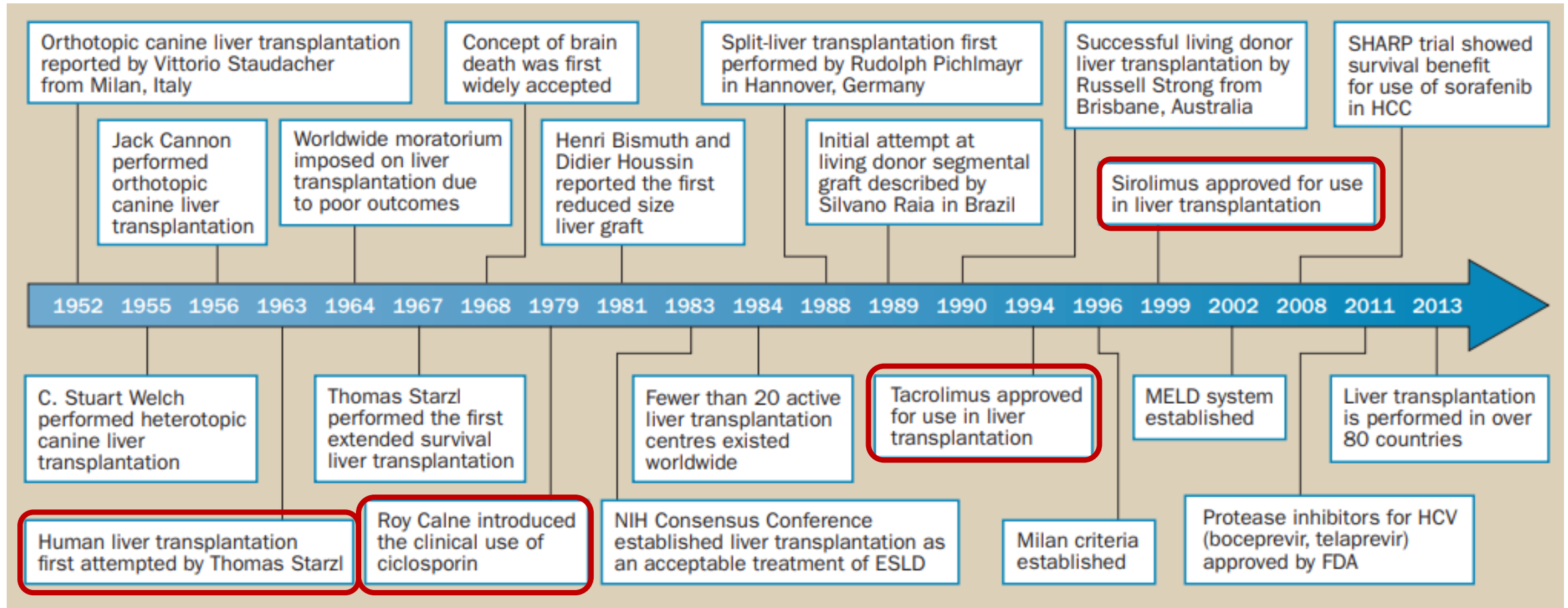


Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Doç. Dr. Aslı Çifçibaşı Örmeci
İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji B.D.

