

Nakil Sonrası Anormal Karaciğer Testleri Olan Hastaya Yaklaşım

Prof. Dr. Murat Harputluođlu,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji Bölümü ve Karaciğer Nakli
Enstitüsü, Transplant Hepatoloji, Malatya

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ KARACİĞER NAKİL ENSTİTÜSÜ-MALATYA



Sunum Planı

- Karaciğer testi anormalliklerinin nedenleri
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Değerlendirme
 - Anamnez ve FM de anahtar noktalar
 - Yöntemler
- Tedavi

Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT'ler)

- Nakil sonrası rutin olarak istenirler
 - Ucuz ve noninvaziv
- Allogreft hastalığının erken teşhis ve tedavisine olanak sağlarlar.

Post Transplant

Birçok hastalık allogrefti etkileyebilir

- Orijinal hastalığın nüksetmesi
- de novo* karaciğer patolojileri

Karaciğer hastalığı

- LT'den 1-5 yıl sonra mortalitenin % 28'i
- 5 yıl sonra % 27'i

ASEMPTOMATİK ALICIDA KARACIĞER TESTİ ANORMALLİKLERİNİN NEDENLERİ

ALLOGRAFT PARENCHYMAL DAMAGE

Immune-mediated disease (rejection and de novo AIH)
Recurrent disease (HCV, HBV, PBC, PSC, AIH, and others)
Drug toxicity (including immunosuppressive drugs)
Alcohol and other toxins
De novo infection (including de novo HBV and HCV)
Space-occupying lesion (recurrent cancer)
De novo or recurrent NAFLD

BILIARY DAMAGE

Biliary strictures (anastomotic strictures, hepatic artery thrombosis or stenosis, and others)
Biliary stones/cast syndrome
Recurrent PSC

VASCULAR DISEASE

Hepatic artery thrombosis
Portal or hepatic vein thrombosis

Greft ile ilişkili olmayan hastalıklar

- Hemoliz
- Kemik hastalığı (artmış ALP)
- Diyabet
- Sepsis
- Kardiyovasküler disfonksiyon

- Aynı hastada 1'den fazla neden bir arada bulunabilir.

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Hepatosellüler hasar

- Alanine aminotransferase (ALT)
- Aspartate aminotransferase (AST)

Kolestaz

- Alkalen fosfataz (ALP)
- Gama glutamiltransferaz (GGT)

Karaciğer biyosentetik kapasitesi veya fonksiyonu

- Protrombin zamanı
- Albumin

- KCFT'lerin hiçbirisi hepato-biliyer hastalığa özgü değildir.

Karaciğer hücresi hasarını gösteren testler

- Herhangi bir zamanda ortaya çıkan AST ve ALT de hafif ile orta derecede yükselmeler (<500 IU/L).;
 - Tekrarlayan hastalık (HBV, HCV veya otoimmün hepatit)
 - Rejeksiyon
 - Biliyer obstrüksiyon veya kolanjit
 - Hepatik steatoz
 - Geç HAT
 - CMV hepatit
 - Karaciğer dışı doku hasarı (MI ve Rabdomiyoliz)

- AST/ALT'de daha yüksek yükselmeler (500-10.000+ IU/L) genellikle perioperatif dönemde görülür.

Kolestazi gösteren testler

- ALP
 - Hafif artış (<3 x ULN)
 - Herhangi bir karaciğer hastalığında
 - Daha büyük artışlar (>3xULN)
 - İntrahepatik kolestaz (kronik rejeksiyon veya PBC)
 - Ekstrahepatik kolanjiyopati
 - İzole yükselişler
 - Non hepatik (Kemik hastalığı veya hamilelik)

GGT

- Kolestaz
- Alkole yeniden başlanması

Karaciğer biyosentetik kapasitesini veya fonksiyonunu gösteren testler

- Albumin

- Düşük albümin nedenleri

- Yetersiz beslenme
 - Kronik enfeksiyon
 - Nefrotik sendrom

- Protrombin zamanı (PT)

- Uzamış PT
 - K vitamini eksikliği
 - Kolestatik karaciğer hastalığı, steatore, yetersiz diyet alımı

