

Marjinal Donörler

G. Moray

Özet

Marjinal donör, çeşitli özellikleri nedeni ile gecikmiş fonksiyon görme veya hiç fonksiyon görmeme riskini taşıyan organları olan donörleri tanımlamada kullanılan bir terimdir. Son zamanlarda aynı amaçla "Genişletilmiş Kriterli Donör" (expanded criteria donor) terimi de kullanılmaktadır. Her geçen gün çoğalan organ ihtiyacı bu tanıma uyan organların kullanılma gereğini artırmaktadır. Etik olarak kabul gören bu uygulama standart organ nakillerinden çeşitli farklar göstermekte, ameliyat sonrası erken dönem fonksiyonlar ile uzun süreli greft ve hasta sağkalımında değişiklikler olabilmektedir. Bu derlemede böbrek ve karaciğer açısından marjinal kabul edilen greftlerin özellikleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Marjinal donör, böbrek, karaciğer

Summary

The terminology of "Marginal Donor" or "Expanded Criteria Donor" are used to define the donors whom have some inappropriate criteria for a standart organ donor. The organs that can be procured from these kind of donors have the risk of primary non-functioning or delayed graft function after transplantation. Today the increasing demand for organ transplantation have enhanced the utility of marginal donors. Such kind of ethically approved practice have some differences from the standart transplantation procedures. The post-operative complications and the overall cost of transplantation procedure may be increase, the graft and patient survivals can decrease. In this review the issue of marginal kidney and liver grafts are discussed in detail.

Key Words: Marginal donor, kidney, liver

Günümüzde her ülkede kadavradan organ temini artış göstermektedir ama buna rağmen transplantasyon bekleyenlerin sayısında azalmanın aksine bir artış vardır. Gridelli ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede ABD'de kadavra bekleme listelerinde yılda %11 artış olurken transplantasyonlar ancak %4 artmaktadır. Bu durumun doğal sonucu olarak da daha önceden riskli kabul edilen kadavra organların kullanımını giderek arttırmaktadır. Bir başka ifade ile kısa süre öncesine kadar transplantasyon için uygun görülmeyen organlar artık günümüzde kullanılır olmuştur. Düşük kalitedeki greftlerin kullanımı, greftin hiç fonksiyon görmeme veya gecikmiş fonksiyon görme riskini beraberinde getirmektedir. Bu tür organların temin edildiği donörlere de "marjinal donör" denmektedir. Tüm dünyada kabul görmüş tek bir "marjinal donör" tanımı henüz yoktur. Başlarda sadece yaşlı donörler için bu terim kullanılırken şimdilerde demografik, klinik, laboratuvar ve histolojik verilere göre "yüksek riskli" kabul edilen donörlere verilen ortak bir isim olmuştur. Farklı seçim kriterleri ile yapılmış klinik çalışmalar, karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Bunun dışında donörden çok, her bir organ için ayrı değerlendirme ve kriter söz konusudur. Son zamanlarda marjinal donör terimi yerine "Genişletilmiş Kriterli Donör" (expanded criteria donor, ECD) terimi de kullanılmaktadır.

Gridelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1994'de bir transplantasyon merkezinin önce kabul edip daha sonra "uygun değil" dediği kadavra organ oranı %6.8 iken, 1998'de bu oran %10.1'e yükselmiştir. Benzer oran UNOS verilerine göre 1992'de

%5 iken 1997'de %7 olarak verilmektedir. Yani transplant cerrahları olabildiğince fazla kadavra organı nakledebilme arzusu ile her geçen gün daha sorunlu organları kabul edebileceklerini beyan etmektedirler.

Tullius ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede 1989'dan 1999'a kadar olan dönemde donör ve alıcı demografik özelliklerinde belirgin değişiklikler olduğu görülmektedir. 18-34 yaş arası kadavra donörlerden organ temin oranı genel içinde düşerken, 50-64 yaş ve >65 yaş (yaşlı) donörlerden organ temin oranı genel içinde artmıştır. Bu dönemde organ alıcılarında da benzer bir değişiklik olmuştur. Aynı dönemde kadvraların ölüm nedenleri de artan donör yaşını yansıtmaktadır. Bu on yıllık dönemde tüm ölüm nedenleri arasında kazalar azalırken kardiyovasküler hastalıklara, intrakraniyal kanamalara ve felçlere bağlı ölümler artmıştır.

1988-1995 arası tüm kadavra greftlerin yarılanma ömrü %77 artarken bu oran >50 yaş donörlerde %36'da kalmıştır. Aynı dönemdeki canlıdan temin edilen greftlerin yarılanma ömrü ise %112 artmıştır.

