

Karaciğer Naklinden Sonra Görülen Komplikasyonlar ve Tedavisi

Dr. Yusuf BAYRAKTAR, Dr. Mehmet ARSLAN

Karaciğer nakli, uygun bir vericinin organından uygun şartlarda ve teknikte yapılsa bile birçok sorunun ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu istenmeyen sonuçların görülmesi hastanın nakil öncesi beslenmesinin kötü olmasından, serum kreatininin yüksek olmasından ve ciddi koagülasyon defektlerinin bulunmasından kaynaklanabilir. Komplikasyonun nedeni ne olursa olsun, erken mortaliteyi ikinci bir transplantasyonla düşürmek bugün için olasıdır. Böyle bir işleme olguların yaklaşık %20 ile 25'i gereksinim duymaktadırlar(1). Bu gereksinime neden olanların başında nakledilen organın yetmezliği, hepatik arter trombozu, kronik red (rejection) ve enfeksiyonlar gelmektedir. Nakil sonrası dialize ihtiyaç duyulması, işlem esnasında verilen kan miktarının fazla olması ve ciddi red reaksiyonları komplikasyonların ağırlığını belirleyen etkenlerdir. Peroperatuar komplikasyonlardan burada söz edilmeyecektir. Nakil sonrası istenmeyen durumların daha iyi anlaşılması bakımından nakil sonrası zamanı dikkate alarak bunların irdelenmesinde yarar vardır (sanırım)? En çok korkulan ve tedavisi zor olan sorunları öncelikle dört başlık altında toplamak gerekir.

1- Nakledilen karaciğerin işlev görmemesi

Normal protokole göre nakilden önce nakledilince karaciğerden biopsi alınması gerekir. Bunu nakil sonrası 5.gün, 3. hafta ve 1. yıl takip etmelidir. Doğaldır ki karşılaşılabilecek soruna göre bu takvimin dışında da karaciğer biopsisi yapılabilir. Vericinin karaciğerinde yağlı değişiklikler gibi benign histolojik bulguların varlığı bile nakil için bir kontrendikasyon teşkil etmektedir. Korkulan ve oluştuğunda yeniden karaciğer naklini gerektiren bu komplikasyondan, donör

karaciğerindeki hastalıklar, karaciğerin iyi saklanamaması ve alıcının şok gibi karaciğeri iske-miye sokacak durumlarda kalması sorumlu tutulabilir. Bu durumda karaciğer büyük, duyarlı ve serttir. Enzimler devamlı bir şekilde artar. Sarılık derinleşir. Hiperkalemi yanında glukoneogenesin bozulmasından dolayı kolay tedavi edilemeyen bir hipogliseminin varlığı güvenilir laboratuar bulgularındandır. Biopside daha çok iskemiye bağlı olarak hepatositlerde şişme ve sitoplazma kaybı görülür. Ayırıcı tanıda, bir başka deyişle diğer komplikasyonlardan ayırt etmede zaman önemlidir. Şöyle ki; ilk beş günde bu komplikasyona en sık rastlanır.

Tanı kesinleştikten sonra yeniden karaciğer naklinden başka tedavisi yoktur.

2. Enfeksiyonlar

Bu hastalar her türlü enfeksiyona duyarlıdırlar. Karaciğer absesi başta olmak üzere viral, bakteriyel ve paraziter hastalıklar diğer hastalara göre daha sık görülür. Bunlar ilk kez olabilecekleri gibi eskiden beri olan enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde veya fırsatçı bir organizmin enfeksiyonu şeklinde de olabilir(2,3). Görülme sıklığına göre bu enfeksiyonlar şunlar olabilir:

a- Sitomegalo Virus (CMV) enfeksiyonu

En sık görülen adeta değişmez bir komplikasyondur. Her zaman klinik belirti vermez. Verici karaciğerinden, transfüzyon yapılan kanlardan alınabileceği gibi alıcı da inaktif olan enfeksiyonun alevlenmesiyle de meydana gelebilir. Toplumda CMV antikoru negatif vericilerin azlığı dikkate alınırsa bulaşmanın zorluğu kolayca anlaşılır. Bu enfeksiyona yakalanma riski antilenfositler tedavisi alınımında ve ikinci nakil gerektirdiğinde daha da artar. Her zaman akılda

Tablo I: Zaman dikkate alınarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlar.

