDEKİ KRİTERLER

Son safhaya gelmiş karaciğer hastaları arasından seçim yapmak halen güçlükler arz etmektedir. Çünkü prognozu belirleyici faktörler tam bir standardizasyona ulaştırılamamıştır. Hastanın çeşitli klinik ve biokimyasal parametrelerini kullanarak sürevi uzun ya da kısa olacağını belirtmek mümkün değildir. Kantitatif testlerin katkısının ne olacağı da belli olmamıştır (2). Yakın zamana kadar yapılan çalışmalar tüm bu testlerin operatif mortalite ve riskleri hesaplamada yaygın olarak kullanılan Child sınıflamasına ilave edeceği ek bilginin çok az olacağını da göstermiştir (2,15). Üstelik fonksiyonları tam bozulmamış bir hastanın araya giren infeksiyon, kanama, ensefalopati gibi bir nedenle acil KT'una gerek duymayacağını da kimse söyleyemez (2).

Hasta seçimi sürevi üzerine büyük etki yapmaktadır. KT'unun ilk yıllarında hastaların %65'i ilk yıl içinde ölüyorlardı. Bunun sonucu olarak da KT sadece terminal devredeki hastalara (Sürevi 6 ayın altında olanlara) yapılabiliyordu. Bu seçim de sürevi olumsuz yönde etkiliyordu. Son yıllarda KT riskleri azalmış, sürevi artmış, hayat kalitesi de yükselmiştir. Bunlar karşısında hastalar daha erken safhada ve daha sağlıklı iken ameliyata sevk edilmeye başlanmıştır (1). Kritik durumları nedeniyle yoğun bakımda tedavi altındayken KT'una alınanlarda perioperatif mortalite %60'tur (2). Bu rakam elektif olarak alınan hastalarınkinden iki kat daha fazladır.

Daha önce intraabdominal müdahale geçirenlerde hepatektomi daha uzun sürmektedir. Bunun gibi tümörlerin nüks şansının fazla olduğu, akut rejeksiyonda retransplantasyonun sürevi şansını azalttığı da bilinerek hasta seçiminde bu hususlar göz önüne alınmalıdır (2).

Sürevi açısından fazla farketmediğinden yaş önemli değildir. Daha önce 55 olan yaş sınırı kaldırılmıştır. En yaşlı KT hastası 76 yaşındadır. Tabii ki yaşlılarda doğabilecek diğer problemler her zaman göz önünde tutulmalıdır (2).

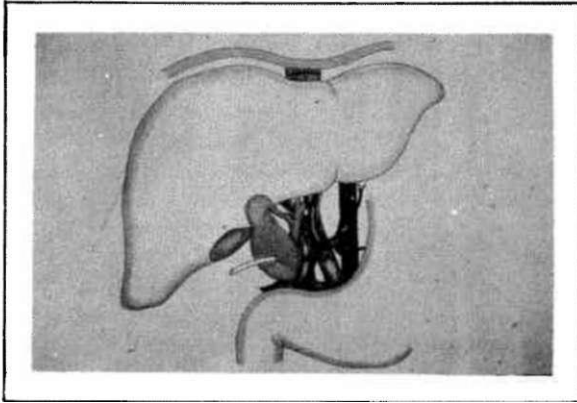
KT, klasik tedavilerle yaklaşık 1 yıllık ömrü kaldığı tahmin edilen veya semptomlara artık tahammül edemiyen hastalara yapılmalıdır (6).

Tüm anlatılanların ışığında KT zamanı, hastalığın spontan olarak iyileşemeyeceği belli olacak kadar geç, fakat ameliyatı kaldıramayacak duruma düşmeyecek kadar da erken olmalıdır (6).

Etyolojisi ne olursa olsun sonuçta tüm hastalarda şu 3 tablodan biri gelişmektedir: Siroz, malignite ve hepatik yetmezlik (fulminan). Bunların transplantasyon adayı olarak seçilebilmeleri için sağlamaları gereken kriterler Tablo III'de gösterilmiştir (16).

