

KSENOTRANSPLANTASYON: DOMUZDAN İNSANA KARACİĞER NAKLİ

Dr. Ali Emre Bardak¹, Kerem Karasu², Merih Deniz Toruner³, Dr. Ahmet Gürakar²

¹ Boston Medical Center – Brighton, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Boston, Massachusetts, ABD

² Johns Hopkins Üniversitesi, Karaciğer Nakil Ünitesi, Baltimore, Maryland, ABD

³ Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA

Karaciğer nakli, ileri karaciğer yetmezliğinin bugün için tek kesin tedavisidir. Ne var ki nakil bekleyen hasta sayısı, bağışlanan organ sayısından çok daha fazladır; bu nedenle her yıl pek çok hasta uygun bir organ bulunamadan kaybedilir. Bu açığı kapatmanın yollarından biri, uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir fikir olarak yeniden gündemdedir: hayvan organlarının insana nakledilmesi. Tıpta bu yöntem ksenotransplantasyon adı verilir. Özellikle son iki yılda domuz karaciğerinin insanda ilk kez denenmesiyle konu yeniden dikkat çekti.¹ Bu yazıda ksenotransplantasyonun ne olduğu, neden özellikle domuzun tercih edildiği, karaciğerin bu alandaki kendine özgü güçlükleri ve son gelişmeler sade bir dille anlatılacaktır.

Önce tanım. Ksenotransplantasyon, bir türün doku ya da organının başka bir türe nakledilmesidir. İnsana en uygun verici olarak bugün domuz kabul edilmektedir. Bunun nedenleri oldukça pratiktir: domuzlar hızlı ürer, organları insan organlarına yakın büyüklüktedir ve denetimli, mikroptan arındırılmış çiftliklerde yetiştirilebilirler. Maymun gibi insana daha yakın canlıların kullanılması ise hem etik açıdan sorunlu bulunmuş hem de hayvandan insana bulaşabilecek hastalık riski nedeniyle terk edilmiştir.²

Fikrin geçmişi yeni değildir. 1960'lı yıllardan itibaren şempanze ve babun gibi maymunlardan insana karaciğer nakli denenmiştir. Nisan 1992'de Dr. Ahmet Gürakar'ın da uzmanlık eğitiminde olduğu Pittsburgh Üniversitesi'ndeki karaciğer nakil merkezinde Dr. Starzl liderliğinde bir babun karaciğeri nakledilen bir hasta yetmiş gün yaşamıştır.³ Ancak bu denemelerde hayvandan insana geçebilen bazı virüsler saptanınca yön domuza çevrilmiştir. İlk domuz karaciğeri denemeleri ise hayal kırıklığıyla sonuçlanmış; herhangi bir genetik değişiklik yapılmamış bir domuz karaciğeri, insan bağışıklık sistemi tarafından saatler içinde reddedilmiştir.⁴ Bu erken deneyimler iki şeyi gösterdi: domuz karaciğeri gerçekten iş görebiliyordu, ama vücudun ona verdiği tepki son derece hızlı ve şiddetliydi.

Çözüm, domuzu genetik olarak değiştirmekten geçti. İnsan bağışıklık sisteminin hemen tanıyıp saldırdığı bazı şeker yapıları –en önemlisi “alfa-gal” denen molekül– domuzun genlerinden çıkarıldı; buna karşılık insanın kendi koruyucu proteinlerini taşıyan genler domuza eklendi. Böylece bağışıklık sisteminin ilk ve en sert tepkisi olan ani (hiperakut) reddin büyük ölçüde önüne geçildi. Bugün kullanılan bağışıcı domuzlarda üç ila on arasında genetik değişiklik bir arada bulunabilir.² Ayrıca domuzların genomunda doğal olarak yer alan ve teorik olarak insana bulaşma kaygısı taşıyan bazı virüs dizileri (kısaca PERV olarak anılır) CRISPR adı verilen gen düzenleme yöntemiyle etkisiz hâle getirilebilmektedir.⁵