Hafta	Komplikasyon türü
1	Yeni karaciğerin işlev görmemesi Safra kacağı Renal pulmoner yetmezlikler Santral sinir sistemine ait sorunlar
1-4	Hücrel red Kolestasis Hepatik arter trombozu
5-12	CMV hepatitli Hücrel red Viral hepatit (HCV) Hepatik arter trombozu Safra yollarına ait sorunlar
12-26	Hücrel red Bilier komplikasyonlar ve HBV enfeksiyonu
>26	İlaçların oluşturduğu hepatit Duktopenik red CMV hepatiti EBV hepatiti portal vein thrombosis Eski hastalıkların rekürensisi: tümör, HBV, HCV

tutmak gerekir ki, bu hastalar en azından ikili immünsüpresif ilaç almaktadırlar. CMV gibi uzun süre hücre içinde kalabilen virusların virulans kazanmaları bu ilaçların alımlarında oldukça kolay olur. Nakil sonrası 1 ve 4 aylar arasında ensık ortaya çıkarsa da aylar hatta yıllar sonrada görülebilir. Ateşle birlikte enzimler yükselir, periferde mononükleer hücreler artar. İlginç olmak üzere ciddi enfeksiyonlarda kaciğer tutulumu ön plandadır. Kronik durumlarda kolestatik tip sarılık ve safra yolları kaybıyla giden sendromla birlikte bulunabilir ki ayırıcı tanı da oldukça zorluk çekilir.

Tanıda anti-CMV antikorlarının (IgM) varlığı yardımcı ise de karaciğer biyopsisinin önemi oldukça fazladır. İçerisinde CMV inkülüzyon cisimcikleri içeren lenfosit ve polimorfların küme yapmaları tipik histolojik bir bulgudur. CMV antijenlerine karşı oluşan monoklonal antikorlarla yapılan immünohistokimyasal çalışmalar erken tanıda oldukça yardımcıdırlar.

Risk grubuna CMV immün globulin verilmesi, asiklovir ve gansiklovirle profilaksi yapılması önerilmektedir. Bu enfeksiyon tesbit edilmiş kimselere immün süpresif tedaviyi azaltmak uygun olur. Ayrıca, gansiklovir mortaliteyi %10'lara kadar düşüren etkin bir ilaç olma ko-

numunu korumaktadır. Sonuç alınmayan kronik vakalara yeniden karaciğer nakli yapmaktan başka çare kalmayabilir.

b- Epstein-Barr Virus enfeksiyonu

Karaciğer nakli çocuklara yapılmışsa en sık rastlanan primer viral enfeksiyon budur. Tipik hepatit bulgularının yanında mononükleosis vardır. Sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen yaygın lenfadenopati ile seyretmesi endişe yaratır. Yüksek doz asiklovir verilmesi ve immünsüpresif tedavinin azaltılması en iyi tedavi biçimidir.

c- Hepatotropik olan virusların enfeksiyonları

Bu başlık altında ülkemiz için büyük sorun olan hepatitis B, hepatitis C ve Delta virusları incelenmelidir. Bu enfeksiyonlar tüm önlemlere rağmen B virusu için 2-12 aylarda, C virusu için nakilden 4 hafta sonra herhangi bir zamanda olmak üzere büyük bir sorun olarak karşımıza çıkarlar. Daha çok eskiden var olan enfeksiyonun immünsüpresif tedavi nedeniyle alevlenmesinden ileri gelmektedirler. Ancak verilen kanlar kontrollü verilse de bu yolla primer bir viral enfeksiyon da gözden uzak tutulmamalıdır. Enzimlerin yükselmesi viral belirteçlerin (akurt dönem antikorların, Ig M tabiatında) pozitifliği tanı koydurucudur. Tedavide uzun süre anti-HBs antikorlarının verilmesi lehinde gözlemler vardır. Ancak pahalı olması ve antikorun kesilmesi halinde tekrarlanması istenmeyen bir durumdur.

d- Fungal enfeksiyonlar

Kandida sık görülen enfeksiyondur. Genellikle ilk iyi ay içerisinde görülürse de 16. günden sonra da beklenen bir komplikasyondur. Başarılı amfoterisin B tedavisine rağmen yaşam süresi enfeksiyon nedeniyle azalmaktadır.

3- Karaciğer dokusunun reddedilmesi ("rejection")

Karaciğer hücrelerinin az sayıda yüzey antijenleri bulundurduğu bilinmektedir. Belki de bu yüzden enfekte hücreler sitotoksik T lenfositlerinden kaçıp saklanabilmektedirler. Kronik aktif hepatitte interferonun etkiside az olan bu

Tablo II: Nakledilen organda red cevabının sınıflaması.

	Akut	Kronik
Zaman	Erken dönem	Erken-geç
Histoloji	Portal ve hepatik ven endotel hücre infiltrasyonu, portal inf.	Duktopenia, kolestasis, perivenler hepatosit nekrozu,
Prognoz	Reverzibl	Irreversibl
Adlandırma	Akut red cevabı	Ductopenia rejection, vanishing bile duct syndrome"

antijenlerin daha çok kendilerini hücre yüzeyinde göstermelerine yardımcı olmalarından ileri geldiği sanılmaktadır. Yüzey antijenlerinden fakir olmanın bu dezavantajı yanında bir de avantajlı yanı vardır. O da immünolojik reaksiyonlara direngen olması ve hücrelerin kendilerini gizleyebilmesidir. Bir başka deyişle konak hücrel immünitesini alarına geçirecek antijenlerden fakir olması karaciğeri organ naklinde imtiyazlı bir duruma sokmuştur. Bütün bunlara rağmen nakilden sonra az veya ağır şiddette hücrel red hemen her zaman olmaktadır.

