



KARACİĞER TRANSPLANTASYONU “Ne zaman, nasıl, kime?”

PROF. DR. MURAT KIYICI
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

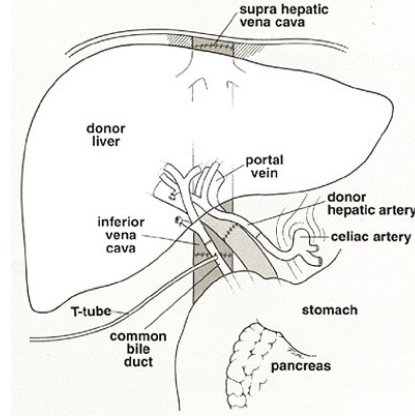
Thomas E. Starzl Transplant’ ın “babası”

- 1958-1960 → Köpeklerde ilk nakiller
- 1963 → ilk KC nakli (Colorado üniv.)
- 1967 → ilk başarılı KC nakli
- 1981 → Pittsburgh üniv. geçiş
- 1983 → FDA siklosporini onayladı
- 1983 → ilk multipl organ nakli
- 1983 → ilk KC + kalp nakli
- 1986 → FK-506 geliştirildi
- 1994 → FDA FK-506’ ı onayladı
- 1999 → SCI’ de dünyada en çok atıf alan yazar
- 2001 → düşük doz immunosup. tedaviler
- 2004 → “Ulusal bilim madalyası” nı aldı.

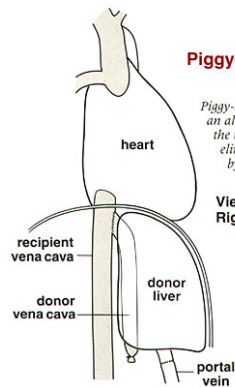


KC nakli tipleri

- **“Ortotopik KC transplantasyonu” (OLT)** eski organın çıkarılıp yerine donör organın aynı anatomik lokalizasyona yerleştirilmesi işlemidir ve en sık uygulanan yöntemdir.



“Piggy-back” tekniği

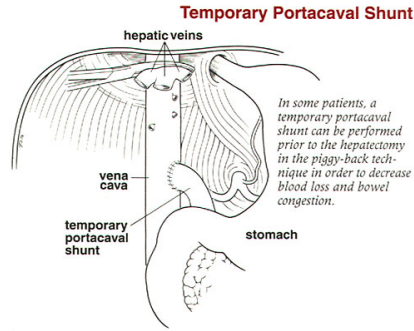


Piggy-back Technique

Piggy-back liver transplantation is an alternative technique which leaves the recipient's vena cava in place and eliminates the need for venovenous bypass.

View of Patient's Right Side

Geçici portakaval şant



KC nakli tipleri

- **Kadavradan KC nakli**

- Beyin (sapı) ölümü gerçekleşmiş bir kişinin karaciğerinin alınarak nakil işleminin yapılmasıdır.
- KC beyin ölümü deklarasyonu yapıldıktan sonra kalp atımları durmadan hemen önce alınır.
- Verici çocuk yada erişkin olabilir
- Onam gereklidir

KC nakli tipleri

- **Asistolik KC nakli**

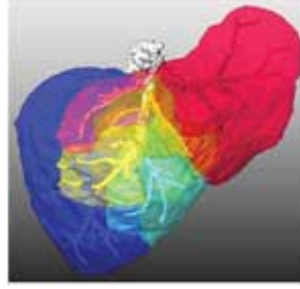
- Vericinin beyin ölümünün gerçekleşmesi yanında kalp atımı da durduktan sonra karaciğeri alınmaktadır.
- KC daha fazla hasara maruz kalır.
- Bu organlar; organın çalışmaması riskinin alıcının acilen KC nakli olmaması halinde sahip olacağı riskten daha az ise kullanılır.
- Marjinal donörler;
 - Asistolisi olan hastalar
 - Çok yaşlı veya çok küçük yaşlı vericiler
 - Ek tıbbi sorunları olan vericiler

KC nakli tipleri

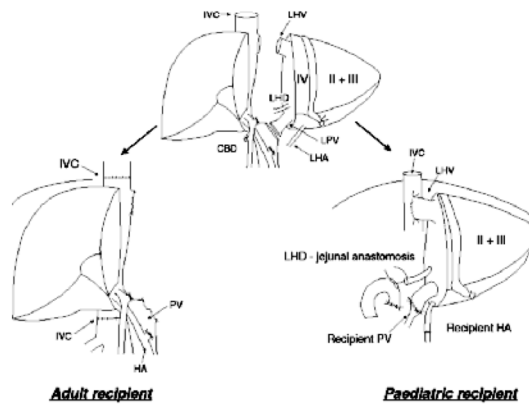
- **Tam KC nakli – “Whole-liver transplantation”**
- Bir kadavradan karaciğerin tamamını alarak vericiye yine tam olarak nakledilmesidir = OLT.
- Yaklaşık 30 yıldır uygulanmaktadır.
- Özellikle çocuk donör azlığı nedeniyle bazı yeni nakil yöntemleri geliştirilmiştir.

KC nakli tipleri

- **Bölünmüş KC nakli - “Split Liver Transplantation”**
- Bölünme işlemi “In-situ” veya dışarda olabilir.
- “In-situ split” yönteminde daha az iskemik KC nekrozu olur
- Genellikle sol lob çocuk, sağ lob erişkin hastaya takılır
- Yaklaşık 3 ay içerisinde her iki KC büyür.



Bölünmüş KC nakli



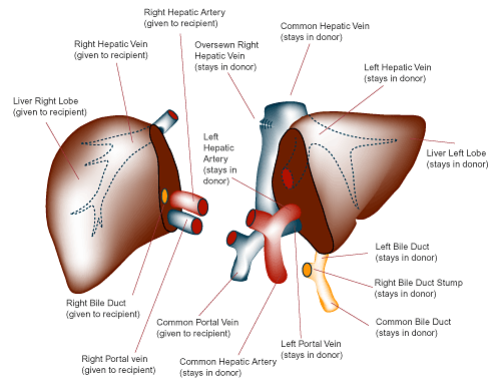
KC nakli tipleri

- **Canlıdan KC nakli**

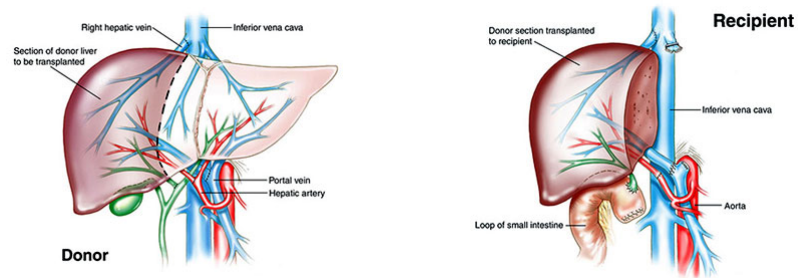
- Sağlıklı bir erişkinin karaciğerinin bir parçasının alınarak nakil için kullanılması işlemidir
- Erişkinden → çocuğa (sol lob)
- Erişkinden → erişkine (sağ lob)
- Donör sayısındaki yetmezlik için başvuru olan bir yöntemdir.
- Verici tam anlamıyla sağlıklı olmalıdır
- Bilgilendirilmiş onam gereklidir
- Etik kurul onayı gereklidir
- Vericinin ölüm riski yaklaşık $<1/1000$, morbidite % 3-5.