Düşük kalitedeki greftlerin iskemi reperfüzyon hasarı veya rejeksiyon atağı gibi travmatik durumlara duyarlılığı artmıştır.

Marjinal donörlerden yapılan organ nakillerinde üzerinde durulması gereken bir başka nokta da uygulamanın ekonomik boyutudur. Son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda organ naklinin bir alternatifi vardır. Son evre karaciğer yetmezliklerinde ise böyle bir şans yoktur. Dolayısı ile böbrek nakillerinde transplantasyon olan ve olmayanları ekonomik açıdan karşılaştırma olanağı vardır. Diyaliz hastaları ile nakilli hastalar karşılaştırıldığında ilk yılın sonundan itibaren nakilli hastalarda maliyet düşmekte ve 2,5-4 yıl greft sağkalımı olursa böbrek nakli daha düşük maliyetli bir uygulama haline gelmektedir (1). Marjinal donör kullanıldığında gecikmiş greft fonksiyonu, düşük greft sağkalımı ve bu nedenlerle sık hastaneye yatış ihtiyacı doğması maliyeti artırmaktadır.

Bu çalışmada sadece böbrek ve karaciğer için marjinal donör kavramı ayrıntısı ile değerlendirilecektir.

BÖBREK

Yaş

55 yaş üstü ve 5 yaş altı donörlerden sağlanan böbrek greftlerinde transplantasyon sonrası erken dönemde anüri siktir. Bu konuda temelde yatan sorun ileri yaşa bağlı sklerotik nefron sayısının fazlalığı ile henüz yetersiz sayıdaki nefron sayısıdır. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki sklerotik nefron oranı %15'i geçmediği takdirde 55 yaş üstündeki donörlerde de 1 yılda %90'ın üzerinde greft sağkalımı olmaktadır (2). Bu bulgulara dayanarak her birinde %40'a varan sklerozu bulunan iki marjinal böbreğin bir alıcıya nakledilmesi ile yaklaşık %15 sklerozu olan tek bir böbrekteki nefron hacmine ulaşmak teorik olarak mümkündür düşüncesi ile yapılan böbrek nakillerinde daha gençlere benzer greft ve hasta sağkalımları sağlanmıştır (3).

Soğuk iskemi Zamanı (SİZ)

Kadavradan böbrek nakline başlandığı zaman SİZ en çok dikkat edilen konulardan biriydi. Yirmidört saati geçen SİZ olduğunda transplantasyondan kaçınılırdı. Zaman içinde uygun alıcı bulamayan greftler için uluslararası koordinasyona geçilince ister istemez SİZ uzamaya başladı ve bir noktada seçeneksizlik giderek artan soğuk iskemi zamanlı greftlerin kullanılmasına yol açtı. Bu konuda Dr Haberal'ın katkıları tartışılmaz olmuştur (4-8). 1980'li yılların başında Eurotransplant ile yapılan koordinasyon sayesinde yılda sayıları yüzü geçen kadavra böbrek ülkemize gönderilmiş, bunların içinden SİZ 110-120 saati bulanlar nakledilmiş ve başarılı sonuçları yayınlanmaya başlayınca da ne yazık ki bize teklif edilen organ sayısı giderek azalmıştır. Günümüz ulaşım ve haberleşme koşulları dikkate alındığı zaman hemen hiçbir kadavra böbrek sadece SİZ ile marjinal donör sınıfına girmektedir. Kırksekiz- yetmişiki saatlik SİZ sadece gecikmiş fonksiyon olasılığını artırmakta, greft ve hasta sağkalımı üzerine belirgin negatif etkileri olmamaktadır.

"Non-heart-beating Donor" (Kalbi Durmuş Donör - KDD)'lerde sıcak iskemi zamanı diğer donörlere göre uzundur. Bu konudaki yaklaşım karaciğer donörlerine benzemektedir ve ilgili konuda ayrıntısı ile bahsedilecektir.

Viral Hepatit

Dünyada ve ülkemizde o kadar çok Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit C (HCV) pozitif böbrek transplantasyonu bekleyen hasta vardır ki bu nedenle HBs+ ve HCV+ donörleri marjinal kabul etmek mümkün değildir. Ek sorunlar olmadıkça bu grup greftin nakledilebileceği bir alıcı mutlaka bulunacaktır.