Genelde dokunun reddi ile ilgili üç çeşit cevap vardır:

a- Hiperakut red cevabı: Oldukça nadirdir, donör antijenlerinin ortaya belirgin bir şekilde çıkması ile olur ve reaksiyon tedavi ile geriye döner.

b- Akut hücrel red cevabı: Kronik duktopenik red cevabının aksine geriye dönebilen bir reaksiyondur. Nadiren duktopenik tipe dönüşebilir(4). Hangi tip red cevabı olursa olsun fırsatçı enfeksiyonlardan ayırt etmek oldukça zordur. Ayırmanın yapılmasında karaciğer biyopsisi zorunludur. Ne ilginçtir ki red cevabını azaltmak için immünoşüpresif ilaçların dozunu artırırken enfeksiyon riskinde artırıyoruz. Akut hücrel red, karaciğer naklinin 5-10 günleri arasında sıklıkla görülür. Hastanın kliniğinde ateş, taşikardi ve bitkinlik vardır. Protrombin zamanının uzamasına enzimlerdeki ve bilirubin değerlerindeki artış eşlik eder. Biyopside ilginç olarak portal veni döşeyen hücrelerin zedelenmesi, mononükleer hücrelerin portal zonu infiltre etmesi ve safra yollarının zedelenmesi görülür. Bu klasik triad bu reaksiyon için özgündür. Arteritis ve hepatosellüler nekrosis saptanabilir. Bu histolojik bulguların donörün ilk biopsi bulgularıyla karşı-

laştırılması gereklidir.

Bu reaksiyon kendiliğinden yavaşlayabilir, bolus tarzda metil prednizolona cevap verebilir. Eğer gerekli ise monoklonal OKT3 ve azatiopurin, metil prednizolondan sonra verilebilir. Önceden FK506'nın verilmesi bu tipde bir reaksiyon ihtimalini azaltır.

c- Kronik duktopenik red cevabı: Safra yollarındaki HLA klas II antijenlerinin kendilerini fazla göstermeleri sonucu bunlara karşı gelişen immünolojik bir reaksiyondur. Önceleri safra yolları hasarı olur ve giderek yerini safra yolları kaybına bırakır. Buradaki safra yolu hasarını arterlerdeki lezyonlar daha da artırır. İlk üç ayda en sık görülür fakat 6 hafta ila 9. ay arasında her zaman ortaya çıkabilir. Sarılık klinik tabloya hakimdir ve ilerleyicidir.

Alınan biyopside safra yolları epiteli mononükleer hücrelerce infiltre edilir. Lokal nekrozdan sonra epitelin oluşturduğu duvar yırtılır. Sonunda safra yolu kaybolur ve iltihabı reaksiyon yavaşlar. Bu olgulara hepatik anjiogram yapılırsa, hepatik arterin daraldığı ve periferde doğru doluş göstermediği görülür (5,6). CMV sadece hepatit yapmakla kalmaz aynı zamanda kolanji de oluşturabilir ve tıpkı sklerozan kolanjitisi görüntüsünü verebilir. Viral, immünolojik zedelenmeye ek olarak safra yolları, ana hepatik artera dallarındaki tıkanıklıktan da en çok zararı görür ve ileri daralmalara kadar gidebilir.

Nedeni ne olursa olsun biliyer yollardaki darlıklar endoskopik veya transhepatik yaklaşımlarla genişletilebilir. Ancak duktopenik red immünoşüpresif ilaç dozunu artırmakla gerilemez. Tek çare, tam kesinleşirse yeniden karaciğer nakli yapmaktır.