Karaciğer Naklinde Önemli Tarihler



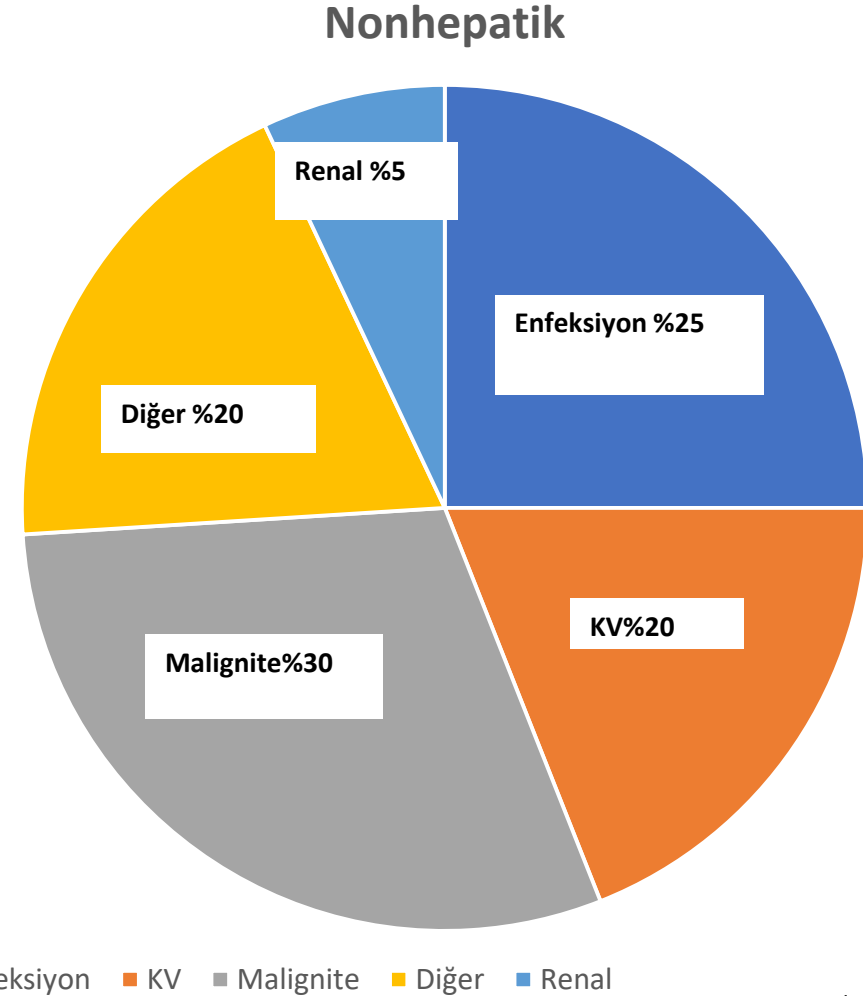
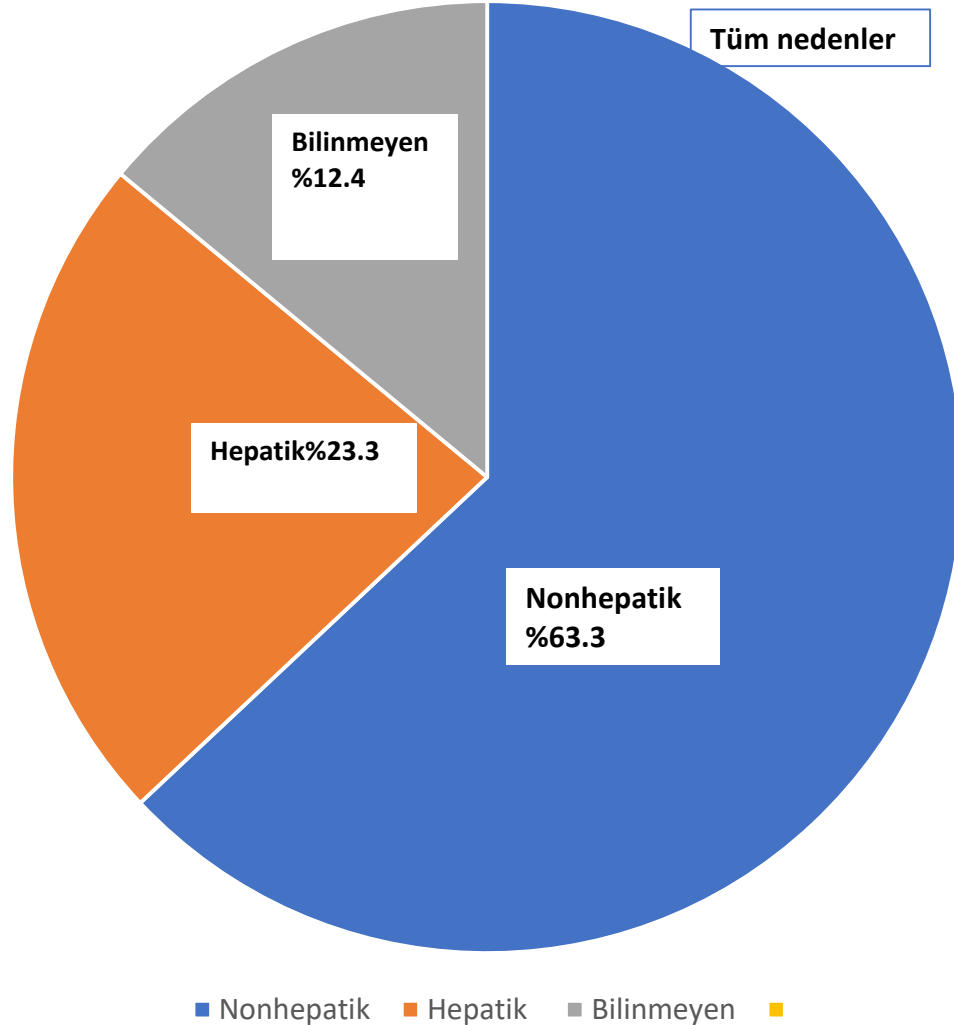
■ **Greft sağkalım** oranları ortotopik karaciğer nakli sonrası

- 1 yıllık %89.6
- 3 yıllık %80.8
- 5 yıllık %72.8

■ **Hasta sağkalım** oranları sırasıyla

- 1 yıllık %91.8
- 3 yıllık %83.8
- 5 yıllık %76,1

Karaciğer Naklinde mortalite nedenleri



Karaciğer Naklinde Cinsiyet, Mortalite ve Morbidite

- 2000-2016 tx 11.914 (%74.5) erkek ve 4.069 (%25.5) kadın 15.998 hasta
- **Kısa süreli sağkalım erkeklerde yüksek**, uzun süreli sağkalım kadınlarda yüksek
- Nakil sonrası 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım erkeklerde %87.43, %73.83 ve %61.23 ve kadınlarda %86.28, %74.19 ve %65.10 idi ($p = 0.05$).
- Ölüm nedenleri, malign olmayan HCV+ nüksü (hastaların %6,3'üne karşı %3,9'u; $p < 0,001$) kadınlarda daha sık
- Malignite nüksü nedeniyle ölüm (hastaların %3,9'una karşı %2,2'si; $p = 0,003$)
- De novo malignitenin (hastaların %4,8'ine karşı %2,5'i; $p < 0,001$) erkek alıcılarda daha sıklı.
- Kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği ve cerrahi komplikasyonlar her ikisinde de benzerdi.
- **Özetle, erkek hastalar kadınlardan daha düşük kısa vadeli mortaliteye sahiptir, ancak uzun vadeli ve genel mortalite daha yüksektir.**

Karaciğer nakli sonrası komplikasyonların görüldüğü zaman dilimleri

	0-2 hafta	2-4 hafta	1-6 ay	6-12 ay	>12 ay
Hepatik arter trombozu					
Portal ven trombozu					
Hepatik arter stenozu					
Anastomoz dışı biliyer striktür					
Anastomozda biliyer striktür					
Post transplant lenfoproliferatif bozukluk					
Portal ven stenozu					
Rekürrent HSK					
Hepatik ven stenozu					

-  Komplikasyonun daha sık görüldüğü periyot
-  Komplikasyonun daha az sıklıkta görüldüğü periyot
-  Komplikasyonların görülmesinin beklenmediği periyot

Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar	Biliyer tract obstruksiyonu	Vasküler	Rejeksiyon	Lenfoproliferatif hastalık	Altta yatan hastalığın rekürrensi	Ekstrahepatik Cerrahi komplikasyonlar	Ekstrahepatik maligniteler	Metabolik komplikasyonlar
---------------	-----------------------------	----------	------------	----------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