Peki karaciğer neden bu alanın en zorlu organı? Kalp ve böbrekte domuz organları deney hayvanlarında aylarca, hatta yıllarca yaşatılabildiği hâlde karaciğer bu başarının gerisinde kalıyor.⁶ Bunun nedeni karaciğerin sıradan bir organ olmamasıdır: kanın pıhtılaşmasını sağlayan proteinlerin büyük bölümü karaciğerde üretilir ve karaciğer, kandaki hücreleri süzen özel bir dokuya sahiptir. Domuz karaciğeri kana bağlandığında, daha ilk dakikalarda kanın pıhtılaşma dengesi bozulur; kanı pıhtılaştıran hücreler olan trombositlerin sayısı hızla düşer ve bir yandan kanama, bir yandan da damar içinde küçük pıhtı oluşumu bir arada görülebilir. Bu tabloya kısaca “pıhtılaşma bozukluğu” diyebiliriz ve bugün karaciğer ksenotransplantasyonunun önündeki en büyük engel budur. Araştırmacılar bu

sorunu hem yeni gen değişiklikleriyle hem de trombositleri koruyan yeni ilaçlarla aşmaya çalışmaktadır.

Bu nedenle domuz karaciğeri, bugün için kalıcı bir organ olarak değil, geçici bir “köprü” olarak düşünölmektedir.⁷ Buradaki amaç, hastanın kendi karaciğeri toparlanana ya da uygun bir insan organı bulunana kadar zaman kazanmaktır. Bu köprü farklı biçimlerde kurulabilir. Domuz karaciğeri vücudun dışında bir makineye bağlanıp hastanın kanı bu organdan geçirilebilir; buna vücut dışı karaciğer desteği denir. Ya da domuz karaciğeri, hastanın kendi karaciğeri yerinde bırakılarak onun yanına yerleştirilebilir; böylece hasarlı karaciğer dinlenip kendini onarma fırsatı bulur. Her iki yaklaşımda da hedef, organı hastanın yerine tümüyle koymak değil, ona destek olmaktır.

İlk insan uygulamaları çoğunlukla beyin ölüümü gerçekleşmiş vericilerde yapıldı. Beyin ölüümü kesinleşmiş ve ailesi bilimsel çalışmaya izin vermiş kişilerde, henüz yaşayan hastalara geçmeden önce yöntemin güvenli olup olmadığı dikkatle incelenebilir. Bu yaklaşım, yeni bir tedavinin insana uygulanmadan önce sorumlu biçimde sınanmasına olanak tanır. Yaşayan hastalara uygulandığında ise bağışıklık sistemini yatıştıran özel ilaçlar kullanılır; bu ilaçlar sıradan organ naklinde kullanılanlardan farklıdır ve bağışıklığın domuz organına karşı vereceği tepkiyi baskılamaya yöneliktir.

Asıl heyecan verici gelişmeler 2024–2026 yıllarında yaşandı. Çin’de Xijing Hastanesi ekibi, altı geni değiştirilmiş bir domuz karaciğerini beyin ölüümü gerçekleşmiş bir vericiye nakledip on gün boyunca izledi; nakledilen karaciğer daha ilk saatlerde safra üretmeye başladı.⁸ Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’den bir ekip, domuz karaciğerini beyin ölüümü gerçekleşmiş kişilerde vücut dışında bir devreye bağlayarak birkaç gün boyunca karaciğer işlevini destekleyebildiğini gösterdi ve bu sırada trombosit düşöklüğünün nedenini çözerek yeni bir ilaçla kısmen önlemeyi başardı.⁹ En dikkat çekici adım ise yine Çin’den geldi: on geni değiştirilmiş bir domuz karaciğeri, ameliyatla çıkarılamayan bir karaciğer tümörü bulunan yaşayan bir hastaya, kendi karaciğerinin yanına yerleştirildi. Nakledilen organ safra üretti ve pıhtılaşma proteinlerinin yapımına katkıda bulundu; ancak yukarıda anlatılan pıhtılaşma sorunu nedeniyle otuz sekizinci günde çıkarıldı. Hasta toplam yüz yetmiş bir gün yaşadı.¹⁰ Bu olay, bir domuz karaciğerinin yaşayan bir insanda ilk kez işlev gördüğü örnek olarak tıp tarihine geçti.