4- Teknik yönden oluşan komplikasyonlar

Her cerrahi işlemde olduğu gibi daha fazla olmak üzere karaciğer naklinden sonrada yapılan anastomoz işlemlerine bağlı olmak üzere bir takım komplikasyonlar meydana gelir. Hemen hemen olguların yarısında ortaya çıkabilir. Anatomiğin oluşumlarının küçük olması nedeniyle çocuklarda daha sıktır. Bunları irdeleyecek olursak:

- 1- Safra yollarına ait komplikasyonlar,
Safranin anastomozlardan veya T-tüpten sızması
Safra yollarının tıkanması
- 2- Akciğere ait komplikasyonlar
- 3- Damarlara ait komplikasyonlar
Hepatik arter trombozu
Portal ven trombozu
Hepatik venlerin oklüzyonu
- 4- Böbreklere ait komplikasyonlar
- 5- Transplantasyon esnasında veya sonra görülen kanamalar
- 6- Kapsül altı hepatik nekroz

Safra kaçağının varlığını en iyi HIDA tetkikiyle anlayabiliriz. Stent yerleştirmeyi veya yeniden operasyonu gerektirebilir. Kaçak anastomotik hatalardan veya kan akımının azlığından kaynaklanabilir. Yollardaki tıkanıklığın sebebi sıklıkla sitrüktürlerdir. Bugünkü tekniklerle perkütan yolla stent konmasıyla tedavi edilebilir. Cerrahiye gerekli kılacak boyutlarda da olabilir.

Özellikle akciğerler işlem esnasında veya sonra en sık komplikasyona maruz kalan organlardan biridir. Sağ diyafram hareketleri azaldığından sağ lob ateletazileri sık görülür. Olguların %18'inde aspirasyonu gerektirecek plevral efüzyon oluşur. Fırsatçı patojen mikroorganizmaların yol açtığı pulmoner enfeksiyonlar olguların yaklaşık %20'sinde görülür. Bu enfeksiyonlar pnömoni, akciğer apsesi ve ampiyem şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca mekanik nedenlerden ve önceden de var olan anormal damarlanmalardan dolayı akciğer parankimini geçerek beyinde hava embolilere yol açabilir. Entübasyonu gerektirecek kadar trombositopeni ile birlikte giden yetişkin respiratuvar distress sendromu gelişebilir ve bunun meydana gelmesinde endotokseminin rol alabileceği hususunda görüş birliği vardır.

Oliguri hemen her transplantasyondan sonra görülen bir hadisedir. Ancak kimi olgularda renal yetmezlik boyutlarındadır ve oldukça ciddi seyreder. Bu yetmezliğe hipotansiyon, şok gibi operasyon esnasında olabilecek durumlar yol açacağı gibi kullanılan nefrotoksik ilaçlar, siklosporin ve daha önce varolan renal hastalıklar da neden olabilir.

Hepatik arter tıkanıklığı daha çok çocuklarda görülen, ilk birkaç günde en sık rastlanılan ve kendini şiddetli ateş, bakteriyemi ve klinik tabloda bozulma ile belli eden bir komplikasyondur. Trombozis sessiz olabilir ve ne ilginçtir ki kimi zaman safra kaçağı ile kendini gösterir. Hepatik arter kan akımındaki azalma donör safra yollarının tamamen nekroza uğramasına da yol açabilir. Daha ileri derecedeki tıkanıklar hepatik enfarktüse, apseye ve bilomaya (safra içeren kistik oluşum) neden olur. Damar anastomozlarında darlık varsa bu balon dilatasyonu ile düzeltiler, başarılı olunmaz ise tek çare yeniden transplantasyondur. Arter tıkanıklığının aksine portal vendeki tıkanıklıklar daha sessizdirler. Balon anjioplastisi yapılabilirse de splenorenal şantla sorun halledilebilir. Bunlardan sonra cevap alınmaz ise yeniden transplantasyon kaçınılmaz olur. Hepatik venlerin tutulumuna gelince, bu durum çok ilginç olarak Budd-Chiari sendromu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda görülür. Nadir olarak hepatik venlerin vena kavaya anastomoz edildiği yerde darlıklar meydana gelir ki bu balon dilatasyonu ile tedavi edilebilir.

Yukarıda sözü edilen komplikasyonlardan başka karaciğer nakillerinden sonra meydana gelen birkaç klinik durum vardır ki bunlardan kısaca söz etmek gereklidir.

Bunlar santral sinir sistem toksisitesi ve kalsiyum metabolizmasıyla ilgili sorunlardır. Karaciğer naklinden sonra oldukça ciddi merkezi sinir sistem değişiklikleri ortaya çıkabilir. Hastaların yarısı bayılma nöbetleri geçirebilir. Çocuklar yetişkinlere göre bu değişikliklere daha duyarlıdır. Siklosporine ait nöbetler "phenytoin"le kontrol edilebilir, ancak bu ilaç da siklosporinin metabolizmasını artırarak etkinliğini azaltır. Santral sinir sistemindeki bu değişiklikler elektrolitlerdeki ani değişimden kaynaklanabi-

lir. Dolaşımda siklosporin lipoprotein tabiatındaki moleküllere bağlanır, bunların azlığında örneğin kolesterol düşüklüğünde santral sinir sistemi komplikasyonları sık olur.