Canlı donörden KC nakli

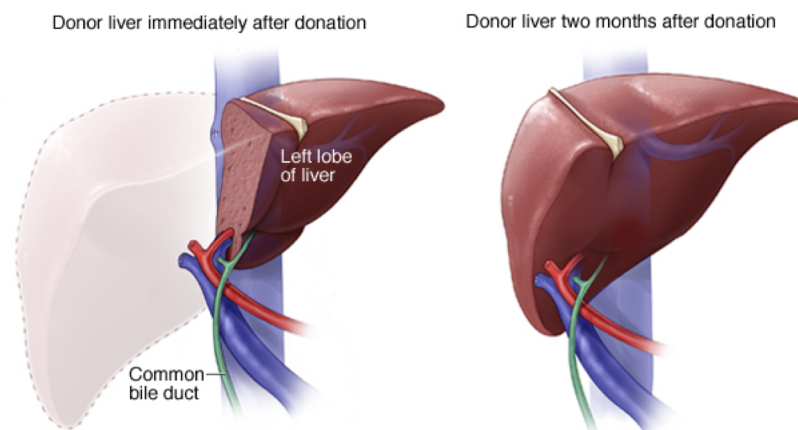
- Organ havuzunu arttırmak için yapılmaktadır
- Çocuğa → sol lateral segmentektomi
- Erişkine → genişletilmiş sağ lobektomi



Canlıdan KC nakli



Canlıdan KC nakli (Sol lob)



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

KC nakli tipleri

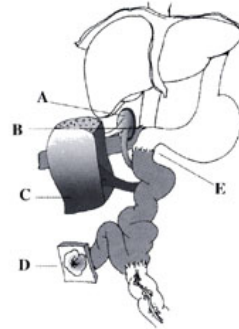
- **Küçültülmüş KC nakli – “Reduced-liver transplantation”**

- İlk kez 1984’ de yapıldı
- Eğer donör KC alıcı için çok büyükse (erişkinden → çocuğa) bazı segmentlerin çıkarılarak kalan organın nakledilmesi işlemidir.
- Kesi yüzeyleri özel bir yapıştırıcı ile kaplanır.

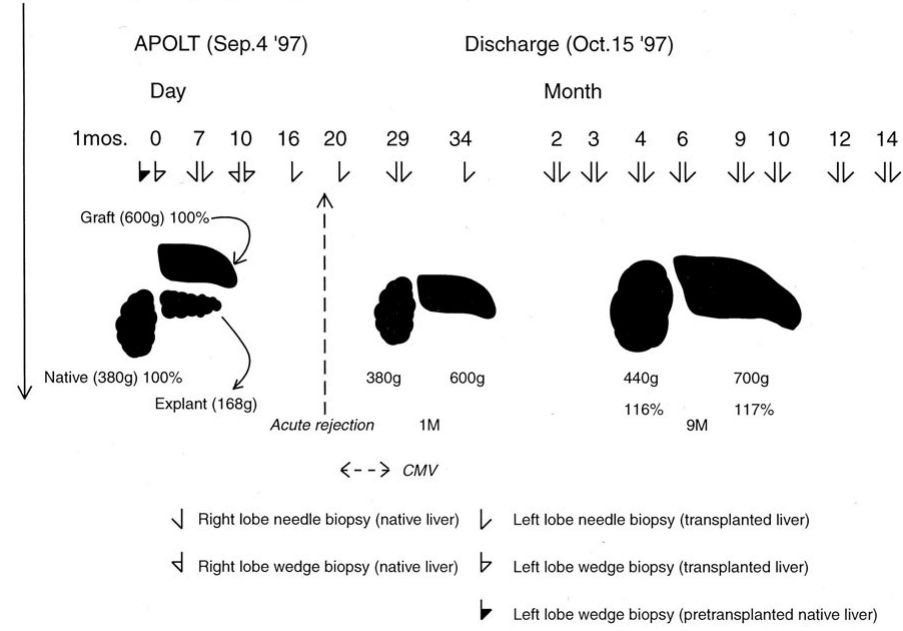
KC nakli tipleri

- **Yedek KC nakli – “Auxiliary liver transplantation”**

- Özellikle metabolik hastalığı (örn. Crigler-Najjar send) olan çocuklara veya akut KC yetmezliği olan erişkinlere
- Alıcının eski karaciğeri çıkarılmadan (veya bir bölümü çıkarılarak) yanına yeni karaciğerin eklenmesidir.
- Eski KC düzelinceye kadar yeni KC fonksiyon görür
- Bu işlem primer hastalık tamamen düzelebilecek ise yapılmalıdır.
- Eski KC düzelince yeni KC ya cerrahi olarak çıkarılır veya immunosupresifler kesilerek atrofiye terkedilir



Fulminant hepatitis (Aug. 6 '97)



Fujita M et al. Sequential Observation of Liver Cell Regeneration after Massive Hepatic Necrosis in Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation. Mod Pathol 2000;13(2):152-157

KC nakli tipleri

• Hepatosit nakli

- Yeni ve deneyseeldir
- Sadece hepatositler alıcının karaciğeri içine verilir.
- Sirotik hastalarda başarılı değildir.
- Metabolik KC hastalıklarında ve akut KC yetmezliğinde denenmektedir.
- İmmunosupresifler yine ömür boyu kullanılır

ARTICLE

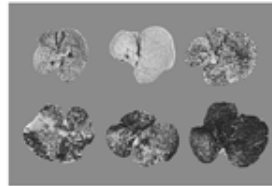
Nature Medicine 6, 320 - 326 (2000)
doi:10.1038/73179

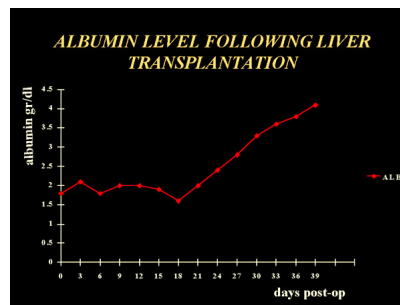
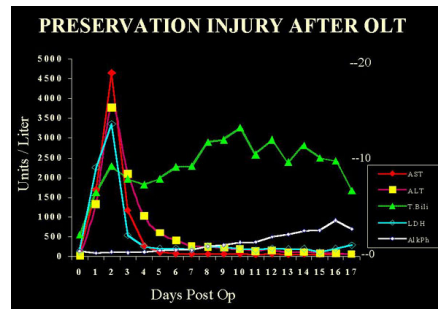
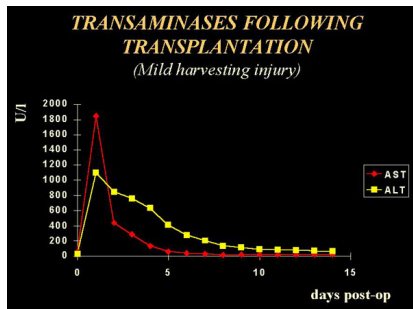
Hepatocyte transplantation in a model of toxin-induced liver disease: variable therapeutic effect during replacement of damaged parenchyma by donor cells