- Herni
- Barsak obstruksiyonu



Karaciğer Nakli sonrası uzun dönem sonuçlar

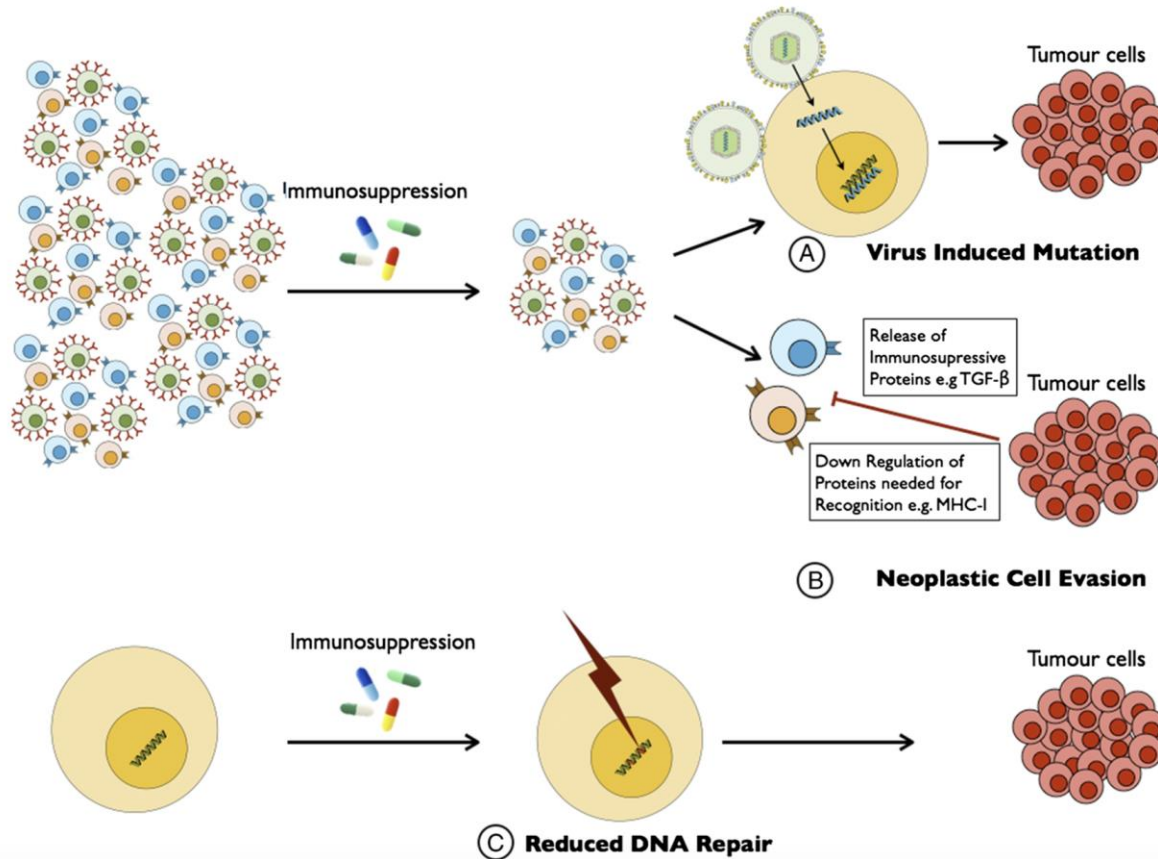
	1 year	10 years
Patient survival in the Nordic countries 2000–2009	87%	66%
Graft survival in the Nordic countries 2000–2009	83%	61%
Health-related quality of life	Comparable with the matched general population	
Employment rates	26–57% (> 70% among patients aged < 40)	
Major long-term nonhepatic complications	Incidence	Risk relative to matched nontransplant controls
Chronic kidney disease *	16–28% / 10 yrs	
Cardiovascular events	24% / 10 yrs	3x
Cardiovascular risk factors (prevalence ≥ 5 yrs posttransplant)		
Hypertension	36–77%	2.7–3.1x
Diabetes	13–22%	1.9–6.0x
Dyslipidemia	27–66%	0.7–0.9x
Overweight/obesity	22–55%	0.8–1.2x
Malignancies	13–26% / 10 yrs	2.1–4.3x
Lymphoma		8–29x
Nonmelanoma skin cancer		3–70x
Colorectal cancer		2–3x
Pulmonary cancer		2–3x
Oropharyngeal cancer		
Kaposi sarcoma		
Breast cancer		
Prostate cancer		n.s.
Other relevant complications: osteoporosis, neurologic symptoms, cataract, peptic ulcer disease, poor compliance		

Maligniteler %13-26/10 yıl, nonmelanom cilt kanseri :3-70 kat

* GFR < 30 mL/min

n.s., non-significant. References are given in the text.

Karaciğer Tx u sonrası Malignite Riski



İmmünosupresyona bağlı olarak artan kanser gelişimi riskinin potansiyel mekanizmaları

- A) Uzun süreli immün yetmezlik onkoviral kaynaklı malignite riskini artırabilir
- B) İmmünosupresif ilaçların spesifik olmayan etki modu nedeniyle neoplastik hücrelerin immüno-gözetiminin azalması.
- C) İmmünosupresif ilaçların bazılarının, DNA onarımını, anjiyogenezi azaltarak ve hücre invazivliğini artırarak pro-onkojenik özelliklere sahiptir.

Karaciğer Tx u sonrası Malignite Riski

	American Society of Transplantation	AASLD	ILTS
Cilt	<i>Yıllık tarama</i>	<i>Yıllık tarama</i>	<i>Yıllık tarama</i>
Prostat	PSA yıllık		PSA, Genel popülasyon
Kolon		PSK-İBH yıllık kolonoskopi	Genel popülasyon:IBD yıllık PSK 3-5 yıl NASH-HCC-5 yıl
Akciğer			Sigara, yıllık düşük doz BT
Baş, boyun			Sigara ENT, orofaringeal HPV
Jinekolojik,Meme			Pelvik muayene, PAP Genel popülasyon gibi..

Karaciğer Tx u sonrası Cilt Lezyonu

- 63 yaş kadın
- 1999 yılında HBsAg (+) (Tedavi alması gerektiğini bilmiyormuş)
- 2010 : HBV'e bağlı asitle dekompanse karaciğer sirozu
- 2010-2014: Vericisi yok, nakil listesinde izlem...
- 2014 yılında canlıdan karaciğer tx.u yapılmış.

- **Özgeçmiş** : HBV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle karaciğer transplantasyonu.
- **Soy Geçmiş** : 2 erkek kardeşinde HBV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle exitus, 1 erkek kardeşinde kronik HBV enfeksiyonu, 1 erkek kardeşinde prostat ca.
- **Alışkanlıkları** : Sigara: 10-15 paket-yıl. Alkol: Sosyal içici.