Transplantasyon sonrasında vakaların çoğunda kemiklerde değişik patolojiler meydana gelir. Örneğin, vertebral kollaps en sık rastlanan bir durumdur. Bunların oluşmasında birçok neden vardır. Zaten bu hastalarda transplantasyon öncesi hepatik osteodistrofi vardır. Kalsiyum metabolizmasında en önemli molekül olan aktif vitamin D₃'ün ikinci kez hidroksillenmesi, bir başka deyişle aktif hale gelmesi karaciğerde olmaktadır. Ayrıca verilen kortikosteroidler, meydana gelebilecek kolestatik ve yatak istirahati, kemik lezyonlarının oluşmasında hazırlayıcı diğer faktörlerdir.

Yukarıda karaciğerin nakil bakımından diğer organlara göre ayrıcalıklı olduğunu belirtmiştik ve bunun da muhtemel nedenini de hepatosit üzerindeki antijenlerin daha az veya daha az immünojen olmalarına bağlamıştık. Bu ayrıcalıklı duruma ve etkin immünosüpresif tedaviye rağmen hücrelerin aracılık ettiği immün reaksiyonlar hemen her zaman görülmektedir. Allogreftin reddi hususunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak karaciğer allogreft reddinin hücresel mekanizması tam anlaşılmış değildir. Deneysel modellerden edinilen bilgilere göre, konak hücreleri yeni karaciğerin portal mesafesinde ve santral ven endotelinde toplanmaktadır. Bu hücreler allogreft reddinde temel rolü üstlenmektedirler. Başlangıçta, konak lenfositlerinden CD4+ yeni organın alloantijenlerinden klas II antijenlerini tanıması söz konusu olur. Bu antijenlerle karşılaşma hem bu hücreleri hem de antijen takdim eden hücreleri (APC) aktive eder. Bu aktif hale gelme esnasında sitokin denen organik moleküller salgılanır. İlginç olmak üzere bu sitokinlerde lenfosit çoğalmasını sağlar ve CD8+ lenfositleri daha matür kılmaya yardım eder (Bu lenfositler sitotoksik T lenfositleri olarakta anılırlar). Bu hücreler donör klas I antijenlerine karşı spesifik olarak reaksiyon veren hücrelerdir (MHC, major histocompatibility complex). Red tepkimesi esnasında alınan biopsi örneklerinin immünohistokimyasal çalışmalarında hem CD4+ ve hem de CD8+ hücrelerine rastlanmıştır.

Belki de bunlar gerçek bir red cevabının olacağını gösteren öncülerdir. Zira seri biyopsilerde bu hücreler biyokimyasal bozuklukların ortaya çıkmasından ve safra yollarında gerçek bir zedelenme olmadan alınan doku da gösterilmiştir.

Bu tip lenfositlerin yeni organda hedef aldıkları kısım ilginç olmak üzere safra yolları ve santral ven endotelidir. Diğer yandan hepatositlerin kendisi nadiren bu hücresel hücumu hedeftirler. Belki de buna neden hücrelerin taşıdığı antijenlerin fazlalığıdır. Şöyle ki gerek santral endotel hücreleri ve gerekse safra endotel hücreleri klas I ve II MHC antijenleri bakımından zengin olmalarına karşın hepatositler klas I antijenlerinden fakir, klas II antijenlerinden ise yoksundurlar. Şurası gerçektir ki, allogreftin reddinde birçok hücre çeşidinin ve bunların salgıladıkları moleküllerin karmaşık reaksiyonları söz konusudur. Bu reaksiyonlarda efektör hücrelerin greft hücrelerini tanıması ve yapışması birçok moleküle ihtiyaç göstermektedir. Bunların başında en azından lenfositlerce salgılanan interlekin 1, Interlekin-6, tümör nekrosis faktör gelmektedir. Zaten red hadisesinde kullanılan ilaçlar, hücrelerde bu sitokinlerin salgılanmasını engelleyen veya etkin olduğu reseptörü kapayan ilaçlardır.

Nakil edilen organın reddi demek; konak immün sisteminin bir dizi reaksiyon sonucu olarak yeni organa hasar vermesi demektir. Birçok nedenle karaciğeri hasara uğratmaktadır. Bunun ayrımı zor, kimi zaman da imkansızdır. Bugün için ortak kullanılan bir klinik tablo ve histolojik tanım yok gibidir. Her merkez kendine ait kriterleri kullanmaktadır. Ayrımında histolojik veriler daha güvenilir olup incelemelerde safra yollarındaki zedelenme dikkate alınmaktadır. Akut red reaksiyonunda ortak adlandırma olmasına rağmen kronik tipte ise farklılıklar vardır. Tablo 2'de bazı özellikler görülmektedir.