Kristin M. Braun¹, Jay L. Degen² & Eric P. Sandgren¹

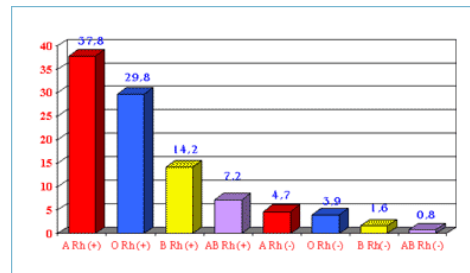
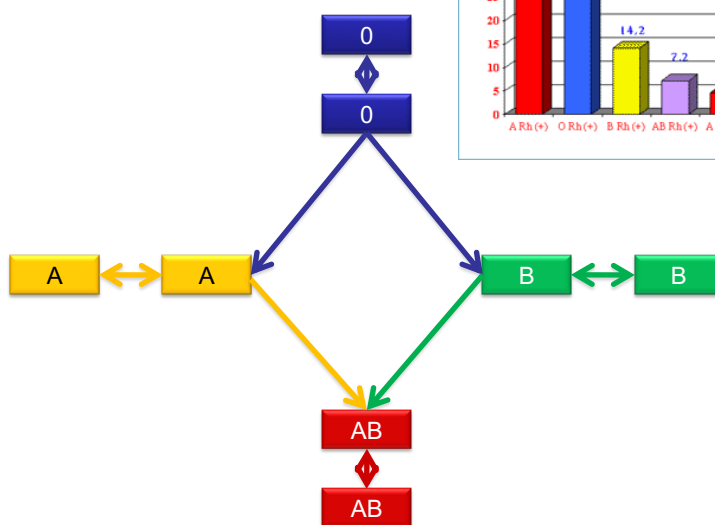
¹ Department of Pathobiological Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin 53706, USA

² Division of Developmental Biology, Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati, Ohio 45229, USA





KAN GRUBU UYUMU YETERLİDİR



Survi

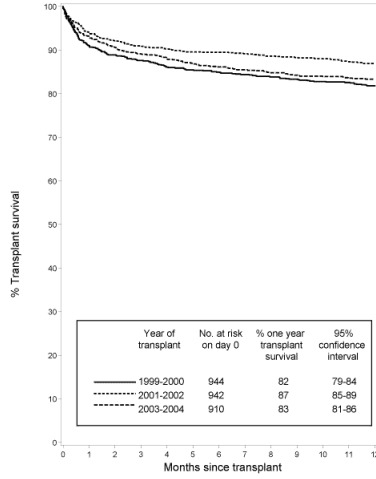
- 1970' erde 1 yıllık survi % 30' larda iken şimdi bu oran % 85' lerin üzerine çıkmıştır.
 - Ameliyat tekniklerinde,
 - organ çıkarılması ve saklanması,
 - immunosupresif tedavide ve
 - hasta seçimindeki ilerlemeler bu başarının artmasına katkıda bulunmaktadır.

Survi

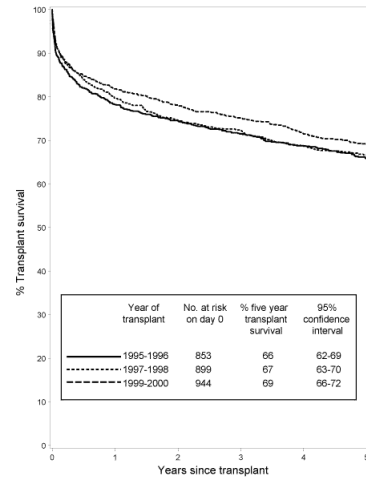
- Child C sirozda
 - 1 yıllık survi % 20-30
 - 5 yıllık survi < % 5
- Tx sonrası
 - 1 yıllık survi % 85-90
 - 5 yıllık survi % 70

Kadavradan nakilde survi (1-5 yıllık)

ONE YEAR TRANSPLANT SURVIVAL AFTER FIRST ELECTIVE
DECEASED LIVER ONLY TRANSPLANT IN THE UK,
1 JANUARY 1999 - 31 DECEMBER 2004



FIVE YEAR TRANSPLANT SURVIVAL AFTER FIRST ELECTIVE
DECEASED LIVER ONLY TRANSPLANT IN THE UK,
1 JANUARY 1995 - 31 DECEMBER 2000



Dünyada ve Türkiye de sayılar

- ABD' de yılda yaklaşık 4500 KC nakli
- Dünyada ise yılda yaklaşık 10.000 kişi OLT olmaktadır.
- Buna rağmen ABD' de halen organ bekleme listesinde 16.000' den fazla kişi bulunmaktadır.
- Ülkemizde 16 merkezde yılda yaklaşık 350 civarında karaciğer nakli yapılmaktadır.

Kime nakil yapılmalı?

- Nakilin hayat beklentisini uzatacağı düşünülen hastalara
- Nakilin hayat kalitesini arttıracacağı düşünülen hastalara nakil yapılmalıdır...

Nakil adayı seçimi

Hastaya KC nakli yapılması gerekli midir?
(CPS, MELD, King' s College kriterleri ...)

Hasta cerrahi operasyonu kaldırabilir mi?
(yandaş hastalıklar, yaş, genel durum ...)

Rekürrent KC hastalığının riski nedir?
(HCC, alkolizm, hepatit ...)

Hastaya KC nakli yapılması gerekli midir?

- KC nakli için **Child-Pugh skorunun en az 7 (Child B)** olması gereklidir.
- 2002 yılından beri ABD’ de KC nakli için önceliğin belirlenmesi amacıyla PT, total bilirubin ve kreatinin düzeylerinden karmaşık logaritmik hesaplarla belirlenen (genellikle bilgisayar ile hesaplanan) ***multifactorial end-stage liver disease score (MELD)*** kullanılmaktadır. Genellikle ***MELD > 14*** olması nakil için aranan şarttır.

Modifiye Child-Pugh Klasifikasyonu

Parametre	Puan		
	1	2	3
Bil, mg/dL*	<2	2-3	>3
Alb, g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT uzaması, (INR)	<4, (<1.7)	4-6, (1.7-2.3)	>6, (>2.3)
Ast	-	Hafif-orta	Tense
Ensefalopati	-	Grade I-II	Grade III-IV

Grade A (kompense hastalık): 5-6 puan, Grade B: 7-9 puan,
Grade C (dekompense hastalık): 10-15 puan

*Kolestatik hastalıkta (ör.PBS): <4 (1 puan), 4-10 (2 puan), >10 (3 puan)

Sirozlu hastalarda yaşam şansı

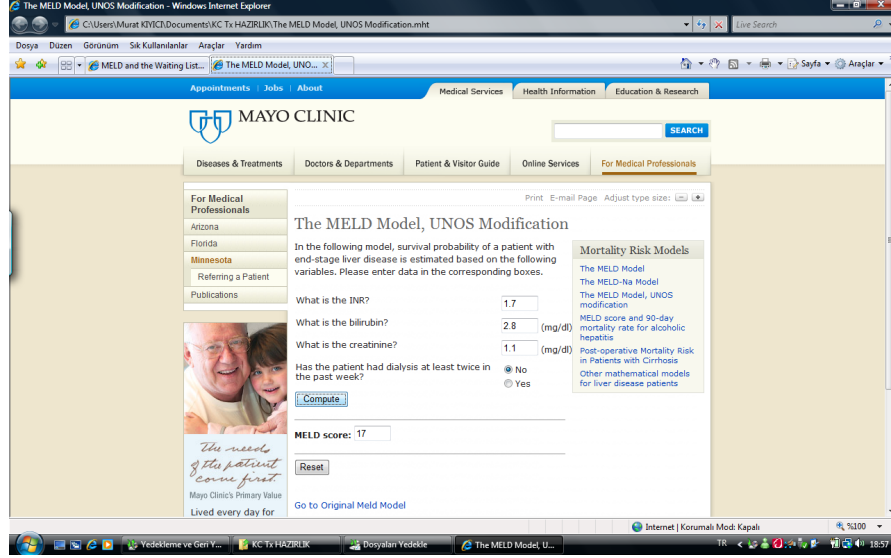
Child-Pugh	1 yıl yaşam %	2 yıl yaşam %
A	100	85
B	80	60
C	45	35