Karaciğer Tx u sonrası Cilt Lezyonu

- Hastanın kullandığı immünsüpresifler :

- Takrolimus + Cellcept

- Takiplerinde rejeksiyon yaşanmadı

- 2016 yılında her iki alt ekstremitede döküntüler gelişmesi üzerine başvurdu.

Karaciğer Tx (2.yıl) sonrası Cilt Lezyonu

- Her iki alt ekstremitede Şubat 2016'da mor-kahverenkli makülopapüler lezyonlar saptanmış.



Punch Biyopsi

Kaposi sarkomu, makül/plak lezyon

İmmünesupresif tedavi modifikasyonu (EVEROLİMUS)

Karaciğer Tx u sonrası Cilt Lezyonları ve Cilt Maligniteler

Squamo ve bazal hücreli karsinomlar	skuamöz hücreli karsinom bazal hücreliden siktir. İmmüsupresyonun süresi uzadıkça risk artar. 15 yıl sonra, özellikle güneş ışığına maruz kalan bölgelerde, karaciğer nakli alıcılarının >%50 o.ç. Güneşten koruyucuların düzenli kullanımı, skuamöz hücreli karsinom ve daha az derecede bazal hücreli karsinom gelişimini önleyebilir.
Kutanöz lenfoma	tx sonrası derinin primer lenfomaları nadirdir. yüzde nekrotik veya ülseratif olan nodüller ve tümörler olarak görünürler. Tx.dan >3 yıl o.ç EBV ve/veya immüsupresyonun ile ilişkili T-hücreli lenfoma/Sézary sendromu karaciğer transplantasyonundan sonra nadirdir
Melanom	KC tx.dan sonra risk 2,5 ila 4 kat daha sık Nakil öncesi melanom varlığı post tx melanom için bir risk faktörüdür.
Kaposi sarkomu	400 ila 500 kat artar. transplantasyondan sonraki ilk altı ayda. Geç vakalar da (+). (nakilden sonra 10 yıldan fazla). Herpes virüsü 8 ile enfeksiyonun ve immüsupresyon Lezyonlar vakaların yüzde 50'sinde deri ile sınırlıdır. Lenfödemini eşlik ettiği morumsu plaklar veya nodüller olarak görünürler. En sık alt ekstremitelerde görülmekle birlikte herhangi bir yerde de ortaya çıkabilirler.
Merkel hücreli tümör	Merkel hücreli polyoma virüsü ile ilişkilendirilen bu tümörlerin insidansı karaciğer naklinden sonra artmaktadır. genellikle sert ve inflamatuvar bir nodül şeklindedir. Bu tümörler lokal difüzyon, metastaz ve eksizyon sonrası hızlı nüks ile agresif olabilir.

Karaciğer Tx u sonrası Cilt Lezyonları ve Cilt Maligniteler

İlaç	Mekanizması	Melanom dışı deri kanseri riski	Dermatolojik yan etkisi
Sistemik glukokortikoidler	Antijen sunumunun inhibisyonu, lefosit toksititesini indükler, sitokin üretimini değiştirir	+	Akne, stria, ciltte fragilité, ekimoz
AZA	Pürin sentezini inhibisyonu	++++	Ürtiker, makülopapüler ve vaskülitik döküntüler, aşırı duyarlılık reaksiyonu
Mikofenolat mofetil	Guanin nükleotid sentaz inhibisyonu	+++	Nonspesifik raş
Siklosporin	Kalsinorin inhibitörü T hücre aktivasyonunu ve İL-2 üretimini azaltır	++++	Hirsutizm, sebase hiperplazi, dişeti hiperplazisi
Takrolimus	Kalsinorin inhibitörü	+++	Alopesi
Sirolimus	mTOR inhibitörü IL-2 sinyal iletimini iptal eder	+	Bozulmuş yara iyileşmesi, akne/folikülit, ödem
Everolimus	mTOR inhibitörü IL-2 sinyal iletimini iptal eder	+	Ağız ülserleri, stomatit
Belatacept	Selektif T hücresi kostimülasyon blokajı	+++	Alopesi, bozulmuş yara iyileşmesi, ödem

Karaciğer Tx u sonrası Malignite

- MP 39 yaşında kadın hasta
- 1998 yılında otoimmün hepatit tanısı
- →DKS
- 2015 yılında kadavradan karaciğer tx.u oldu.

- Hasta tx sonrası kullandığı immünsüpresifler :
➤ ***Takrolimus ve MMF***
- 2018 yılına kadar şikayetsiz

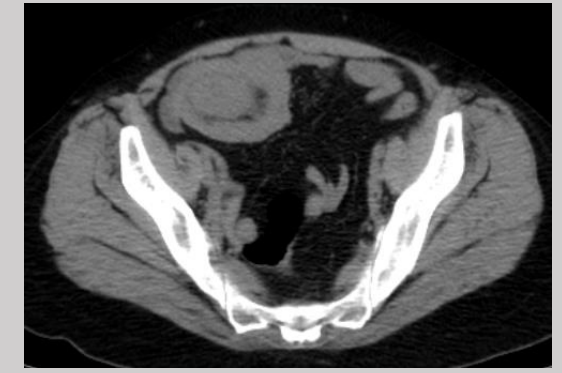
Karaciğer Tx u sonrası Malignite

- 2018 yılında karın ağrısı nedeni ile acil başvuru → ileus tanısı ile interne
- Hastanın sorgulamasında üç aydır ara ara olan karın ağrısı ve ishal şikayetleri olduğu öğreniliyor.



Karaciğer Tx u (3.yıl) sonrası Malignite

- **Batın BT (23.09.2018)**
- Distal jejunumda intussusepsiyon
- Distal ileal anslar kollabe
- sağ alt kadranda 6.5 cm'lik segmentte invajinasyon ,bu seviyeden itibaren proksimalde yer yer hava sivi seviyelenmesi , en belirgin yerinde 48.5 mm ulaşan ince barsak distalinde kalibrasyon artışı mevcuttur (ileus?).