DONÖRLERİN SAHİP OLMASI GEREKEN ŞARTLAR

KT'unda amaç hastaya uzun ve kaliteli bir hayat sağlamak olduğundan endikasyon koyma ve hastanın safhasının değerlendirilmesinde gösterilen titizlik donör seçiminde de gösterilmelidir. Donörlerin sahip olması gereken şartlar Tablo IV'de gösterilmiştir (8). Donörden karaciğerin alınması özel bir cerrahi teknik gerektirmektedir. Şekil 1'de grafitın anastomoz yerleri gösterilmiştir. Donör karaciğeri de anastomoz bağlantılarını sağlayacak şekilde (a. hepática, v. porta, koledok, safra kesesi ve v. hepática ile birlikte) alınmalıdır.



Şekil 1. Transplantasyon yapılırken anastomoz yapılan ana damar ve yapıların şematik görünümü (Cambridge King's Colloage'de Prof.R.Y.Calne'den kişisel görüşme ile alınmıştır).

RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo V'te risk faktörleri toplu halde verilmiştir. Önemli olanlara kısaca değinilecektir.

Tanı: Bu açıdan en önemli olanı kanserlerdir. İlk 90 günde diğer tanımlı hastalara göre çok daha iyi seyretiltikleri halde takip eden günlerde süratle bozulma göstermektedirler (18).

Yaş: Çeşitli çalışmalara göre en uygun yaş grubu 14-29 arası seçilmişken, 1984'ten sonra çocuklarda daha iyi sonuçlar ortaya çıkmaya başlamış ve bu sınırlar kaldırılmıştır. Fakat yaşla beraber artan diğer sistemlerle ilgili problemler daima göz önünde tutulmalıdır (2,18).

Kan grubu: ABO uyumsuzluğu özellikle acil KT gerektiren vakalarda önem kazanmaktadır. Yapılan bir araştırmada ABO eş olan hastalarda yetmezlik (rejeksiyon) %40, ABO uygun olanlarda %58, uygun olmayanlarda ise %61 olarak bulunmuştur. Eş gruplarda olmadıktan sonra ABO uygunluğunun olup olmaması graft yetmezliği açısından fazla fark yaratmamaktadır. ABO uygun olmayan graftlardaki anti-A ve anti-B antikorlarından ötürü 10-14 gün içinde hastada değişik şiddette hemolitik anemi gelişebilir ve tam kan değişimi bile gerekebilir (19).

Anhepatik Süre: Ne kadar kısa tutulabilirse prognoz açısından o denli iyi olmaktadır.

Verilen Kan Miktarı: Hastanın aldığı her 10 ünite kan için risk oranı 1,5 kat artmaktadır (18).

Tablo - II
Child Sınıflandırmasına Göre
Karaciğer Hastalığının Derecelendirilmesi

Klinik ve Biyokimyasal ölçümler	Anormal bulgulara göre derecelendirme*		
	1	2	3
Ensefalopati	yok	hafif	orta ve ağır
Assit	yok	az miktarda	orta ve ağır
Bilirubin mg/dl	1 - 2	2 - 3	>3
Albumin g/dl	>3.5	2.8 - 3.5	<2.8
Protrombin zamanı uzama (saniye)	1 - 4	4 - 6	>6

* Puan toplamına göre
5 - 6 = A
7 - 9 = B
10 - 15 = C
sınıfına girer.

Tablo III
Sonuçta Gelişen Karaciğer Hastalığına Göre
Hastaların Taşınması Gerekli Kriterler

KRONİK İLERLEMİŞ KARACİĞER HASTALIKLARINDA (SİROZLARDA)

- 1 - Transplantasyon dışında yapılabilecek hiçbir tıbbi ve cerrahi müdahale kalmamış olmalıdır.
- 2 - Şu kriterlerden en az iki tanesini bulundurmalıdır.
 - Billirubin seviyesi 15 mg/dl üzerinde
 - Albümin seviyesi 2,5 g/dl altında
 - Protrombin zamanı uzaması 5 sn üzerinde
 - Tüm medikal tedavilere dirençli ensefalopati

HEPATİK MALİGNİTELERDE

- 1 - Tümörün büyüklüğü rezektabilite sınırlarının üzerinde olmalıdır.
- 2 - Ekstrahepatik metastaz bulguları olmamalıdır.

AĞIR (FULMİNAN) HEPATİK YETMEZLİKLERDE

- 1 - 3 veya 4. dceceden ensefalopati gelişmesi gereklidir.
- 2 - Hastanın tedavisine yoğun bakım ünitesinde ve respiratöre bağlı olarak devam ediliyor olmalıdır.