Model of End-stage Liver Disease scoring system

"MELD" skoru

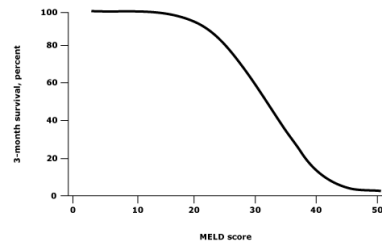
$$0.957 \times \log_e (\text{Cre mg/dL}) + 0.378 \times \log_e (\text{Bil mg/dL}) + 1.120 \times \log_e (\text{INR}) + 0.643$$

- MELD skoru ≥ 8 ise 30 ve 90 günlük mortalite daha yüksektir
- MELD skoru artışı 1 ise 30-90 günlük mortalite %1.4 artar
- MELD skoru ≥ 15 ise KC transplantasyonu önerilir



MELD

- **MELD skoru neyi gösterir?**
Skor 6 → en düşük skor
Skor 40 → en yüksek skor
- MELD skoru hastanın gelecek 3 aylık sağkalımının bir göstergesidir



MELD Skoru	Laboratuar testi sıklığı
≥ 25	Haftalık
24 – 19	Aylık
18 – 11	3 aylık
≤ 10	Yıllık

MELD

- MELD skoru öncelikle TIPS yapılan hastalardaki 3 aylık mortaliteden yararlanılarak bulunmuştur
– Malinchoc M. Hepatology 2000 Apr;31(4):864-71.
- İlk versiyonlarında KC hastalığı etyolojisi de hesaba katılırdı (Viral etyolojiler daha fazla MELD skoru alırdı)
- Son zamanlarda KC Tx için MELDNa (Na hemodinamik değişiklikleri iyi gösterdiği için) önerildi
– Heuman DM. Hepatology 2004 Oct;40(4):802-10.

UNOS liste kategorileri

MELD	Kategori	Yorum
	1	Akut KC yetmezliği, yaşam beklentisinin 7 günden az olduğu durumlar
≥ 30	2a	CP skoru ≥ 10, son dönem kronik KC hastası, YB ünitesinde yatan ağır hasta
24 – 29	2b	CP skoru ≥ 10, son dönem kronik KC hastası, şiddetli hastalık, hospitalize değil
< 24	3	CP skoru = 7-9, nakil için erken

MELD

- **Bazı özel durumlar**

- Hepatosellüler kanser
- Hepatopulmoner sendrom
- Ailesel amilodozis
- Primer oksalüri

Bu hastalıklarda hasta hesaplanandan daha yüksek MELD skoru alır

- MELD skoru ile yansıtılamayan medikal acil durumlarda transplant merkezi nakil kararı alabilir.
- Asit, spontan asit enfeksiyonu, varis kanaması, ensefalopati transplant ekibi tarafınca onaylanmadıkça nakil için yeterli kriter değildirler
- Hastalara MELD skoru söylenir ama listedeki yerleri söylenmez

Karaciğer nakli endikasyonları	
Hepatosellüler hastalıklar	Kolestatik karaciğer hastalıkları
•Postnekrotik siroz	•Biliyer siroz (primer ve sekonder)
•Alkolik siroz	•Primer sklerozan kolanjit
•Budd-Chiari sendromu	•Biliyer atrezi
•Fulminan karaciğer yetmezliği	
• α_1 -antitripsin eksikliği	Kalıtsal metabolik hastalıklar
•Otoimmün hepatit	
•Wilson hastalığı	
•Travma	
•Hemokromatoz	
•Neonatal hepatit	
•Konjenital hepatik fibrozis	

KC nakli kontrendikasyonları	
Kesin	Göreceli
Kontrolsüz ekstrahepatik enfeksiyon	Yaş > 70
Aktif, tedavi edilemeyen sepsis	Eski ciddi hepatobiliyer cerrahi
Düzeltilemeyen, hayatı tehdit eden konjenital anomaliler	Portal ven trombozu
Aktif madde veya alkol bağımlılığı	Renal yetmezlik
İlerlemiş kardiyopulmoner hastalık	Eski ekstrahepatik malignite
Ekstrahepatik malignite	Şiddetli obezite
Karaciğere metastaz yapmış malignite	Şiddetli malnütrisyon/kaşeksi
Kolanjokarsinoma	Tıbbi tedaviye uyumsuzluk
AIDS	HIV seropozitifliği
Hayatı tehdit eden sistemik hastalıklar	İntrahepatik sepsis
Nakil cerrahisini zorlaştıran anatomik anomaliler	Sağdan sola intrapulmoner şantlara bağlı olarak şiddetli hipoksemi
	Kontrolsüz psikiyatrik hastalık
	•Cerrahi portokaval şant

KC nakli gerektiren kalıtsal metabolik hastalıklar
α_1 -Antitripsin eksikliği
Wilson hastalığı
Tirozinemi
Tip I ve IV glikojen depo hastalığı
Nieman-Pick hastalığı
Crigler-Najjar sendromu
Tip I hiperoksalüri
Üre siklusu enzim eksikliği
C protein eksikliği
Hemofili A, B

Fulminan KC yetmezliği

- Daha önce normal olan veya kompanse KC hastalığı olan bir kişide KC sentez/detoksifikasyon faaliyetlerinde bozulma ile seyreden şiddetli akut KC hasarıdır.
 - Sarılık → ensefalopati
 - Ensefalopati, beyin ödemi, sepsis, böbrek yetmezliği, řok, koagülopati, GİS kanama, metabolik asidoz, hipoglisemi, hipofosfatemi
 - Bir transplantasyon merkezinde takip edilmelidir

Fulminan KC yetmezliğinde King' s College kriterleri

Asetaminofen ile iliřkili fulminan KC yetmezliğinde	Diğer fulminan KC yetmezliği sebeplerinde
pH < 7.3 (hepatik ensefalopatinin evresine bakmaksızın)	PT > 100 sn (INR > 6.5) (hepatik ensefalopatinin evresine bakmaksızın)
veya	veya
PT > 100 sn (INR > 6.5) ve serum kreatinini > 3.4 mg/dL (evre 3 veya 4 ensefalopatili hastalarda)	Alttakilerden en az üçü
	• Yaş < 10 veya > 40
	• Asetaminofenden veya hepatit A ve B' den bařka bir sebep olması
	• Sarılık ile ensefalopati arasındaki süre > 7 gün
	• PT > 50 saniye (INR > 3.5)
	• Serum bilirubini > 17.5 mg/dl

Clichy-Villejuif Kriteri (Kuzey Avrupa)

- Evre 3 Hepatik Ensefalopati ya da
- Faktör V düzeyi
 < 30 yaş için < % 20 konsantrasyon
 > 30 yaş için < % 30 konsantrasyon

HCC' de KC nakli

- **Milan kriterleri →**
 - Tek HCC nodülü < 5 cm
 - Veya en fazla 3 HCC nodülü, en büyüğü < 3 cm
 - Major vasküler yapılara ve lenf nodlarına invazyon olmayacak.
- **University of California San Francisco (UCSF) kriterleri →**
 - Tek HCC nodülü < 6.5 cm
 - Veya en fazla 3 HCC nodülü, en büyüğü < 4.5 cm
 - Total tümör çapı < 8 cm

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996 Mar 14;334(11):693-9.

Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology. 2001 Jun;33(6):1394-403.

KC nakli komplikasyonları

- Erken komplikasyonlar
 - Primer graft fonksiyonsuzluğu: % 2-10. Re-transplantasyon yapılmazsa mortal seyreder. Genellikle iskemik hasarın uzamasına bağlıdır. Medikal tedavisi yoktur.
 - Erken allograft disfonksiyonu: Birkaç gün veya hafta süren graft yetmezliğidir.
 - Koruma hasarı: Soğuk koruma ve re-perfüzyon sırasında oluşan hasardır.
 - Hiperakut rejeksiyon: KC naklinde nadirdir. Arteriyel endotele karşı gelişen antikorlarla hasar olur.

KC nakli komplikasyonları

- Geç komplikasyonlar:
 - Allograft rejeksiyonu: Sıktır. Sellüler ve duktopenik tipte rejeksiyonlar tanımlanmıştır. Akut sellüler rejeksiyon ilk 3 hafta içinde olur. Duktopenik rejeksiyon 6 hafta ile 6 ay arasında görülür.
 - Enfeksiyöz komplikasyonlar: En sık ölüm sebebidirler. En sık görülen viral enfeksiyon CMV' ye bağlı olandır (% 10-25). Diğer önemli enfeksiyonlar HBV, HCV, HSV, EBV hepatitleri, pnömokok enfeksiyonu, kandida ve aspergillus gibi fungal enfeksiyonlar, pnömosistis ve tüberküloz.
 - Biliyer komplikasyonlar: Anastomoz kaçağı, anastomoz darlığı ERCP veya cerrahi ile tedavi edilir.
 - Pulmoner komplikasyonlar: Plevral efüzyonlar, atalektaziler, pulmoner infiltratlar.
 - Nörolojik komplikasyonlar: Elektrolit bozukluklarına, takrolimus veya siklosporine, enfeksiyonlara bağlı olabilirler. Şuur bozuklukları, psikozlar, tremor, kortikal körlük, nöbetler görülebilir.
 - Renal komplikasyonlar: % 10-20 hastada akut renal yetmezlik gelişebilir.
 - Diğer komplikasyonlar: Osteoporoz, "graft-versus-host" hastalığı, post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar, asit gelişimi, gastrointestinal komplikasyonlar

Uygun Olmayan Donörler

- TBC (donör organda TBC varsa)
- Sepsis (renal Tx izin var en az 48 saat uygun tedaviyi almalı, KC'de ????)
- West Nile Virus
- Kuduz
- HIV (+)
- HCV Donör (+) / Alıcı (-) ise
- HBsAg Donör (+) / Alıcı (-) ise
- EBV Donör (+) / Alıcı (-) ise
- Prion

Yüksek Riskli Donör Organı

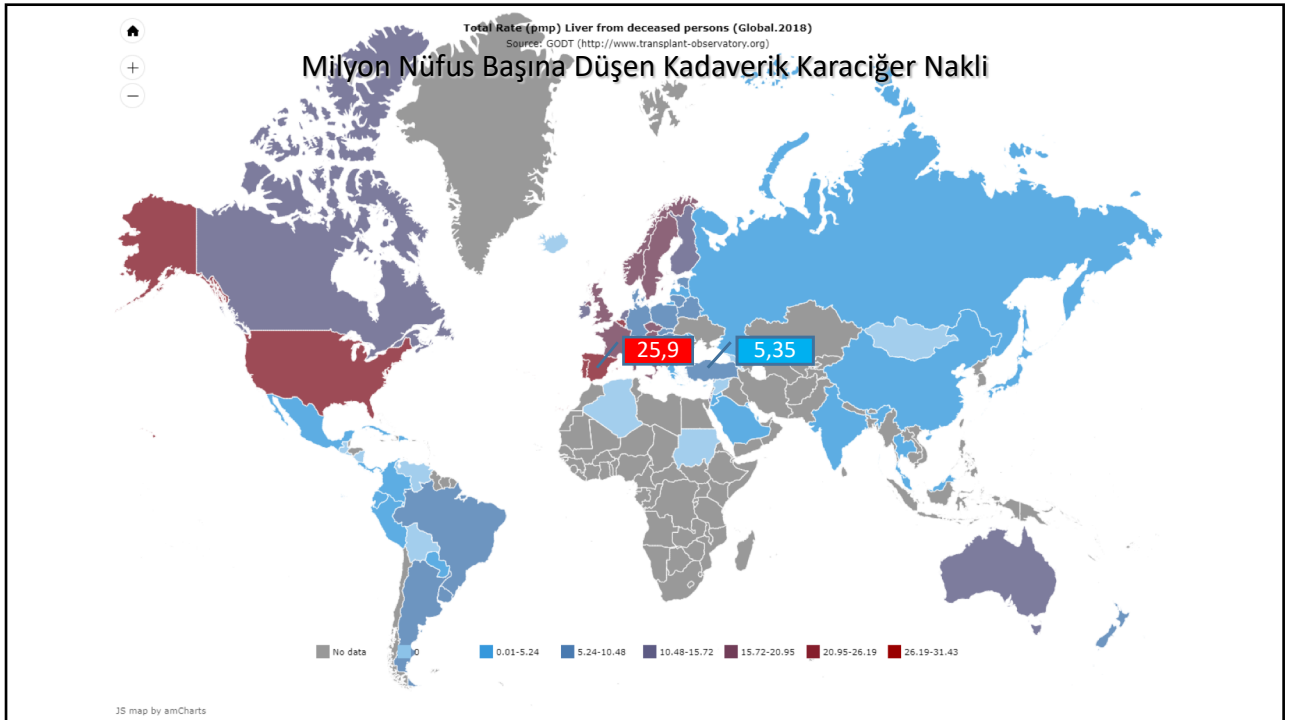
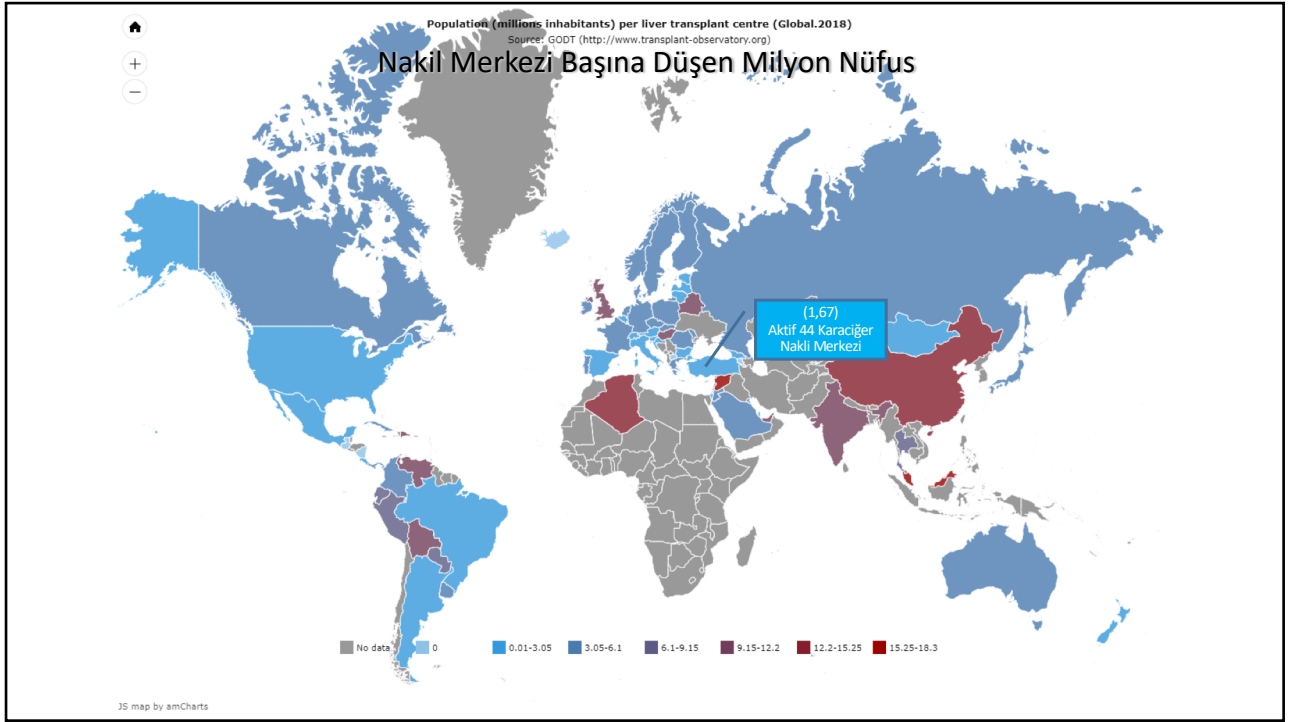
- İleri yaş (>60-65 yaş)
- BMI > 30 kg/m²
- Serum Na > 155 mmol/L
- ALT >105 U/L
- AST >90 U/L
- Serum Bilirubin > 3 mg/dL