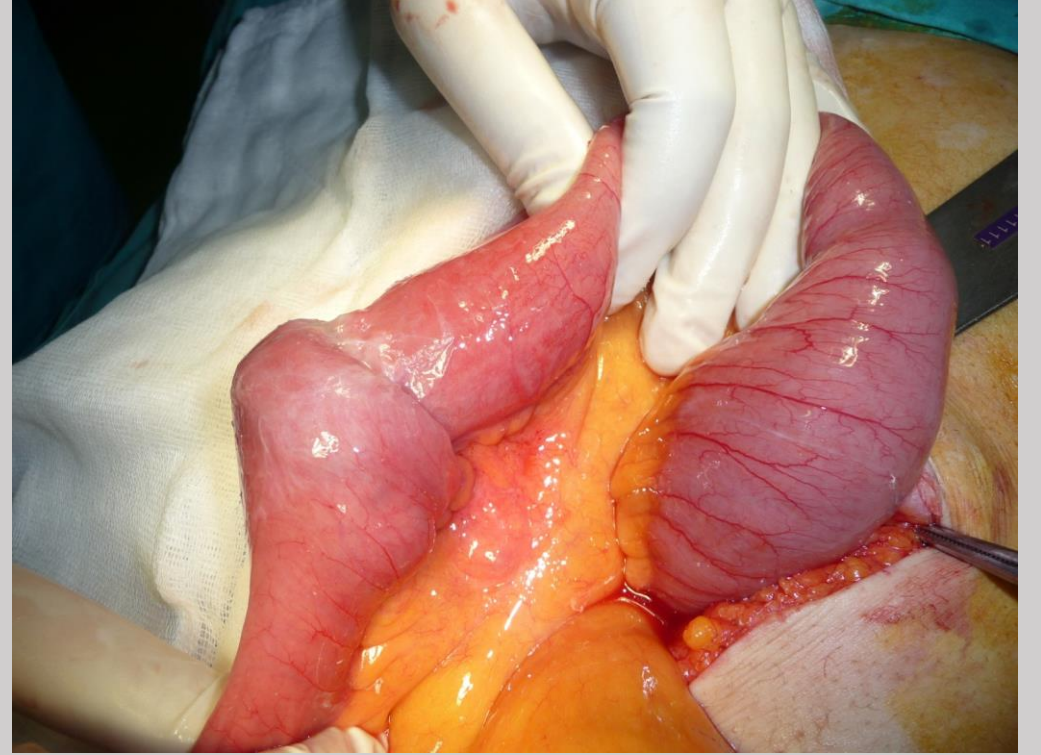
Karaciğer Tx u sonrası Malignite

- **PET BT (28.09.2018)**
- Pelvik bölgede instestinal ansta diffüz duvar kalınlaşması ve artmış FDG (**SUDmax: 16.07**) ve **invajinasyon düşündüren görünüm...**
- Tanımlanan lezyon proksimalindeki barsak segmentleri distandü görünümde ve hava sıvı seviyelenmesi izlenmiştir.
- patalojik düzeyde FDG tutulumu gösteren lenf nodu YOK

Karaciğer Tx u sonrası Malignite

- 29.09.2018

- Kısmi jejunum rezeksiyonu ve yan-yana anastomoz



Karaciğer Tx u sonrası Lenfoma

- Patoloji :

- İNCE BARSAK, KISMİ REZEKSİYON:

- ***DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (GERMİNAL MERKEZ HÜCRE FENOTİPLİ VARYANT). LENF GANGLİYONU, 4 ADET: REAKTİF DEĞİŞİKLİKLER.***

- ***EBER (+)***

- Tedavi :

- Everolimus ve MMF ile tedaviye devam edildi

- Takip :

- 2019 yılında kontrol PET CT'de tutulum izlenmedi

Karaciğer Nakli sonrası uzun dönem sonuçlar

	1 year	10 years
Patient survival in the Nordic countries 2000–2009	87%	66%
Graft survival in the Nordic countries 2000–2009	83%	61%
Health-related quality of life	Comparable with the matched general population	
Employment rates	26–57% (> 70% among patients aged < 40)	
Major long-term nonhepatic complications	Incidence	Risk relative to matched nontransplant controls
Chronic kidney disease *	16–28% / 10 yrs	
Cardiovascular events	24% / 10 yrs	3x
Cardiovascular risk factors (prevalence ≥ 5 yrs posttransplant)		
Hypertension	36–77%	2.7–3.1x
Diabetes	13–22%	1.9–6.0x
Dyslipidemia	27–66%	0.7–0.9x
Overweight/obesity	22–55%	0.8–1.2x
Malignancies	13–26% / 10 yrs	2.1–4.3x
Lymphoma		8–29x
Nonmelanoma skin cancer		3–70x
Colorectal cancer		2–3x
Pulmonary cancer		2–3x
Oropharyngeal cancer		
Kaposi sarcoma		
Breast cancer		
Prostate cancer		n.s.
Other relevant complications: osteoporosis, neurologic symptoms, cataract, peptic ulcer disease, poor compliance		

Maligniteler %13-26/10 yıl, Lenfoma 8-29 kat

* GFR < 30 mL/min

n.s., non-significant. References are given in the text.

Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD)

- En sık hematolojik stem cell tx, Solid organ tx nadir ciddi ...
- PTLD yetişkinlerin %1 - 2.8'inde ve çocukların %15'inde
- İmmünosupresyon ve Epstein-Barr virüsü (EBV),yaş, genetik
 - EBV vakaların %90'ına kadar ilişkilidir.
- PTLD mortalitesi %50
 - tedavi ve kemoterapi ile iyileşme oranında artış
- Erken teşhis önemli

2016 WHO Posttransplant lenfoproliferatif Hastalık sınıflama

	Klonalite	EBV
Erken lezyon (plazmasitik hiperplazi, Enfeksiyöz mononükleoz, Florid foliküler hiperplazi)	Poliklonal	EBV (+)
Polimorfik PTLD	Monoklonal	EBV (+)
Monomorfik PTLD B cell lenfoma T cell lenfoma	Monoklonal Monoklonal	Sıklıkla EBV pozitif Nadir EBV pozitif
Klasik Hodgkin lenfoma-PTLD benzeri	Monoklonal	Sıklıkla EBV pozitif