Serum Bilirubin

- Direkt bilirubin artışı
 - Biliyer anastomoz darlığı
 - Tekrarlayan hepatit C (fibrozan kolestatik hepatit)
 - Tekrarlayan PSC
 - İskemik Kolanjiyopati
 - Kronik rejeksiyon
 - Sepsis
- İndirekt bilirubin artışı
 - Passenger lenfosit sendromunda hemoliz (alloimmün hemoliz)
 - Siklosporine bağlı trombotik mikroanjiyopati

Anormal KCFT'lerin yorumlanması

- Klinik
- Erken dönem
 - Transplantasyondan sonraki ilk hafta tüm hastalar yüksek KCFT'ler gösterebiliyor.

Anormal KCFT'lerin yorumlanması

- Klinik
- Erken dönem
 - Transplantasyondan sonraki ilk hafta tüm hastalar yüksek KCFT'ler gösterebiliyor.
 - Mekanik sebepler (HAT gibi), ACR
 - Primer hepatik non-function, biliyer nedenler,
 - Sepsis ve şok

Anormal KCFT'lerin yorumlanması

- Klinik
- Erken dönem
 - Transplantasyondan sonraki ilk hafta tüm hastalar yüksek KCFT'ler gösterebiliyor.

- Bilinç değişiklikleri, koagülopati, asidoz, KCFT yükseklikleri
- İlk hafta günlük doppler US

Geç dönem

- KCFT yükselmesi anormal bir durum
- 6 ay normal KCFT'lerle takip edilen bir hastada, rutin polk incelemesi sırasında anormal sonuçların bulunması acil incelemeyi gerektirmelidir.

İncelemeler

- Kapsamlı bir anamnez ve muayene, uygun laboratuvar testleri ve karaciğerin Doppler ultrasonunu içermelidir.

Anamnezdeki ipuçları

- Belirtiler
 - Kaşıntı kolestazi düşündürür
 - Kolanjitte karın ağrısı görülür.
- Hastalığın nüksetmesi için yüksek risk grupları
 - HCV, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit
- Transplantasyondan bu yana geçen süre
 - HAT ilk yılda en yaygın olanıdır
 - Hastalık nüksetmesi LT sonrası geç ortaya çıkar