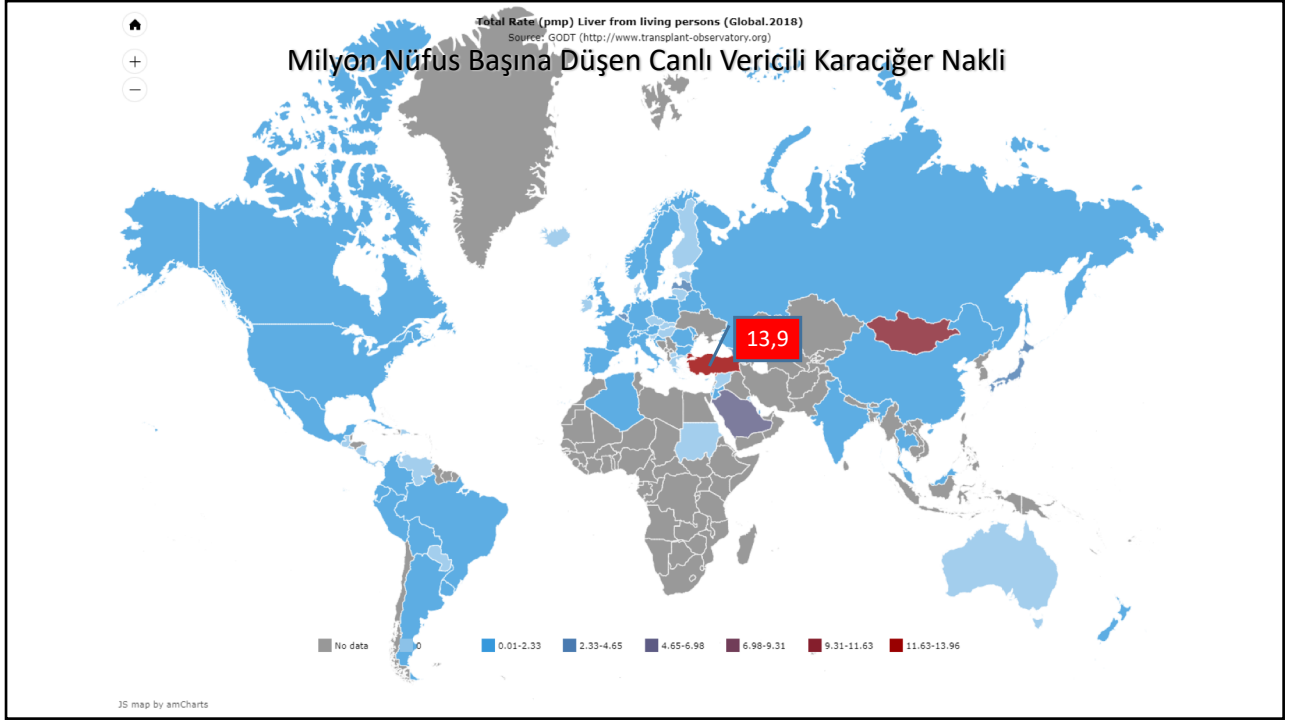
- Hipotansiyon < 60 mmHg (>1 saat)
- Yüksek doz inotrop almak (dopamin >14 µg/kg/dk)
- Steatoz karaciğerin %40' dan fazla olması