PTLD -Klinikopatolojik Bulgular n:851 vaka
n:10(%1.2) 36 ay (1.2-144 ay)-extranodal

Case	Sex/ Age	Primary liver disease	Year of diagnosis	Immunosuppression Pre-PTLD	ACR*	Recurrence VHC	Duration* (month)	PTLD site	Histological classification	EBV donor	EBV receptor	Clinical outcome	Rituximab	mTOR (sirolimus)
1	M/48	Alcoholic cirrhosis	1994	Cyclosporine	Yes	No	1,22	Hepatic graft	Polymorphic	-	+	Died	No	No
2	M/49	HCV cirrhosis	1998	FK506	Yes	No	1,30	Hepatic graft	Monomorphic, B cell	-	-	Died	No	No
3	M/58	Alcoholic cirrhosis	2011	FK 506 + MMF	No	No	144	Stomach + ocular nerve	Monomorphic, B cell	+	+	Stabilization	Yes	Yes
4	F/46	Alcoholic and HCV cirrhosis	2001	FK506	No	Yes	17	Retroperitoneum	Monomorphic, B cell	-	-	Died	Yes	No
5	M/44	HBV cirrhosis	2001	Cyclosporine	No	No	16	Cutaneous	Polymorphic	+	+	Stabilization	No	No
6	M/20	Primary biliary cirrhosis	2008	FK506 + MMF	Yes	No	105,21	Intestinal	Early lesions	+	+	Complete remission	No	No
7	F/67	Primary biliary cirrhosis	2006	FK506 + MMF	No	No	47	Mediastinum	Hodking lymphoma	+	+	Complete remission	No	No
8	M/64	Alcoholic cirrhosis	2009	FK506	No	No	7	Intestinal	Monomorphic, B cell	+	-	Died, complete remission	Yes	Yes
9	M/58	Alcoholic cirrhosis	2009	FK506 + MMF	No	No	7	Stomach + intestinal	Monomorphic, B cell	+	-	Complete remission	Yes	Yes
10	M/47	Alcoholic and HCV cirrhosis	1996	Cyclosporine	Yes	Yes	9,27	Retroperitoneum	Monomorphic, B cell	-	-	Died	No	No

ACR* acute cellular rejection. Duration*: Duration from liver transplantation to first diagnosis of PTLD.

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Karaciğer Tx'lu 348 hasta

- Postransplant malignite gelişen 24 hastanın
 - 6'sında hematolojik ve lenfoproliferatif hastalık izlendi,
 - 9'inde cilt maligniteleri
 - 3 SCC,
 - 1 mukozis fungoides,
 - 1 Kaposi
 - 4 BCC,
 - 4'ünde metastatik HCC,
 - 1 kişide bronşial akciğer tm,
 - 1 kişide papiller tiroid ca,
 - 1 kişide papiller üretelyal karsinom,
 - 1 kişide menenjiom,
 - 1 kişide hastada mide kanseri görüldü.

Posttransplant malignite görülme oranı %6.8 ve en sık görülen malignite deri kanserleri olarak saptanmıştır.

Karaciğer Tx u sonrası Malignite Riski

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Karaciğer Tx'lu 348 hasta

- 15'i erkek 9'i kadın 24 hastada (%6.8) malignite
 - 15'ü canlı, 9'u kadaverik nakilli ($p=0.075$).
- 8 hastada nakil öncesi HCC (+), nakil öncesi HCC olan hastalarda olmayanlara göre posttrasplant malignite görülme riski daha yüksekti ($p=0.028$).
- ***Tx sonrası malignite görülme riski yaşla artarken ($p=0.038$), karaciğer transplantasyon süresi ile posttransplant malignite riski arasında ilişki bulunamamıştır.***
- Kullanılan immünsüpresifler, rejeksiyon öyküsü olması postransplant malignite riski açısından istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar	Biliyer tract obstruksiyonu	Vasküler	Rejeksiyon	Lenfoproliferatif hastalık	Altta yatan hastalığın rekürrensi	Ekstrahepatik Cerrahi komplikasyonlar	Ekstrahepatik maligniteler	Metabolik komplikasyonlar
---------------	-----------------------------	----------	------------	----------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

Viral
Bakteriyel
Fungal
Parazitik



Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar

VAKA

Vaka :

- M.Ç.
- 67 yaş, erkek
- **13 yıl önce kriptojenik karaciğer sirozu nedeni ile karaciğer transplantasyonu**
- Son bir aydır iştahsızlık, halsizlik ,10 kg kadar kilo kaybı ,son bir haftadır geceleri 38 dereceye ateş

Fizik Muayenesi :

- Genel durumu orta, bilinci açık koopere.

- **Kardiyovasküler Sistem Muayenesi**

TA:130/80 mm Hg

NDS:98/dk-ritmik

S1-S2 normal,S3 S4 duyulmadı

Tüm odaklarda 2/6 sistolik üfürümü mevcut

Boyun venöz dolgunluğu yok

Periferik nabızlar palpabl

- **Solunum Sistemi Muayenesi**

Dakika solunum sayısı:14

Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor

Bilateral ronküsü var.

- **Gastrointestinal Sistem Muayenesi**

Batın ön yüzde operasyon skarı

Barsak sesleri normoaktif

Epigastrik hassasiyet mevcut

Defans , rebound yok

Asit,kollateral yok

Hepatomegali yok

Traube alanı kapalı

- **Kilo : 69 kg**
- **Boy : 178 cm**
- **BMI : 21.8 kg/m²**

Öz geçmişi :

- 18.05.2007 tarihinde kriptojenik karaciğer sirozu nedeni ile kadaverik nakil
- ***KBY (ilaç ilişkili)***
- HT

Kullandığı İlaçlar:

- Cellcept
- TAF
- Trandolapril
- Doksazosin
- Certican

Laboratuar :

Hemogram

Tetkik Adı	Sonuç
WBC	↓2.52
RBC	↓3.03
HGB	↓7.77
HCT	↓23.49
MCV	↓77.6
MCH	↓25.66
MCHC	33.07
RDW	↑15.61
PLT	211.1
MPV	8
PCT	0.17
PDW	16.61
NEUT#	↓1.74
LYMPH#	↓0.48
EO#	0.04
BASO#	0.01
MONO#	0.25
NEUT%	69.12
MONO%	9.9
EO%	1.48
BASO%	0.38
LYMPH%	↓19.12