Bilirubin ve Ascites: Tüm operasyonlarda olduğu gibi sürvivi kötü yönde etkilemektedirler (15,21). Bilirubin 13.66 mg. üstünde olan hastalarda postoperatif ölüm oranı %76,1 doğrulukla tahmin edilebilmektedir (16).

Kreatinin Seviyesinin Yüksek Oluşu: Laboratuvar bulgularından riski tayinde en hassas faktör olarak kreatinin seviyesi bulunmuştur. Preoperatif 1,72 mg.ın üzerinde olanlarda postoperatif ölüm %79, bakteriel komplikasyonlar ise %72,2 doğrulukla tahmin edilebilir (16).

Nütrisyon: Karaciğer protein sentezini yapan en önemli organ olduğundan amino asit santral plazma klirensi iyi bir indikatör olarak kullanılabilir. Bu klirens, KT öncesi alkolik siroz hariç tüm hastalarda düşüktür. KT sonrası normalleşir. Bu nedenle KT'undan önce yapılması, normale yakın olanların ertelenmesi uygun olur. KT'undan sonra grafitin fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılması yararlıdır (20,22).

Tiroid Hormonları: Karaciğer tiroid hormon bağlayan globulin ve albumin sentezini ve T_4 'ün T_3 'e dönüşümünün %80'ini gerçekleştirir. Bu nedenlerle tiroid fonksiyonlarının normal işlemesi için gerekli en önemli organdır. Ağır sistemik hastalıklarda ve ağır karaciğer yetmezliklerinde düşük T_4 , sendromu tarif edilmiştir. Bu sendromda T_4 düşer, rT_3 yükselir, T_3 aynı kalır.

KT'undan sonra yaşayanlarda T_4 ve T_3/T_4 oranı, KT'u beklerken ya da KT'undan sonra ölenlerdekine göre daha düşük bulunmuştur. Yukarıdaki bilgilere zıt olan bu sonuçların nedeni bilinmemektedir. Bu zıt sonuçlar yüzünden, bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir (23).

Protrombin indeksinin bozulması, gastrointestinal kanamalar, yüksek alkol alımı, alkalin fosfataz yüksekliği de zamana bağlı risk faktörleri olarak ele alınmalıdır.

Bazı laboratuvarlarda serum safra asitleri (24) ve aminopirin solunum testi (25) ile karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilmektedir. Fakat bu testler de yukarıda anlatılan diğerleri gibi Child sınıflamasına fazla katkıda bulunmamaktadır.

KOMPLİKASYONLAR

Tablo VI te tüm erken ve geç safhada ortaya çıkabilecek komplikasyonlar verilmiştir. Özellik arzedenlerden kısaca bahsedilecektir. Bilier komplikasyonlar teknik standardizasyon ile azaltılmıştır. 8 haftaya kadar safra ağacı içinde birikintiler ve taşlar oluşabilir. Bu tür komplikasyonlar intraoperatif kolanjiogramların daha sonra T tüpü ile çekilen filmlerle karşılaştırılmasıyla sepsis ortaya çıkmadan tanınabilir ve düzeltme yoluna gidilebilir (26).

Tablo - IV

Donörlerin Sahip Olması Gereken Şartlar

1-55 yaş arasında olmalı
Uzun süreli hipotansiyon geçirmemiş olmalı
Sistemik bir enfeksiyonu olmamalı
Kanser hikayesi olmamalı (beyin tümörleri hariç)
HBsAg (←) olmalı
ABO uyumu sağlamalı
Kronik karaciğer hastalığı olmamalı
Kronik alkolizm hikayesi olmamalı
Karaciğer fonksiyon testleri normal olmalı
Safra kesesi bulunmalı
Pediatrik vakalarda büyüklüğü uygun olmalı
Laparatomide makroskopik görünümü normal olmalı.