Bursa Uludağ Üniversitesi Karaciğer Nakli Merkezi

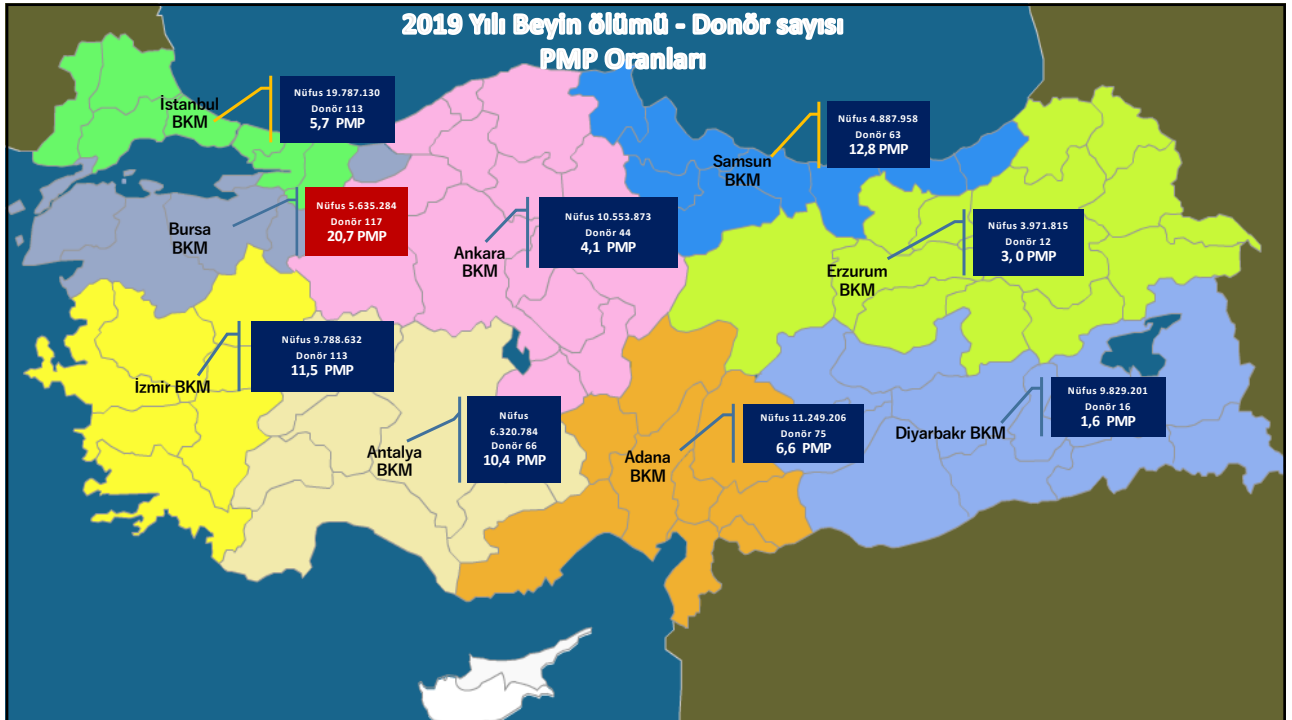
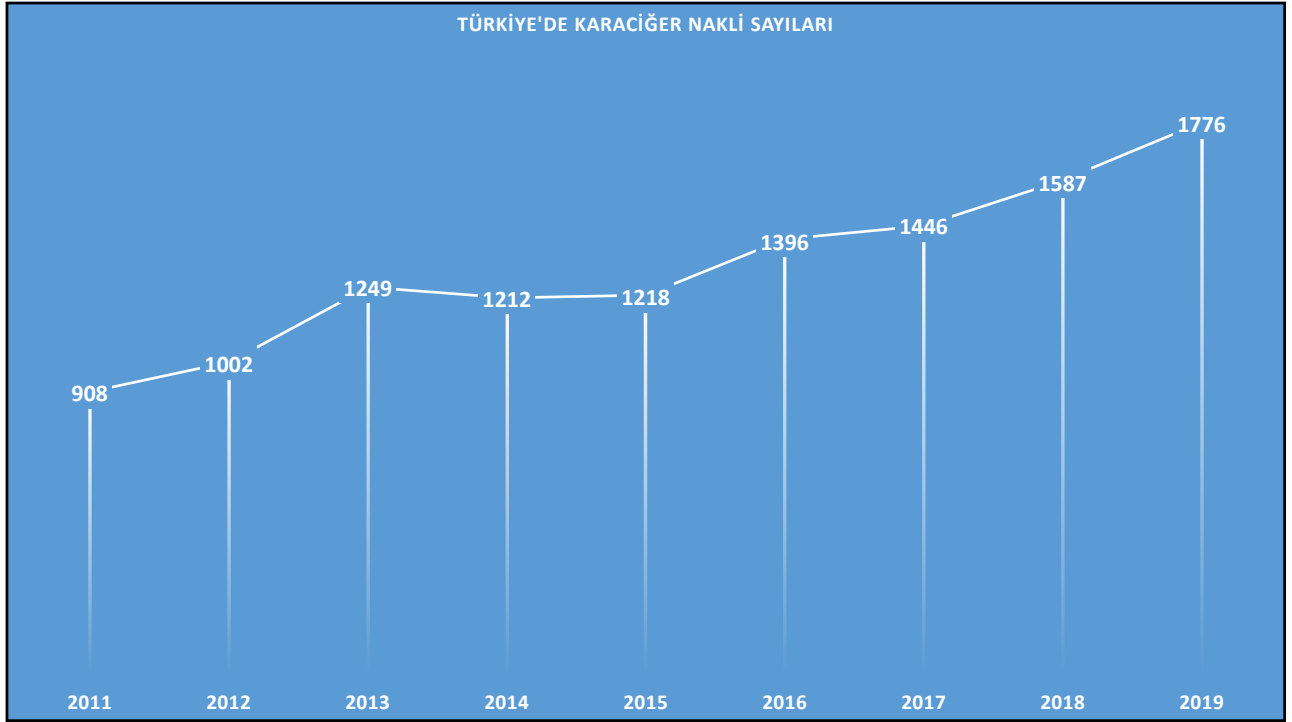
Prof.Dr.Murat KIYICI
Bursa Uludağ Üniversitesi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Karaciğer Naklinde Global Veriler

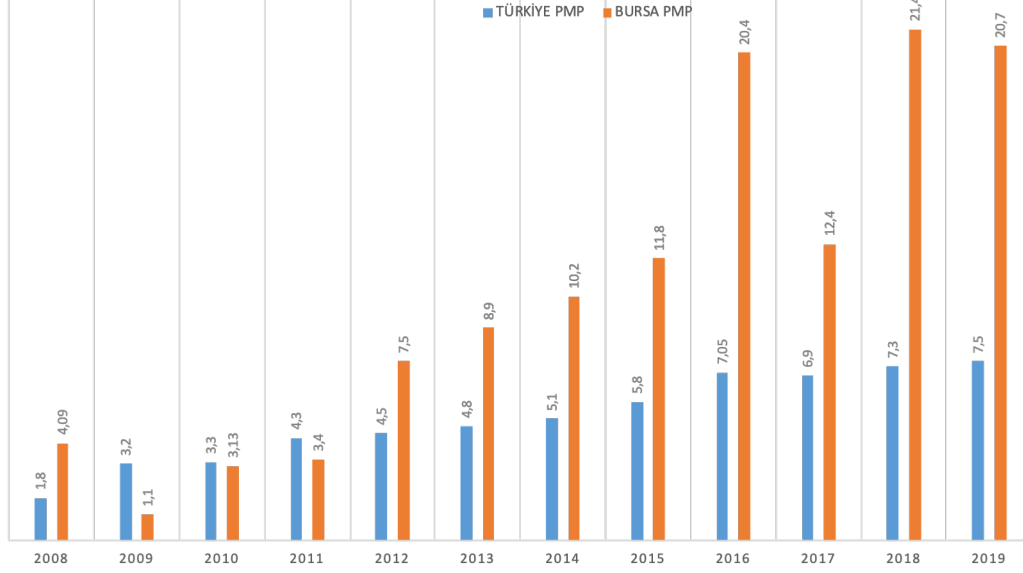




Türkiye’de Karaciğer Nakli



**BEYİN ÖLÜMÜ - ORGAN BAĞIŞI PMP ORANLARI
TÜRKİYE GENELİ VE BURSA İLİ KARŞILAŞTIRMA GRAFİĞİ**



Merkezimizde Ocak 2020 de dahil toplam;