Biyokimya

Glikoz (mg/dL)	121
Üre (mg/dL)	75
Kreat (mg/dL)	2.1
Ürik asit (mg/dL)	8
CKD-EPI	31
Na/K/P/Ca (mmol/L)	133/4.4/3.8/9.1
AST/ALT (U/L)	15/19
ALP/GGT (U/L)	247/315
LDH (U/L)	222
T.Bil/D.Bil (mg/dL)	0.27/0.17
T.Prot (g/dL)	6.07
Albümin (g/dL)	3.23
CRP (mg/L)	74
Sedim (h)	115
İNR (sn.)	1.23
Fe (µg/dL)-TDBK (µg/dL)-Ferritin (ng/ml)	36/368/650



Laboratuar :

Hemogram

Tetkik Adı	Sonuç
WBC	↓2.52
RBC	↓3.03
HGB	↓7.77
HCT	↓23.49
MCV	↓77.6
MCH	↓25.66
MCHC	33.07
RDW	↑15.61
PLT	211.1
MPV	8
PCT	0.17
PDW	16.61
NEUT#	↓1.74
LYMPH#	↓0.48
EO#	0.04
BASO#	0.01
MONO#	0.25
NEUT%	69.12
MONO%	9.9
EO%	1.48
BASO%	0.38
LYMPH%	↓19.12

Biyokimya

Glikoz (mg/dL)	121
Üre (mg/dL)	75
Kreat (mg/dL)	2.1
Ürik asit (mg/dL)	8
CKD-EPI	31
Na/K/P/Ca (mmol/L)	133/4.4/3.8/9.1
AST/ALT (U/L)	15/19
ALP/GGT (U/L)	247/315
LDH (U/L)	222
T.Bil/D.Bil (mg/dL)	0.27/0.17
T.Prot (g/dL)	6.07
Albümin (g/dL)	3.23
CRP (mg/L)	74
Sedim (h)	115
İNR (sn.)	1.23
Fe (µg/dL)-TDBK (µg/dL)-Ferritin (ng/ml)	36/368/650



Laboratuar :



- HbsAg (-)
- Anti Hbs (-)
- Anti HbcIgG (+)
- Anti HAV IgG (+)
- Anti HCV (-)
- Anti HIV (-)

- HBV DNA (-)

Klinik Seyir :

- Akut fazları yüksek ve ateş yüksekliği 38°C
 - kan kültürü, idrar kültürü, viral solunum patterni
 - Periferik yayması ile Hematoloji BD'ı ile konsülte (Lökopeni, anemisi)
 - İdrar ve balgamda Tbc kültür (-)
 - Viral solunum paneli negatif saptandı.
- Everolimus ve Cellcept kesildi.
- Hastaya ampirik olarak Seftriakson

üreme
olmadı

Klinik Seyir :

- İmmünsüpresif tedavi altındaki hastanın ateş yüksekliği olması nedeni ile EKO'su yapıldı.

➤ EKO :

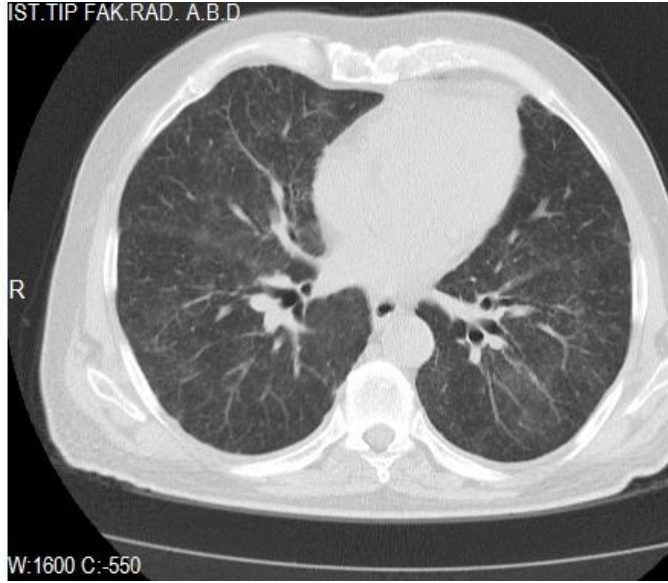
- MİTRAL KAPAK PROLAPSUSU
- SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ
- NORMAL SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONU
- SOL VENTRİKÜL RELAKSASYONUNDA AZALMA

Klinik Seyir :



Klinik Seyir :

- **HRCT** : Hiler ve perihiler bölgelerde segmenter düzeylerde peribronşial duvar kalınlık artışları izlendi. Her iki akciğerde yaygın buz dansitesinde alanlar. Alt zonlarda düzensiz retiküler dansite değişiklikleri izlendi.



DLCO : Diffüzyon
kısıtlılığı mevcut



Bronkoscopi

Klinik Seyir :

- **BRONKOSKOPİ :**
- **BAL örneğinden :**
 - Sitoloji
 - Tbc kültürü
 - CMV DNA
 - Anaerob kültür
 - Aerob kültür

Klinik Seyir (Post Tx 13.yıl):

- BRONKOSKOPI :
- BAL sonucu : **PCP-PCR : 1114 kopya**
- *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP)
= *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP)

Klinik Seyir :

- **Tedavisi :** Bactrim 4x3 (İV)21GÜN
- tedavisine Deltacortil 7.5 mg ve Cellcept eklendi.