Tablo - V

Karaciğer Transplantasyonunda Risk Faktörleri

Tanı
Yaş
Kan gurubu
Anhepatik süre
Verilen kan miktarı
Önceden laparatomisinin olması
Donörün yaşı
Rh uyumsuzluğu
Anastomotik süre
Ascites varlığı
Yüksek bilirubin seviyesi
Ensefalopati varlığı
BK ve PMN hücre sayısında artma
Helper/Suppressor T lenfosit oranında düşme
Kreatinin seviyesinde artma
Nütrisyon
Child derecesi
Tiroid hormonları

Tablo - VI

Komplikasyonlar

ERKEN KOMPLİKASYONLAR

Karaciğerde iskemik hasar
Akut rejeksiyon
Vasküler tromboz
Kanamalar
Pulmoner kollaps
Plevral effüzyon
Renal disfonksiyon
Kardiyak disfonksiyon
Bilier kaçak veya striktür
İnfeksiyon

GEÇ KOMPLİKASYONLAR

Kronik rejeksiyon
Transplantasyon sonrası malignite gelişmesi
Geç safra kanalı komplikasyonları
Renal fonksiyon bozuklukları
İnfeksiyon
Gastrointestinal sistem kanamaları
Cyclosporine komplikasyonları

Rejeksiyonun infeksiyon, iskemi ya da tekniğin yarattığı problemlerden ayrılması güçtür. Ateş, iştahsızlık, ağrı, artralji, myalji gibi semptomlarla seyeder. Muayenede şiş ve sert bir karaciğer ele gelir. Protrombin zamanı fazla uzamaz. Bu haliyle kesinlikle infeksiyondan ayrılması gereklidir. Rejeksiyonda immüno-supressiv tedavinin daha yoğunlaştırılması gerekirken, infeksiyonda aksine kesmek bile gerekebilir. İğne biopsisi ve duruyorsa T tüpü kolanjiogramının ameliyat sırasında çekilenle karşılaştırılması yapılarak rejeksiyonun tanısı daha da kesinleştirilmelidir (5). Hepatik maligniteler katılmazsa birinci yıldan sonra her yıl için ölüm şansı %3'ün altına inmektedir ve en büyük neden de rejeksiyondur. Hücum şeklindeki immüno-supresyon tedavisi sonuç vermezse retransplantasyon dışında çözüm yoktur (5,11).

İmmüno-supressiv tedavi sırasında 1 yıldan fazla yaşayanlarda sekonder malignite gelişme şansı vardır. Esas neden immüno-supresyon ve araya giren Epstein Barr infeksiyonlarıdır. Genellikle lenfomalar gözlenmektedir. Tedavileri için sitositatik gerekmez. Yeteri kadar erkenden tanı koymak şartıyla immüno-supressiv dozunun azaltılması ya da değiştirilmesi yeterlidir. Tümör tamamen gerileyip kaybolur. Tanı geç konmuşsa sonuç fatal olmaktadır (5).

Geç safra kanalı komplikasyonları genellikle ilk 6 ayda olmaktadır. Geç safhada da striktür ve kolanjitler gelişebilir. Safra kanallarının kaybolması sendromu (Bile duct vanishing syndrome) gibi bunlara da geç graft rejeksiyonunun bir parçası olarak bakılmaktadır (5).

Adültlerde KT sonrası ölümlerin %75'i ilk 60 gün içinde olmaktadır. En çok rastlanılan ölüm nedeni infeksiyondur. İnfeksiyonlara bağlı ölümlerin %90'ı da ilk 60 gün içinde olmakta ve %79'u bakteriyel orijinli olarak saptanmaktadır (27).

Tablo VII 'de belirtilen CsA komplikasyonlarından en önemlisi nefrotoksitesi ve buna bağlı hipertansif ataklardır. Yapılan serilerde dializ gerektirecek kadar nefrotoksisite görülmemiştir. Gerekirse Azathiopurin ile değiştirilebilir. Dozun iyi ayarlanması şartı ile hastaların çoğunda 5 yıldan fazla sürede rahatça tolere edilmiştir (5). Cambridge üniversitesinde yapılan bir araştırmada 5 yıl (ortalama 40 ay) CsA kullanıp kreatinini yüksek (150 mikromol/L) olanlarda nefrotoksisite gelişme oranı %72 olarak bulunmuştur (28). Azathiopurin ile değiştirilmesi gereken vakalarda bu değişim yavaş olarak yapılmalıdır. Aniden kesilmesi akut rejeksiyona yol açtığından CsA yavaşça kesilirken diğerinin dozu tedricen artırılır.

RETRANSPLANTASYON

Azathiopurin kullanılırken yapılan retransplantasyonlarda 6 aylık süreviv %20 olarak bulunmuştur. Bu yüzden ilk yıllarda fazla rağbet görmemiştir (11).