Bu tür nakillerde en çok merak edilen konulardan biri bulaşıcı hastalık riskidir. Bugüne kadar yapılan hiçbir denemede, domuz dokusuna maruz kalan hastalarda domuz kaynaklı bir virüsün –PERV dâhil– insana geçtiği gösterilememiştir.⁵ Yine de verici domuzlar en baştan özenle taranmakta, hastalar nakil sonrası uzun süre izlenmekte ve bu alandaki her adım sıkı etik ve yasal denetime tabi tutulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde 2025 yılında domuz böbreği için ilk resmî klinik çalışmalara izin verilmiş⁶; karaciğer için ise henüz böyle bir çalışma başlamamıştır. Bu durum, karaciğerin diğer organlara göre ne kadar zorlu olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

Peki bütün bunlar karaciğer hastaları için ne anlama geliyor? Kısa vadede en gerçekçi umut, ani gelişen karaciğer yetmezliği gibi hayatı tehdit eden durumlarda, hastayı nakle ya da iyileşmeye kadar taşıyacak geçici bir destek olarak domuz karaciğerinin kullanılmasıdır.⁷ Domuz karaciğerinin bir gün kalıcı bir çözüme dönüşüp dönüşmeyeceği ise önümüzdeki yıllarda yapılacak yeni gen düzenlemeleri, geliştirilen ilaçlar ve dikkatle tasarlanmış klinik çalışmalarla belli olacaktır. Şu an için bu yöntem deneysel aşamadadır ve yalnızca özel merkezlerde, sıkı denetim altında uygulanmaktadır.

Sonuç olarak, ksenotransplantasyon uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir fikirken son iki yılda ilk kez insanda denenerek laboratuvarından kliniğe doğru önemli bir adım attı.¹ Karaciğer bu yolun en zorlu durağı olmayı sürdürüyor; ama her yeni deneme, organ bekleyen hastalar için bir gün gerçek bir

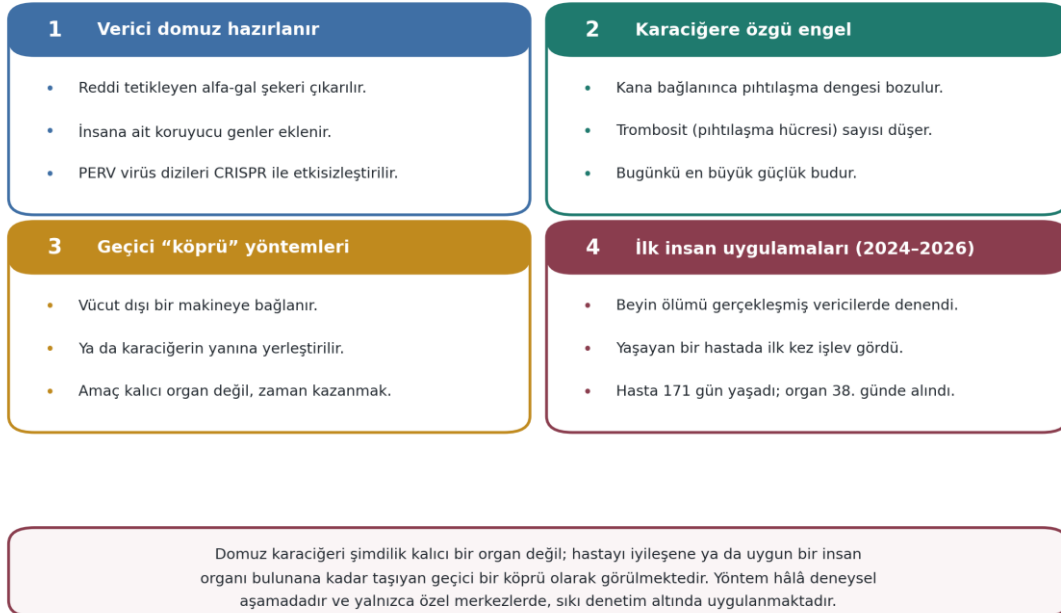
seçeneğin doğabileceğinin işaretlerini veriyor. Bu nedenle en doğru yaklaşım, gelişmeleri umutla ama gerçekçi bir gözle izlemek ve karaciğer sağlığıyla ilgili her konuda olduğu gibi doğru bilgiyi hekimden almaktır.