Anatomik varyasyonlar

Böbreklerin atrofik veya hipoplazik olması dışında hemen hiçbir anomali grefti marjinal kılmaz. Birden fazla arter, ven veya üreter en çok ameliyat süresini değiştirmekte ve cerrahi komplikasyon olasılığını biraz artırmaktadır. Atnalı böbreklerde bile uygun cerrahi teknikle transplantasyon mümkündür. Böbreklerdeki kistler ve hematomlar ise işgal ettikleri yer oranında nefron kaybına yol açtığı için vakaya göre değerlendirilir.

Uzun süredir devam eden hipertansiyon ve diyabet

Her iki durumda da böbreklerde ateroskleroz ve olası nefron kaybı nedeniyle biyopsi gerekebilir. Bu aşamada greftin donör temini öncesi fonksiyonları yol gösterici olacaktır. Sadece bu hastalıkların varlığı greftin kalitesini değiştirmez.

Etanol, kokain, karbonmonoksit, barbiturat ve kurşun zehirlenmesine bağlı beyin ölümlerinde de greft böbreğin makul sınırlarda fonksiyon gösterdiği bildirilmiştir (9).

Bunlar dışında kadavra organ temini sırasında ciddi proteinüri, yüksek ve/veya yükselen serum kreatinin düzey (>2.3mg/dl), düşük kreatinin klerensi (<60ml/dk), düşük idrar çıktısı (<0.5ml/kg/saat), inotropi veya vazokonstriktör ajan kullanma ihtiyacı, dissemine intravasküler koagülasyon varlığı greft böbreği marjinal konuma getirir. Donörde sistemik bakteriyel enfeksiyonların bulunması da bir başka sınırlayıcı faktördür. Alıcıya geçebilecek bakterilerin vasküler dikiş hattında mikotik anevrizmalara yol açması ve arter rüptürleri ile sonuçlanması literatürde bildirilmiştir. Bununla birlikte sifilis, bakteriyel menenjit ve bakteriyel endokardit gibi olgularda sorunsuz transplantasyonlarda bildirilmiştir (10, 11). Artık makul (Salmonelle ve Streptococcus viridans hariç Enterobacteriaceae'lar gibi) veya bakterisidal tedaviye kolay cevap vere-

bilecek mikroorganizmalarla olan donör enfeksiyonlarında greftin kullanılabileceği belirtilmektedir (12) Ancak Staphylococcus aureus, pseudomonas aeruginosa veya penisiine dirençli streptokoklar varsa iki hafta kadar uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir. Eradikasyonu güç olan vankomisin dirençli enterokoklar, fungal nokardial veya mycobacterial patojenler varsa da bunlar donör olarak kullanılmamalıdır.

Malignitesi olan donörlerden karaciğer konusunda bahsedilecektir, durum benzerdir.

KARACİĞER

Yaş

Sağlıklı bir insanda bir çok organın aksine karaciğer yaşlanmaya karşı daha dayanıklıdır. Bu durum muhtemelen karaciğerin büyük fonksiyonel rezervine, rejenerasyon kapasitesine ve metabolik ihtiyaçlarını fazlası ile karşılayan iki farklı sistemden kanlanmasına bağlı olabilir. Ancak yaşlı donörlerden temin edilen karaciğerin hacmi biraz daha küçük, rengi daha koyu, yağlanma ihtimali yüksek ve kapsülünde fibröz bir kalınlaşması olabilir. Bu özelliklerin gösterilmiş belirgin bir dezavantajı yoktur ve başka sorunu olmayan yaşlı karaciğerlerde greft ve hasta sağkalımı belirgin bir kötülük göstermemektedir. Büyük bir grubunda "geçikmiş fonksiyon" gelişmesine rağmen %75'in üzerinde normal fonksiyonlara kavuşulmaktadır. Önceleri karaciğer için yaşlı kabul edilen donörler 50 yaşından büyüktü, ancak çeşitli çalışmalar bunların daha gençler kadar iyi fonksiyon gösterdiğini ortaya koymuştur (13, 14). Günümüzde 70 yaş üzeri donörlerden temin edilen greftlerle yapılan karaciğer transplantasyonlarında hasta ve greft sağkalımının gençlere oranla daha düşük olduğu belirtilmektedir (15).

İskemi zamanı

Karaciğer transplantasyonunda donörün yaşından daha önemli bir faktör SİZ'dir. SİZ 8 saat veya daha kısa ise 50 yaş altı veya üstü donörler arası belirgin bir fark yoktur. Ondört saati geçen SİZ varlığında prezervasyon hasarı iki katına çıkar ve ameliyat sonrası seyir uzar, safra yolu darlığı daha sık görülür ve greft sağkalımı azalır. Sıcak iskemi zamanının da SİZ'na bağlı hasarı arttırdığı, hatta

greft sağkalımı üzerine kötü yönde etkili bağımsız bir faktör olduğu belirtilmektedir (16).