Tablo - VII

Cyclosporine Komplikasyonları

Nefrotoksisite: Hipertansiyon
Hiperkalemi
Hepatotoksisite
Hirsutizm
Gingival hiperplazi
Tremor
Hafif abdominal rahatsızlık hissi
Kadınlarda meme fibroadenoması
Lenfoproliferatif hastalıklar

Tablo - VIII

Transplantasyondan Sonra Nüksetmesi Mümkün Olan Hastalıklar

Malign hastalıklar
Primer bilier siroz
Otoimmün kronik aktif hepatit
Budd-Chiari sendromu
Eritropoetik protoporfiria
Viral hepatit
Alkolik siroz

KT'lu hastaların yaklaşık %20'sine retransplantasyon gerekmektedir (29). Nedenleri 3 ana grupta toplanabilir:

1. Primer Graft Yetmezliği: KT öncesi uzun iskemide, donörde hipoksemi (8-10 saat) olması en büyük nedenleridir. Bazen hiçbir neden olmaksızın da ortaya çıkabilmektedir. Bazı hastalarda iyi bir destek tedavisinden sonra karaciğer fonksiyonlarına başlayabilmektedir (26). Retransplantasyon sonrası süreviv %20 bulunmuştur (1).

2. Teknik Komplikasyonlar: Bunlardan en önemlileri cerrahi kanama, vasküler tromboza bağlı graft yetmezliği ve geç safra sızıntılarıdır. Anastomoz yapılan 4 damardan en çok a.hepaticada tromboz görülmektedir. Çocuklarda (%38) adültlerden (%9) daha fazla rastlanmaktadır (26). Ana bulguları akut hepatik gangren, safra kanal nekrozuna bağlı safra kaçağı ve alevlenmelerle giden bakteriemilerdir. Bazı çocuklarda antibiotik baskısı ile durum tolere edilebilir ve kollateraller gelişecek kadar vakit kazanılabilir. Retransplantasyondan sonra süreviv oranı %50 civarında bulunmuştur (1).

3. Graft Rejeksiyonu: Yüksek doz steroid ve CsA'ya cevap vermeyenlerde spesifik monoklonal T lenfosit antikorunu OKT3 kullanılır. Yine cevap alınmazsa retransplantasyon yapılmalıdır (26). Daha kronik seyirli olduğundan semiselektif olarak ameliyata alınma şansı vardır ve bu yüzden süreviv daha iyi olmaktadır (1).

PROGNOZ

Travmatik, pahalı ve özel ekip çalışmasını gerektiren KT'unda, hastayı seçerken titiz davranılmasının prognoza etkisi büyüktür. En iyi prognoza metabolik bozuklukları olan çocuklar sahiptirler. Çünkü bir kısım hastalıklar KT'undan sonra tam şifa ile bile sonlanabilmektedir. Hastaların çoğu normal hayatını devam ettirebilmektedir. KT'u yapılırken çocuk yaşta olanlardan, bugün doktor olarak çalışabilen, 1-2 çocuk annesi olan hastalar mevcuttur (32). En kötü

prognoz karaciğer malign tümörlerinde görülmektedir. Primer tümörün nüksü daha ilk yılda problem olmaktadır. Vakaların 2/3'ünden fazlası 2 yıl içinde ölmektedir (11). Küratif etkili olduğu vakaların yanı sıra sonradan yeni karaciğeri de attake eden hastalıklar da bulunmaktadır. Bunlar Tablo VIH'de gösterilmiştir. Ağır nüks ya da komplikasyon olan vakalarda retransplantasyon denenmesi imkan dahilindedir. Fakat retransplantasyonda sürviv şansının düşmesinin yanı sıra maliyetin de çok arttığı unutulmamalıdır. İlk KT'u 85.000 dolara çıkmaktayken, bu rakam ikincide 200.000 doları bulmaktadır (1).