Ayrılcı tanı

Nakledilmiş karaciğerde meydana gelecek kolestatik tip de sarılık yapan nedenlerden kronik red histolojik görünüm olarak ayırt edilebilir. Kolestatik yapan hastalıklar arasında safra yolları obstrüksiyonu, viral hepatitler, sepsis ve ilaç toksisitesi akla gelir. Tanısal açıdan en büyük

sorun kronik red ile tekrarlayan primer biliyer sirozun ayrımıdır. Ancak rekürent biliyer sirozda safra yolları proliferasyonu ve kolestaz olmadığı halde bakıra ilişkin proteinin bulunması tipiktir. Oysa kronik red hadisesinde kolestasisle birlikte arteriyel lezyonlar belirgindir.

Kronik red hadisesinin etyopatogenezi

Kronik red reaksiyonunda kesin olmasa da immünolojik mekanizmaların primer neden oldukları kabul edilmektedir.

1- MHC (major histocompatibility complex) antijenlerinin varlığı

Transplantasyon yapılmış karaciğerde, klas I ve II antijenlerin safra yollarında, hepatositlerde ve vasküler endotelde arttığı bilinmektedir. Bu artışa neden aktive olmuş T hücrelerinden salgılanan sitokinler olabilir. Bu antijenlerin daha fazla kendilerini hücre zarında belli etmeleri T lenfositlerinin daha çok bu hücelere yaklaşım reaksiyon göstermelerine yol açar. Böylece kronik red hadisesi başlamış olur.

2- İmmün cevap

Hücresele mekanizmalar: red reaksiyonuna uğrayan karaciğerden alınan kesitlerin histolojik verileri portal aralıkta ve safra yollarında bol miktarda CD4+ ve CD8+ olduğunu göstermiştir. Ayrıca buradan elde edilen lenfositlerin kültüründe donör MHC antijenlerine karşı aktivite olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak denebilir ki biliyer ve damarsal zedelenmeden önemli ölçüde sitotoksik T hücreleri sorumludur.

İnflamatuvar mediatörler: Ne yazık ki siklosporin gibi immünosüpresif ilaçlar damarlardaki bu zedelenmeyi durduran etkiye sahip değildir. Damarlardaki bu hadisenin olmasında sitokinlerin ve inflamasyonun ön maddelerinin katkısı büyüktür.

Hümmoral cevap: Arterlerde IgM tabiatındaki antikorlarla bazı tip antijenlerin kompleksler halinde bulunması ve kronik red cevabında bunun sık görülmesi klas I antijenlerine karşı oluşan antikorların patojenizinde önemli olduğuna dair kıymetli delillerdir.

Sitomegalovirus enfeksiyonu

Çok ilginç olarak görülmüştür ki sitomegalovirus

enfeksiyonu serolojik olarak saptanan hastalarda red hadisesi daha çok olmaktadır. Belki de karaciğerden CMV interferon salgılanmasını artırıyor, bunun neticesinde klas I ve II antijenlerinin hücre zarında oluşması ve artması söz konusu oluyor. Bu antijenlerin azlığı ile kendini adeta T lenfositlerinden gizleyen hepatositler bu hücrelerin (effektör T hücreleri) ilgi odağı haline geliyor.

İkinci bir karaciğer nakli

Nedeni bilinmemesine karşın pratikte görülmüştür ki kronik red nedeniyle ikinci kez karaciğer nakli yapılan hastalarda red ihtimali oldukça yüksektir. Bazı merkezlerde bu oran %90 civarındadır.

İmmün olmayan mekanizmalar

İskemi: Arteriyel iskemi tromboz veya stenoza bağlı gelişen iskemide safra yolu zedelenmesi daha fazla görülmüştür. Bu zedelenme arteriyel darlıkla paralellik göstermiştir. Zira safra yollarının beslenmesi portal venle değil hepatik arterledir.

Önceden var olan hastalık

Daha önceden transplantasyonu gerekli kılan hastalıkla red arasında bir ilişkinin olmadığı sanılıyordu. Son raporlara göre primer sklerozan kolanjit ve primer biliyer siroz gibi hastalıklar nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda reddetme riski fazladır. "Vanishing bile duct syndrome"u taklit edebilen rekürent primer sklerozan kolanjit gözönünde bulundurulmalıdır. Diğer yandan kronik B hepatitine bağlı gelişen sirozlu olgularda transplantasyondan sonra red reaksiyonunun çok daha az olduğu bir çalışmada rapor edilmiştir. Bunun nedeni bilinmemesine karşın red cevabının az olması belki de B viral enfeksiyonundaki immün defisit donöre karşı da söz konusu olmaktadır, böylece daha az oranda red reaksiyonu ile karşılaşılacaktır.

Tedavi

Kronik red reaksiyonu sıklıkla geriye dönüşü olmayan bir reaksiyon olarak bilinir. Böyle olunca da yeniden transplantasyon yapmaktan başka çare kalmamaktadır. Ancak FK 506 adlı ilacın kullanıma girmesiyle erken tanınan olguların red cevaplarının durduğu rapor edilmiştir.