KDD 1997'den beri tıbben ve etik olarak kullanılabilir kabul edilmektedir (17). Ancak soğuk saklama öncesi sıcak iske mi zamanı uzun olduğu için transplantasyonda idealden biraz uzak olduğu da bilinmektedir. Burada hangi donörün kullanıldığı önemlidir. Organ temini planlanmış, ameliyat masasına alınmış ve tıbbi desteği ameliyat masasında kesilerek arest gelişince derhal organ temini yapılmış donörlerde başarı yüksektir. Ancak arest sonrası başarısız resüsitasyonlarda veya hastaneye ölü olarak getirilen olgularda organ temini gerçekleştirilebilirse uzamış sıcak iske mi zamanı başarıyı düşürmektedir. Otuz dakikanın altındaki sıcak iske mi zamanının hasta ve greft sağkalımı üzerine olumsuz etkisi olmadığı söylenebilir (18).

Uzamış hipotansiyon

UNOS verileri uzamış hipotansiyonun transplantasyon sonrası greft kaybını artırıcı bir etkisi olmadığını ancak norepinefrin kullanımının, >10mg/kg/dk (19) veya 6mg/kg/dk (20) dozundan fazla dopaminin erken greft fonksiyonunu kötü yönde etkilediğini belirtmektedir.

Cinsiyet farkı

Donörün kadın, alıcının erkek olduğu transplantasyonlarda cinsiyetlerin aynı veya donörün erkek, alıcının kadın olduğu transplantasyonlara göre belirgin şekilde greft yetmezliği saptanmıştır (21).

Yağlanma

Karaciğerde yağlanma obesiteye, yaşa, alkolizme, diabete ve beslenmeye bağlı olarak gelişebilmektedir. Yağlanan hepatositlerin hacmi artarak sinüzoidal boşlukları tıkayacak hale gelebilir. Bunu dışında soğuk saklama sırasında enerji deposunda azalmaya ve reperfüzyon sonrası ATP düzeyini artırma kapasitesinde azalmaya yol açabilir. Kupffer hücre disfonksiyonu, lökosit adhezyonunda artış, aşırı lipid peroksidasyonu ve endotel hücrelerinde iskemik nekroz da yağlı karaciğerde görülen sorunlardır. Hafif yağlı karaciğerlerin (<%25) yağlı olmayanlara benzer bir fonksiyonu vardır (22, 23). Acil şartlardaki geçiş dönemi (bridge) dışında %60 üzeri yağlı greft kullanılmamalıdır (24).

Malignitesi Olan Donör

Kadavra donörlerden kanser transmisyonunu hesaplamak oldukça zordur. Bugüne kadar karaciğer transplantasyonu olmuş 17 hastada donörden geçen kanser saptanmıştır (18). Melanoma ve korinkarsinomun geçiş riski yüksektir ve meme, kolon, akciğer renal hücreli karsinomun nüksü tahmin edilemez durumdadır. Merkezi sinir sistemi kanserlerinin transmisyon riski genelde düşüktür ama glioblastoma ve medüloblastoma'da bu riski nispeten yüksek olduğu için alıcının özel bir acilyeti yoksa kullanılmamalıdır. Bunun dışında kraniyotomi geçirmiş veya ventrikuloperitoneal şanti olan merkezi sinir sistemi kanserli hastalarda kranyum dışı metastaz riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Viral Hepatit

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif ama hepatit B kor antijeni (Anti HBc) pozitif karaciğer donörlerden HbsAg(-) alıcılara karaciğer transplantasyonu yapıldığı zaman HBV enfeksiyonunun geçiş olasılığı %33-78 olarak verilmektedir (25). Bu durum Anti HBs (+) donörler için geçerli değildir, bu tür donörlerden hepatit geçişi görülmemektedir. Anti HBc(+) donörlerde hepatit B immünglobulin (HBIG) ve lamivudin kullanıldığı taktirde 5 yıllık greft ve hasta sağkalımı diğerlerine benzer çıkmaktadır (26).

Hepatit C (HCV) sıklığı giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalar HCV sirozu olan hastalarda HCV+ veya HCV- greft kullanmanın hasta ve greft sağkalımı ile HCV tekrarı açısından belirgin bir fark yaratmadığını göstermiştir (27). HCV- bir alıcıya HCV+ greft kullanılması ancak çok özel şartlarda kabul edilebilir.