Kaynaklar

1. Nastase AG, Vasilescu AM, Trofin AM, et al. Liver xenotransplantation: from early primate trials to the first-in-human porcine bridging therapies. J Clin Med. 2026;15(8):3144. doi:10.3390/jcm15083144
2. Cooper DKC, Pierson RN. Milestones on the path to clinical pig organ xenotransplantation. Am J Transplant. 2023;23(3):326-335. doi:10.1016/j.ajt.2022.12.023
3. Starzl TE, Fung J, Tzakis A, et al. Baboon-to-human liver transplantation. Lancet. 1993;341(8837):65-71. doi:10.1016/0140-6736(93)92553-6
4. Makowka L, Cramer DV, Hoffman A, et al. The use of a pig liver xenograft for temporary support of a patient with fulminant hepatic failure. Transplantation. 1995;59(12):1654-9. doi:10.1097/00007890-199506270-00002
5. Niu D, Wei HJ, Lin L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. Science. 2017;357(6357):1303-1307. doi:10.1126/science.aan4187
6. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. N Engl J Med. 2022;386(20):1889-1898. doi:10.1056/NEJMoa2120238
7. Lamm V, Ekser B, Vagefi PA, Cooper DKC. Bridging to allotransplantation—is pig liver xenotransplantation the best option? Transplantation. 2022;106(1):26-36. doi:10.1097/TP.0000000000003722
8. Tao KS, Yang ZX, Zhang X, et al. Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation. Nature. 2025;641(8064):1029-1036. doi:10.1038/s41586-025-08799-1
9. Shaked A, Sagar A, Olthoff KM, et al. Extracorporeal liver cross-circulation using transgenic xenogeneic pig livers with brain-dead human decedents. Nat Med. 2026;32(3):1034-1044. doi:10.1038/s41591-025-04196-3
10. Zhang W, Xu Q, Xu K, et al. Genetically engineered pig-to-human liver xenotransplantation. J Hepatol. 2025;84(3):587-598. doi:10.1016/j.jhep.2025.08.044

Karaciğer Ksenotransplantasyonu

Domuzdan insana karaciğer nakli: temel adımlar



Figür 1: Karaciğer ksenotransplantasyonunun temel adımları. Genetik olarak değiştirilmiş domuzun verici olarak hazırlanması, karaciğere özgü pıhtılaşma güçlüğü, domuz karaciğerinin geçici bir köprü olarak (vücut dışı destek ya da hastanın kendi karaciğerinin yanına yerleştirme yoluyla) kullanılması ve 2024–2026 yıllarındaki ilk insan uygulamaları gösterilmektedir.

Ksenotransplantasyon

1. Genetik Modifikasyon

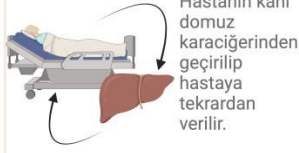


- Alfa gal geni silinir
- İnsana ait koruyucu genler eklenir
- Antikoagülan genler eklenir
- PERV inaktive edilir (CRISPR)



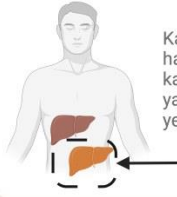
2. Nakil Yaklaşımları

A. Vücut dışı destek (Extracorporeal)



Hastanın kanı domuz karaciğerinden geçirilip hastaya tekrardan verilir.

B. Yardımcı Transplantasyon (Auxiliary)



Karaciğer hastanın kendi karaciğerinin yanına yerleştirilir.

3. Karaciğere Özgür Engeller

İmmün yanıtı



Trombosit tüketimi

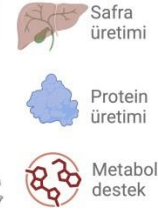


Koagülasyon bozukluğu



4. Amaç: Geçici "Köprü" Tedavisi

- Amaç hastayı insan karaciğeri bulana kadar desteklemektir



Genel Amaç:

Organ yetmezliği bulunan hastalarda güvenli ve etkili bir şekilde yaşamı uzatmak.

Figür 2. Genetik modifikasyon basamakları, domuz karaciğerinin uygulanabileceği nakil yaklaşımları, karaciğere özgü biyolojik engeller ve insan karaciğeri bulunana veya doğal karaciğer iyileşene kadar organ fonksiyonlarını desteklemeyi amaçlayan geçici köprü tedavisi özetlenmiştir. Figür [Biorender.com](https://www.biorender.com) yardımıyla yapılmıştır.