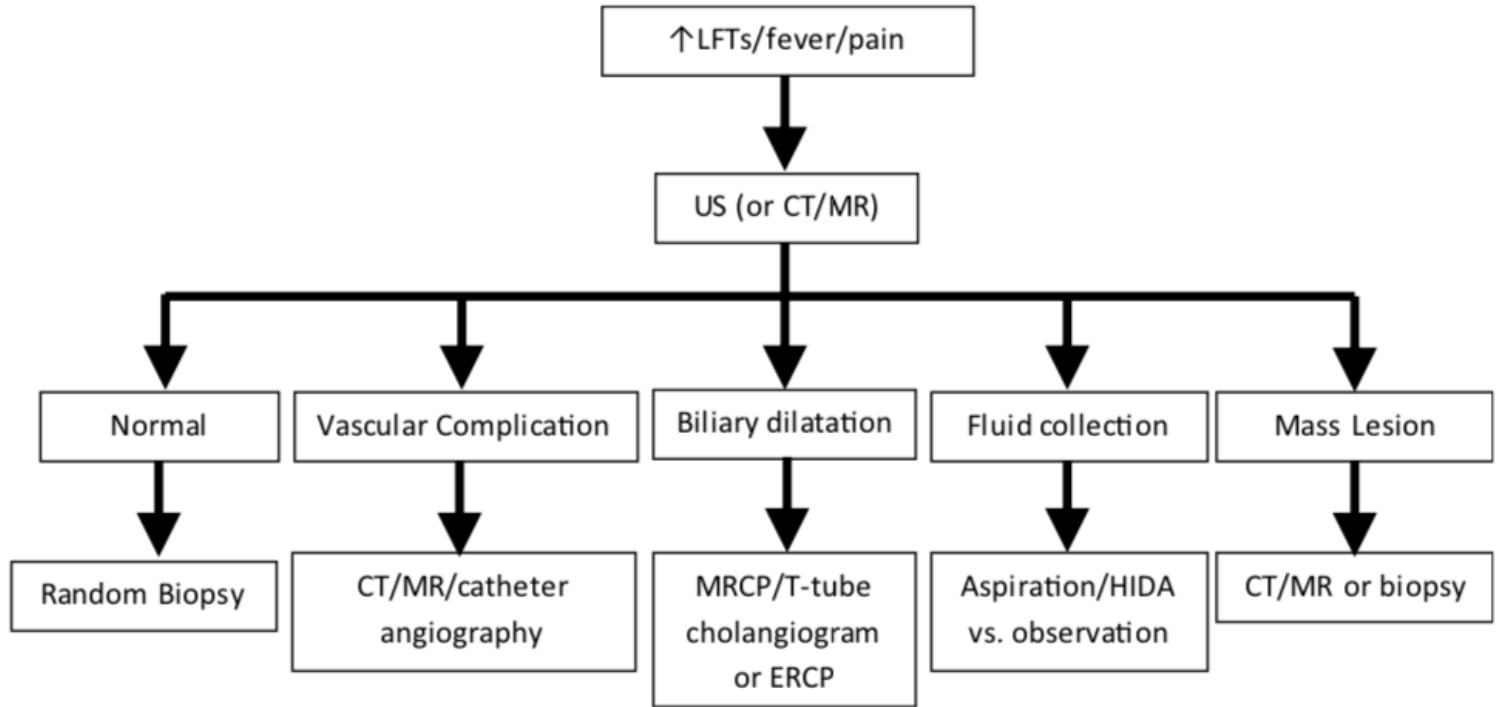
- Greft tipi ve cerrahi teknik
 - Multipl hepatik arteriyel anastomozlar varsa HAT ihtimali yüksek
 - Roux –en-Y hepatikojejunostomi kolanjit için bir risk faktörü olabilir
 - LDLT: Biliyer komplikasyonlar daha sıktır.
 - Kardiyak ölümden sonra Nakil: Daha fazla hepatik iskemi-reperfüzyon ve iskemik kolanjiyopati

- Önceki komplikasyonlar
 - Biliyer komplikasyon öyküsü varsa eksik tedavi veya nüks ?
- Komorbidite
 - Metabolik sendrom *de novo* NAFLD
 - Kardiyovasküler disfonksiyon
 - Sepsis

- CMV
 - Donör-alıcı durumu ve profilaksi alınması
- HBV
 - Donörün durumu ve profilaksi alınması
- İlaç
 - Yüksek doz immünsüpresyon, hepatit C nüks riskinin artmasıyla ilişkili
 - Düşük doz immünsüpresyon; rejeksiyon ile
 - Hepatotoksik ilaçların kullanımı (azatiopürin ve antibiyotikler)

Fizik muayenede ipuçları

- Ateş



greft infarktüsü ve sepsis

- Hipotansiyon ve taşikardi:
 - Şiddetli greft hasarı
 - İskemik hepatit (şok karaciğer)
 - Sepsise bağlı kolestaz

- Sarılık
 - Biliyer komplikasyon
 - Rejeksiyon
 - Hastalığın nüksetmesi
 - Greft disfonksiyonu
 - Hemoliz

- Kardiyovasküler muayene:
 - Artmış JVP, üçüncü kalp sesi, üfürüm ve periferik ödem karaciğer konjesyonuna işaret edebilir.
- Karın muayenesi
 - Kolanjitte sağ üst kadranda hassasiyeti
 - Tekrarlayan hastalık ve damar yetmezliğinde asit.
- Perkütan drenaj kateteri
 - Kolanjit için risk faktörü

- Titreme, davranış değişiklikleri ve Glasgow Koma Skorunda azalma
 - Karaciğer yetmezliğini gösterir
- Lenfadenopati
 - Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalığı (PTLD) düşündürür.

İnceleme yöntemleri

- Birinci basamak muayene yöntemi abdominal ultrasonografi ve Doppler sonografidir.
- Ek testler, klinik tabloya göre

Abdominal Ultrasonografi ve Doppler Sonografi.