Ancak bu tüm merkezlerce doğrulanmış değildir. Denebilir ki immünosüpresyon tedavisi olguların çoğunda etkisizdir. Böylece retransplantasyon tek seçenek olarak kalmaktadır. Zaman olarak ikinci ayın sonu beklenilmelidir. Zira ikinci karaciğerde kronik red cevabı daha yüksek bir olasılıkla meydana gelebileceğinden ilk karaciğerden mümkün olduğu kadar yararlanmak ve kronik reddin olduğuna kesin karar vermek gerekir.

Korunma

Steroidlerin, siklosporinin ve adotiopürinin (anti-lenfosit globulinle veya bunsuz) birlikte kullanılması kronik red sıklığını oldukça aşağı seviyelere düşürmüştür. Steroid ve siklosporine adotiopürinin ilavesi, Mayo kliniğinde bu sıklığı %21'den %1'e indirmiştir. Bunun aksine başka bir merkezde 3. aydan sonra steroidin kesilmesi adotiopürinle siklosporinin verilmesi red cevap hızını artırmamıştır.

İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR

1- Steroidler: Uzun zamandan beri bilinen anti lenfositler özelliği olan ve immün reaksiyonları nonspesifik olarak engelleyen bu ilaç yüksek dozda akut red hadisesinde, transplantasyon sonrasında kullanılan immün süpresif bir ilaçtır. Bilinen yan etkileri uzun süre kullanımlarda daha da belirgin olduğundan başka alternatif ilaçların bulunmasına neden olmuştur.

2- Adotiopürin: Kimi merkezler bu ilacı metil prednizonla beraber verirler. Eğer renal fonksiyonlar yerinde ise siklosporinle kullanırlar.

3- Siklosporin: Nakil öncesi hasta ağızdan alamıyorsa paranteral verilebilir. Metil prednizolonla birlikte verilmesini tercih eden merkezler vardır. Operasyondan sonra giderek dozu azaltılır. Öyleki birinci haftanın sonunda 3 mg/kg seviyesine düşürülür. Uzun süreli dozu 5-10 mg/kg/gündür.

4- Anti-lenfosit prepatları (OKT3): Monoklonal antilenfositler olan bu ilaç oldukça pahalıdır ve akut red reaksiyonlar için saklanmalıdır, kullanımını. Akut red esnasında bolus metil prednizolonu takiben adotiopürin ile beraber verilir.

5- FK 506: Eritromisine benzer bir makrolid an-

tibiotik olan bu ilacın kullanıma girmesiyle red cevaplarının azaldığı bildirilmiştir. Interlökin-II sentezini ve interlökin reseptörlerini inhibe eder. Küçük doz steroidlerle beraber kullanılabilir. Siklosporinden az olmak üzere nefrotoksiktir. Vaskülit ve nefrotoksisite yaptığı bilinmektedir. İnsülin bağımlı diabetes yapması ayrıca ilacın etkilerinden biridir.

Hepatitis B viral enfeksiyonunun yeni karaciğerde tekrar etmemesi için önlemler

Ülkemizde HBV'e bağlı gelişen siroz sık olduğundan transplantasyon sonrası bu virüsün yeni karaciğerde de enfeksiyon yapmasını azaltmak için neler yapılabilir? Bu konu herkesden çok ülkemiz hekimlerini özellikle de transplantasyon ile ilgilenen gastroenterologları ilgilendirir. Bunun için akla ilk gelen hiperimmün gamaglobulin vererek (anti-HBs) dolaşımdaki HBsAg'i nötralize etmektir. İlk kez anhepatik ve transplantasyon sonrası bu antikorun verilmesi King's College hastanesinde yapılmıştır. Başarılı sonucu takiben birçok merkez bu yöntemi denemişse de, daha sonra çalışmaların toplamında görülmüştür ki, bu antikora rağmen HBsAg pozitif kalmaktadır veya çok kısa süre sonra tekrar HBsAg ortaya çıkmaktadır. Bu protokolla tüm hastalar HBsAg negatif olmuşlardır. Pozitif kalanlar veya sonradan pozitif olanlar ise önceden HBV replikasyonunda olan olgular olmuşlardır. Daha sonra bazı merkezler, anhepatik fazda 10.000 IU/L, daha sonra 10.000 IU/L günde olmak üzere 6 gün protokolunu uyguladılar. Sonra da haftalık anti-HBs düzeyini ölçtüler. Eğer bu değer 100 IU/L altında ise 10.000 IU uyguladılar. Bu uygulama ile 1. ve 2. yılın sonunda HBsAg'nin rekürrens hızı %17 ve %29 civarındaydı. Bu değerler uzun süre anti-HBs kullanmayanlara göre oldukça düşüktü. Rekürrensde en önemli faktörün HBV-DNA pozitifliğinin en önemli etken olduğu bu çalışmada belirlendi.