KAYNAKLAR

- Gordon RD, Shaw BW, Iwatsuki S et al: Indications for liver transplantation in the cyclosporine era. *Surgical Clin North Am.* 1986;66:541-556.
- Schade RR: The changing indications for liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987; 19 (supp 3): 2-6
- Borel JF, Feurer C, Gubler MU et al: Biological effects of cyclosporine A: A new antilymphocytic agent. *Agent Actions.* 1976;6:648-674.
- Calne RY, Rolles K, White DJG et al: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 36 recipients of cadaveric organs, 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet.* 1979;2:1033-37.
- Iwatsuki S, Starzl TE, Gordon RD, et al: Late mortality and morbidity after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987; 19: 2373-2377.
- Neuberger J.; When should patients be referred for liver transplantation? *Br Med J.* 1987; 295:565.
- Movat AP.: Liver disorders in children: The indications for liver replacement in parenchymal and metabolic diseases. *Transplant Proc.* 1987; 19:3236-3241.
- Calne RY, Williams R, Rolles K.: Liver transplantation in the adult. *World J Surg.* 1986; 10:422-431.
- Reuvers CB, Terpstra OT, Boks AL, et al: Auxiliary transplantation of part of the liver improves survival and provides metabolic support in pigs with acute liver failure. *Surgery.* 1985; 98: 914-921.
- Pugh RNII, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varicos, *Brit J. Surg* 1971 60 (8). 646-649.
- Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, et al: Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg.* 1985; 202:401-407.
- Weiss, SW, Enzinger FM.: Fjitheloid hemangioendothelioma: A distinctive vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer.* 1982; 50: 970.
- Demetris AJ, Jaffe R, Sheehan DG, et al: Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. *Am J Pathol.* 1986; 125: 161-165.
- Lauchart R, Muller R, Pichlmayr R.: Immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. *Transplant Proc.* 1987; 19: 2387-2389.
- Dobeneck RC, Sterling WA, Allison DC: Morbidity and mortality after operation in non bleeding cirrhotic patients. *Am J Surg.* 1983; 146:306-309.
- Cuervas-Mons V, Milhan I, Gavaler JS, et al: Prognostic value of peroperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1986; 6: 922-927.
- Lewis, JII, Bontempo, MD, Sprock JA. et al: Liver transplantation in a hemophiliac. *N Eng J Med.* 1985; 312: 1189-1190.
- De Silva, EBG, Gore SM, White DJG.: An analysis of risk factors in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1986; 18:1210-1212.
- Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al: Liver transplantation across ABO blood groups. *Surgery.* 1986; 100: 342-348.
- Pearl RII, Clowes GIIA, Loda DM, et al: Hepatocyte function measured by central plasma clearance of amino acids. *Transplant Proc.* 1985; 17: 276-278.
- Aranha GH, Greenlee HB.: Intra-abdominal surgery in patients with advanced cirrhosis. *Arch Surg.* 1986; 121: 275-277.
- Jenkins RL, Clowes GIIA, Bosan S, et al: Survival from hepatic transplantation: Relationship of protein synthesis to histological abnormalities in patient selection and postoperative management. *Ann Surg.* 1986; 204: 364-374.
- Van Thiel DII, Udani M, Scharic RR. et al: Prognostic value of thyroid hormone levels in patients evaluated for liver transplantation. *Hepatology.* 1985;5:862-874.
- Mannes GA, Thicme C, Stellaard V, et al: Prognostic significance of serum bile acids in cirrhosis. *Hepatology.* 1986; 6:50-53

25. Villeneuve JP, Infante-Rivaró C, Ampelas M, et al: Prognostic value of the aminopyrine breath test in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1986;6:928-931.
26. Grenvik A, Gordon R.: Post-operative care and problems in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987; 19 (supp 3): 26-33.
27. Cuervas-Mons V, Martínez AJ, Dekker A. et al: Adult liver transplantation: An analysis of the cause of death in 40 consecutive cases. *Hepatology*. 1986; 6: 495-501.
28. Williams R, Blackburn A, Neuberger J, et al: Long-term use of cyclosporin in liver grafting. *O, J Med*. 1985; 57:897.
29. Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, et al: Hepatic retransplantation. *Transplant Proc*. 1985; 17: 264-269.
30. Calne RY, Williams R, Lindrop M, et al: Improved survival after orthotopic liver grafting. *Br Med J*. 1981; 283: 115-117.
31. Weimar W, Heijtkink RA, Tenkate FJ, et al: Double-blind study of leucocyte interferon administration in chronic HBsAg(+) hepatitis. *Lancet*. 1980; 1:336-339.
32. Starzl TE, Esquivel C, Gordon R, et al: Pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 3230-3234.