Böbrek ve karaciğer donörleri dikkate alındığında marjinal donör tanımının artık iyice zorlaştığını söyleyebiliriz. Pek çok sorunlu greft belirli riskler göze alındığı zaman uygun veya çaresiz bir alıcının hayatını kurtarabilmektedir. Dolayısı ile potansiyel donörleri değerlendirirken kontraendikasyonları daraltıp, her kadavradan işe yarayabilecek birkaç organ veya dokunun olabileceğini akılda tutmak gerekmektedir. Transplantasyon koordinatörlerinin ilk hedefi donör sayısını artırmak, marjinal kabul edilen doku ve organları da uygun alıcılara

eşleştirmek olmalıdır. Bu kadar çok alıcı adayının beklediği bir dönemde hemen her konumdaki organın nakledilebileceği birilerinin olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

- Whiting JF, Woodward RS, Zavala EY, Cohen DS, Martin JE, Singer GG, Lowell JA et al. Economic cost of expanded criteria donors in cadaveric renal transplantation. Analysis of medicare payments. *Transplantation* 2000; 70(5): 755-60.
- Andres A, Morales JM, Herrero JC, Praga M, Morales E, Hernandez E, et al. Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 2000; 69(10):2060-66.
- Remuzzi G, Ruggenenti P. Renal transplantation: single or dual for donors aging ≥ 60 years? *Transplantation* 2000; 69(10):2000-1.
- Haberal M, Moray G, Bilgin N, Karakayali H, Arslan G, Buyukpamukcu N. Ten-year survival after a cold-ischemia time of 111 hours in the transplanted kidney. *Transplant Proc.* 1996; 28(4):2333.
- Haberal M, Gulay H, Arslan G, Bilgin N. The results of cadaver kidney transplantation with prolonged cold ischemia time. *Transplant Proc.* 1988;20(5):935-7.
- Haberal M, Sert S, Aybasti N, Gulay H, Arslan G, Gungen Y, Kucukali T, Bilgin N. Cadaver kidney transplantation cases with a cold ischemia time of over 100 hours. *Transplant Proc.* 1987;19(5):4184-8.
- Haberal M, Aybasti N, Arslan G, Bilgin N. Cadaver kidney transplantation cases with a cold ischemia time of more than 100 hours. *Clin Transpl.* 1986;:126-7.
- Haberal M, Oner Z, Karamehmetoglu M, Gulay H, Bilgin N. Cadaver kidney transplantation with cold ischemia time from 48 to 95 hours. *Transplant Proc.* 1984;16(5):1330-2.
- Leikin JB, Heyn-LambR, Aks S, et al. The toxic patient as a potential organ donor. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 151-154
- Caballero F, Lopez-Navidad A, Domingo P, Sola R, Guirado L, Figueras J. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with enterococcal endocarditis. *Transpl Int.* 1998;11(5):387-9.
- Caballero F, Domingo P, Rabella N, Lopez-Navidad A. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. *Transplantation.* 1998 Feb 27;65(4):598-9
- Rubin RH, Fishman JA. A consideration of potential donors with active infection--is this a way to expand the donor pool? *Transpl Int.* 1998;11(5):333-5.
- Grande L, Matus D, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, Garcia Valdecasa JC, Visa J. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Clin Transpl* 1998;297-301
- Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, Sawyer RG, McCullough CS, Pruett TL. Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2000;14:386-390
- Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001; 71: 1765-71.
- Piratvisut T, Tredger JM, Hayllar KA, Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1995; 1:296-301
- Institute of Medicine Department of Health and Community Services. Non-heart-beating organ transplantation: Medical and ethical issues in procurement. Washington DC: National Academy Press, 1997.
- Busuttil RW, Tanak K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2003; 9(7): 651-663
- Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; 72:1113-1122
- Mimeault R, Grant D, Ghent C, Duff J, Wall W. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:3355
- Neugarten J, Silbiger SR. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 1994;58:1145-1152.
- Briceno J, Solorzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 2000; 13 (Supp 1): 249-252.
- Rossi M, De Simone P, Peritore D, Iappelli M, Pretagostini R, Lonardo MT, et al. Liver transplantation: expanding the donor pool. *Transplant Proc* 2001; 33; 1307-1309.
- Loinaz C, Gonzalez EM. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 256-263
- wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HbsAg(-), HbcAb(+), HBIGM(-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-234
- Joya Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002; 73: 1598-1602.
- Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF, et al. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 1998; 65: 925-929.