Sonuç olarak eğer mümkünse, ki bu antikor oldukça pahalıdır, iki yıl veya daha fazla olmak üzere anti-HBs verilmelidir. Zira HBV'nin devamlı kaldığına ait deliller fazladır.

Anti-HBs aşısı

Nakilden sonra tek başına veya pasif immünizasyonla birlikte hastalar HBV enfeksiyon prof-

laksisi için aşılanabilirler. Ne yazık ki sonuçlar umut kırıcıdır.

Antiviral tedavi

İki antiviral ilaç HBV enfeksiyonu için kullanılmaktadır. Bunlardan biri vidarabin fosfat (ara-AMP) ve interferon-alfadır. Korunma da transplantasyondan önce ve sonra olmak üzere iki dönemde yapılır.

Karaciğer naklinden önceki anti-viral tedavi

Daha önce de söz edildiği gibi replikasyon döneminde transplantasyon yapılan vakalarda HBV enfeksiyonu oldukça yüksektir. Bu replikasyonu azaltmak veya inhibe etmek için elden gelenin yapılması oldukça mantıktır. Interferon dekompanse ve ağır trombositopenileri olan olgularda kullanılmamalıdır. Zira ilacın yaptığı geçici nekroz ve trombositopeni hastanın kliniğini daha da kötüye götürebilir.

Vidarabin (ara-A) ve vidarabine fosfat (ara-AMP) direkt HBV replikasyonunu inhibe eden antiviral ajanlardır. Yan etkilerinin fazlalığından dolayı süre 6 haftayı geçmemelidir.

INF alfa kronik aktif hepatitli olguların %30 ile 50'sinde HBV-DNA'sını veya HBeAg'sini bu anti viral ve immün modülatör olan ilaç negatifleştirmektedir. Cevabın alınmasında bazı prediktif değerler vardır. Örneğin HBV-DNA'sının düşük

düzeyde olması, enzimlerin yüksek olması, enfeksiyonu adeloan dönemde alması iyi etki eden faktörlerdendir. Bu amaçla hastalara en azından transplantasyondan 2 ay önce 3 milyon ünite INF haftada 3 kez IM veya subkütan verilmelidir. Bu ilaçları alanlarda transplantasyon sonrası viral replikasyon az ise de almiyanlara göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Karaciğer naklinden sonra antiviral tedavi

Karaciğer transplantasyonundan sonra HBV ile enfekte olan hastalar 10 mg/kg 20 gün ara-AMP alan hastaların çoğunda antiviral etki gözlemlendi ancak ilaç kesilir kesilmez HBV-DNA ve HBsAg yeniden dolaşımda görüldü. İkinci bir 20 gün aynı ilacı alanlarda ilaç alınıp bittikten birkaç ay sonra %10 olgunun HBsAg'si %24 olgunun HBV-DNA'sı negatif olarak kaldı.

INF'nin kullanılmasından sonra, muhtemelen immünostimulan olması nedeniyle organ red cevabı bildirilmiştir. Bundan dolayı kullanımlar hem az hem de büyük önlemler altında yapılmıştır. 3 aylık bir INF tedavisi viral replikasyonu önlemede başarılı bulunmamıştır. Sonuç olarak denebilir ki zaman zaman replikatif faza giren viral enfeksiyonu tamamen inhibe etmek bugün için zor gibi görünüyor. Ancak reenfeksiyondan korunmada eldeki imkanların tümünden yararlanmaktan başka da çıkar bir yol gözüküyor.

KAYNAKLAR

1. Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S. Retransplantation of the liver. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 394.
2. Colonna JO II, Winston DJ, Brill JE at. al. Infectious complications in liver transplantation. *Arch. Surg* 1988; 123: 360.
3. Markin RS, Stratta RJ, Woods GL. Infection after liver transplantation. *Am J Surg. Pathol* 1990; 14(suppl 1): 64.
4. Freese DK, Snover DC, Sharp HL et al. Chronic rejection after liver transplantation: A study of clinical, histopathological and immunological features. *Hepatology* 1991; 13: 882.
5. Olthoff KM, Millis JM, Rosove MV et al. Is liver transplantation justified for the treatment of hepatic malignancies? *Arch. Surg* 1990; 125: 1261.
6. White RM, Zajko AB, Demetris AJ et al. Liver transplant rejection. Angiographic findings in 35 patients. *Am J. Roentgenol* 1987; 145: 1095.
7. Adams HD, Hubscher SG, Neuberger JM, et al. Reduced incidence of rejection in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Transplant Proc* 1990; 23: 1436-1437.