- Kolayca yapılabilir.
- US
 - biliyer dilatasyon
 - parankimal anormallikler
 - Fokal karaciğer lezyonları veya apse
 - Steatoz

Normal US, LT alıcılarında biliyer darlık varlığını dışlamaz. Şüphe varsa ileri testler (MRCP ve/veya BT) yapılmalıdır.

Doppler US

- Hepatik arterin, portal ven ve hepatik vein açıklığını doğrulamak için yoğun kullanılmalıdır

Operatör bağımlı

- İşlem deneyimli bir radyolog tarafından yapılmalıdır.
- HAT'ın güçlü bir klinik şüphesi varsa, daha ileri görüntüleme uygun olabilir.

Diğer görüntüleme

- Bilgisayarlı Tomografi (BT) fokal karaciğer lezyonlarının araştırılmasında yararlı olabilir.
- HAT ve komplikasyonlarının (enfarktüs ve apse) tanısı için BT anjiyografi
- MR ve MR anjiyografi
 - Ek bilgi verebilir (örneğin HCC)
 - Radyasyon olmaması avantaj
- MRCP
 - Koledokolitiazis ve AS tespiti için çok değerli
 - İskemik kolanjiyopati ve tekrarlayan PSC'nin intrahepatik değişikliklerini değerlendirmek için değerli

İnvaziv görüntüleme teknikleri

- Hepatik arteriyografi
 - Hepatik venografi
 - PTK
 - ERCP
- Bu popülasyonda radyasyona maruz kalma ve kontrast maddelere nefrotoksisiteye dikkat

Karaciğer Biyopsisi

- Endikasyonları
 - Normal US ve Doppler'i takiben anormal KCFT
 - HCV tedavisi sırasında prognostik değerlendirme
 - Fokal lezyon varlığında
 - Yıllık protokol biyopsiler
 - **Anormal karaciğer testlerinin nedeni olarak parankimal sebepler şüphelenildiğinde**

PREDOMİNANT
HEPATOSELLÜLER
PATTERN

Hasta

Asemptomatik veya minör
semptomlar

Ischaemic hepatitis,
HAT

CNI düzeyi yüksek

CNI düzeyi düşük/normal

US/Doppler ve
Klinik tablo rehberliğinde
ileri arařtırmalar

HCV nüksü,
CMV hepatiti

Rejeksiyon, HCV nüksü,
CMV hepatiti, hepatik
steatoz, ilaçlar

US/Doppler HCV
PCR, CMV PCR,
Karaciğer biyopsisi

US/Doppler HCV
PCR, CMV PCR,
Kc biyopsi ? Daha fazla
arařtırma

PREDOMİNANT KOLESTATİK
PATTERN

HASTA

Asemptomatik veya hafif
semptomlar

Kolanjit (biliyer anastomoz darlığı,
iskemik kolanjiyopati), sepsise bağlı
kolestaz, karaciğer konjesyonu,
tümör

biliyer anastomoz darlığı (+/-
kolanjit), iskemik kolanjiyopati ((+/-
kolanjit), tekrarlayan hastalık,
fibrozif kolestatik hepatit,
rejeksiyon, ilaçlar

US/Doppler Kliniğe
göre ileri testler (MRCP ve/veya CT)

US/Doppler HCV RNA
MRCP ve/veya CT, Karaciğer biyopsi

Tedavi

- Anormal KCFT'lerin transplantasyonla ilgili nedenlerinin tedavisi altta yatan nedene dayanır.
- Örneğin:
 - Biliyer komplikasyon:
 - Duct-to duct anastomoz varsa ilk seçenek ERCP
- Anormal LFT'nin nakil dışı spesifik nedenlerinin tedavisi, nakil dışı hastalarda olduğu gibidir.

Özetle

- Greftle ilgili ve greftle ilgili olmayan birçok neden KCFT anormalliklerine yol açabilir.
- Önce mekanik sebepler araştırılmalı (Doppler US, CT/MR)
- Nakil sonrası geç dönemde LFT anormalliği ile karşılaşırsak, nedenini derhal araştırmalıyız.
- Anormal KCFT'lerin transplantasyonla ilgili nedenlerinin tedavisi altta yatan nedene dayanır.