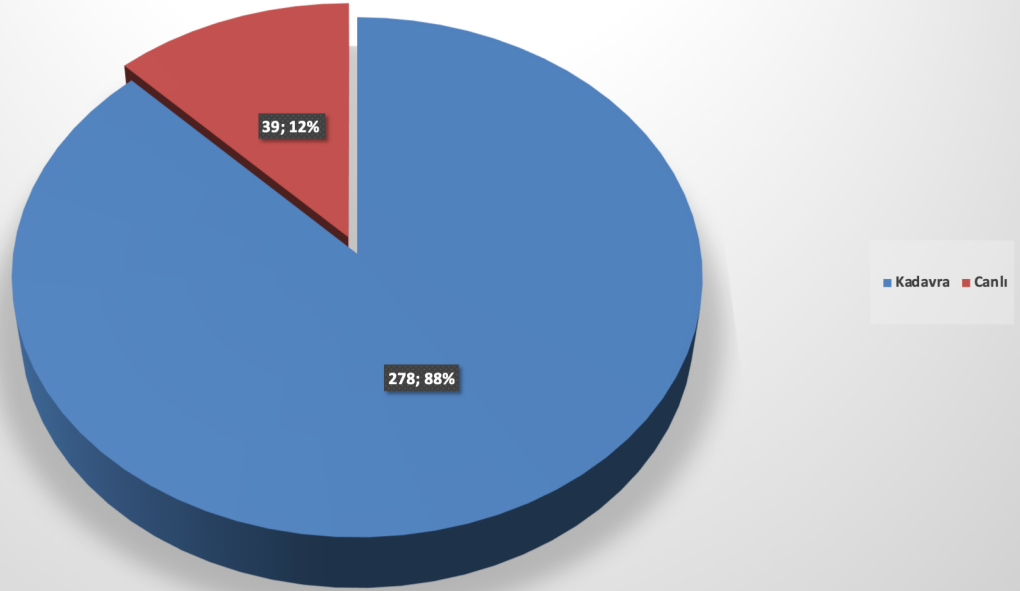
317 Karaciğer Nakli,

1006 Böbrek Nakli

yapılmıştır.

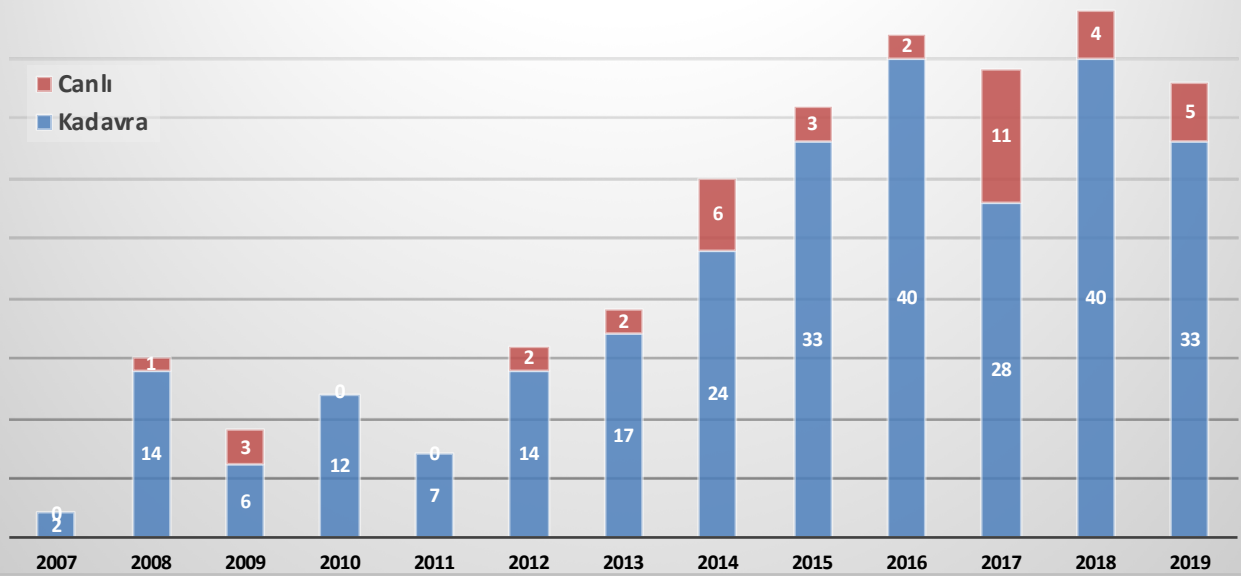
Kalp nakli ekibimiz de hazır durumdadır, 2 hasta merkezimiz kalp bekleme listesine eklenmiştir.

Toplam 317 Karaciğer nakli Türe Göre Dağılımı

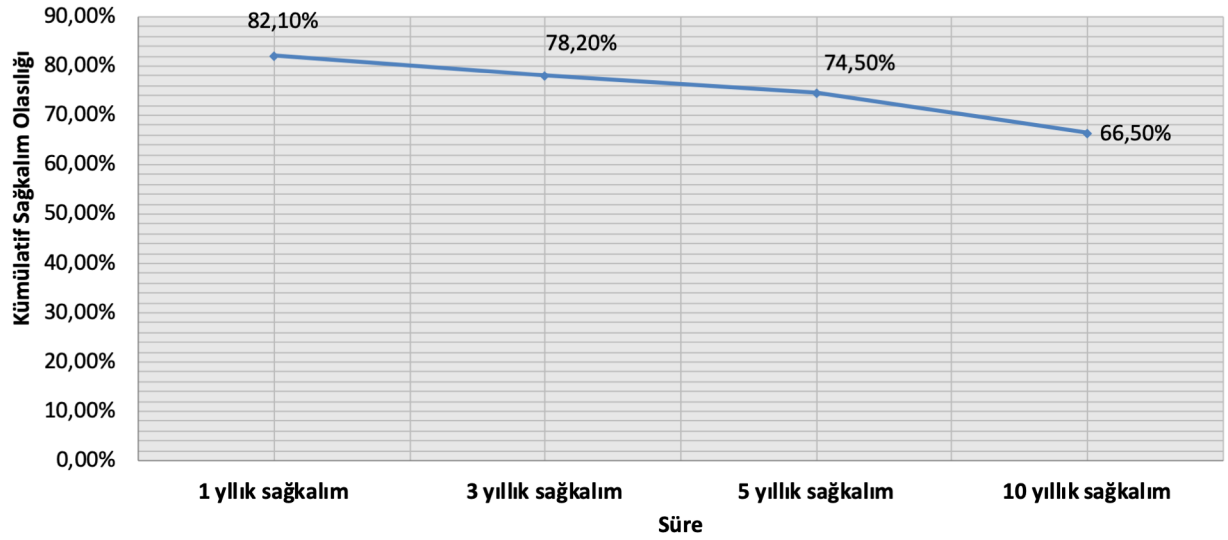


Uludağ Üniversitesi Organ Nakli Merkezi Yıllara Göre Karaciğer Nakli Sayıları

■ Canlı
■ Kadavra



Bursa Uludağ Üniversitesi
Karaciğer Nakli – Yıllara Göre Kaplan Meier Sağkalım Analizi



Organ bağıışı yetersizliğı sebepleri

- Beyin ölümünün erken tanınamaması
- Bağıışın deneyimsiz personel tarafından talep edilmesi
- Hastanelerden ölümler/bağıışlar hakkında raporlar alınmaması
- Ailelere organ bağıışının öneminin anlatılmaması

Bağışlama yöntemleri

- Zorunlu tercih: herkesten tercih yapması istenir (ehliyet alırken vs)
- İznin varsayılması (presumed consent): donörün veya ailesinin aksi yönde yazılı beyanı yoksa herkesin organı alınır
- Ekonomik teşvik: kişinin ölümünden sonra organlarının yakınlarına ödenecek bir para karşılığında bağışlaması