Laboratuvar :



- Tedavi tamamlandıktan sonraki kontrolünde hastanın laboratuvar bulguları :

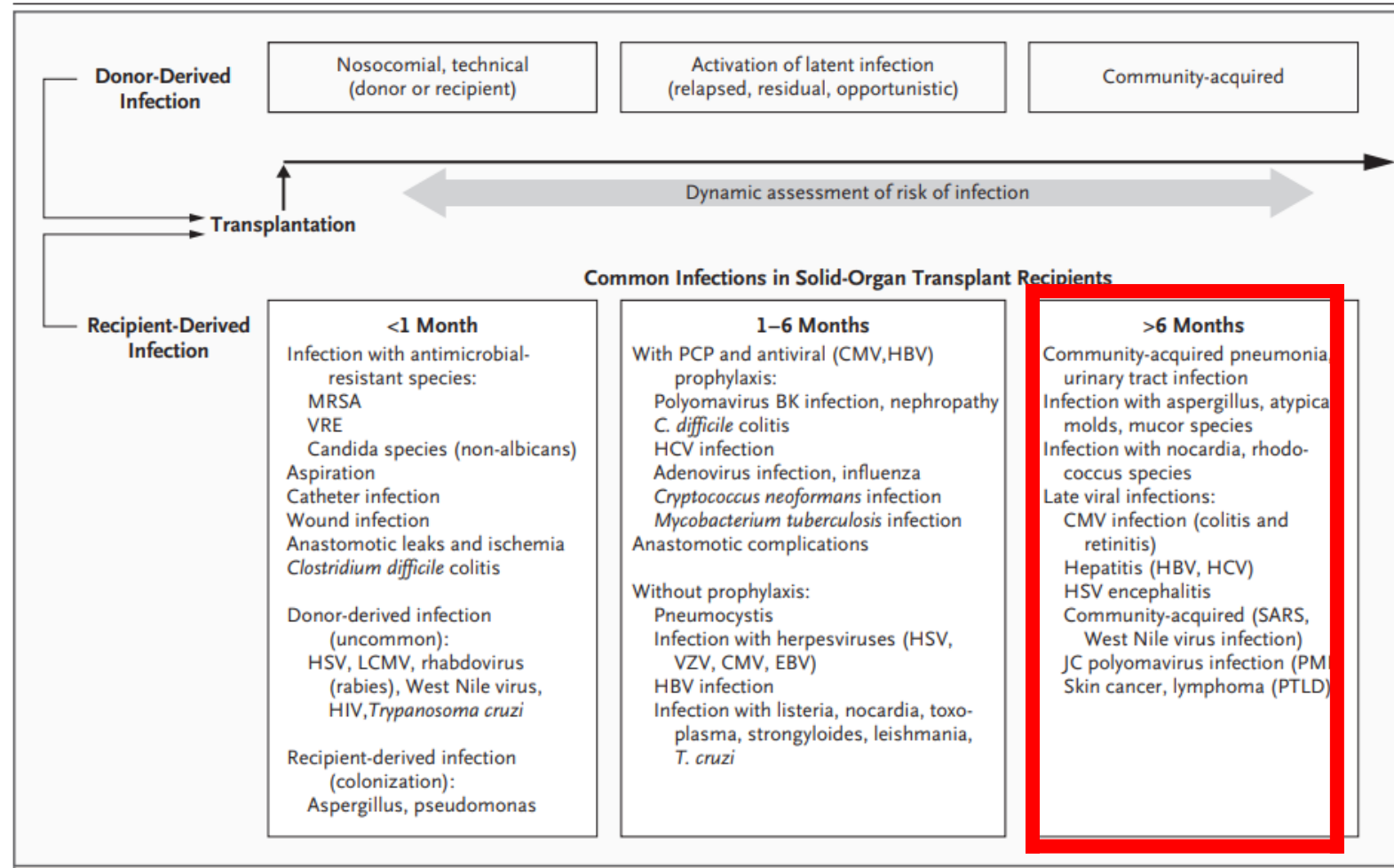
Glikoz (mg/dL)	98
Üre (mg/dL)	50
Kreat (mg/dL)	<u>1.41</u>
Ürik asit (mg/dL)	4.8
CKD-EPI	52
AST/ALT (U/L)	14/14
ALP/GGT (U/L)	<u>61/37</u>
LDH (U/L)	187
T.Prot (g/dL)	7.4
Albümin (g/dL)	4.7
CRP (mg/L)	<u>1.87</u>

- Hastanın son tedavisi :
- TAF
- Certican
- Cellcept
- Deltacortil
- Trandolapril
- PPI şeklinde düzenlendi.

Parametre Adı	Sonuc	Birim
WBC	4.64	10 ⁹ /µl
RBC	3.69	10 ⁶ /µL
HGB	11.82	g/dL
HCT	34.95	%
MCV	94.79	fL
MCH	32.06	pg
MCHC	33.82	g/dL
RDW	12.67	%
PLT	157.8	10 ⁹ /µl
MPV	8.36	fL
PCT	0.13	
PDW	18.16	fL
NEUT#	2.87	10 ⁹ /µl
LYMPH#	1.28	10 ⁹ /µl
EO#	0.02	10 ⁹ /µl
BASO#	0.01	10 ⁹ /µl
MONO#	0.46	mg/dL
NEUT%	61.95	%
MONO%	9.87	
EO%	0.35	%
BASO%	0.26	%
LYMPH%	27.57	

Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar



Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar

- Geç dönemde enfeksiyon riski azalmakta
 - Allogreft disfonksiyonu →, toplum kökenli pnömoni ve grip gibi tipik toplum kökenli enfeksiyonlarda artış
- Aspergilloz, kriptokokoz ve PJP gibi fırsatçı enfeksiyonlar daha az yaygındır.
- Allogreft reddi y, enfeksiyon riskleri, tx öncesi döneme döner;
- CMV'e yönelik antiviral profilaksi;
 - CMV hastalığı insidansını azalttı
 - Karaciğer transplantasyonundan sonra biyopsi ile kanıtlanmış daha düşük bir rejeksiyon riski
- Karaciğer nakli alıcısında, antiviral profilaksinin kullanımı, gecikmiş başlangıçlı CMV hastalığı ...
- CMV donör pozitif/alıcı negatif (D/R) serolojik uyumsuzluk durumu, karaciğer transplantasyonundan sonra gecikmiş başlangıçlı CMV hastalığı için en önemli risk faktörüdür.

Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar	Biliyer tract obstruksiyonu	Vasküler	Rejeksiyon	Lenfoproliferatif hastalık	Altta yatan hastalığın rekürrensi	Ekstrahepatik Cerrahi komplikasyonlar	Ekstrahepatik maligniteler	Metabolik komplikasyonlar
---------------	-----------------------------	----------	------------	----------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

- Portal ven stenoza/trombozu
- Hepatik arter stenoza/trombozu
- Hepatik ven stenoza/trombozu

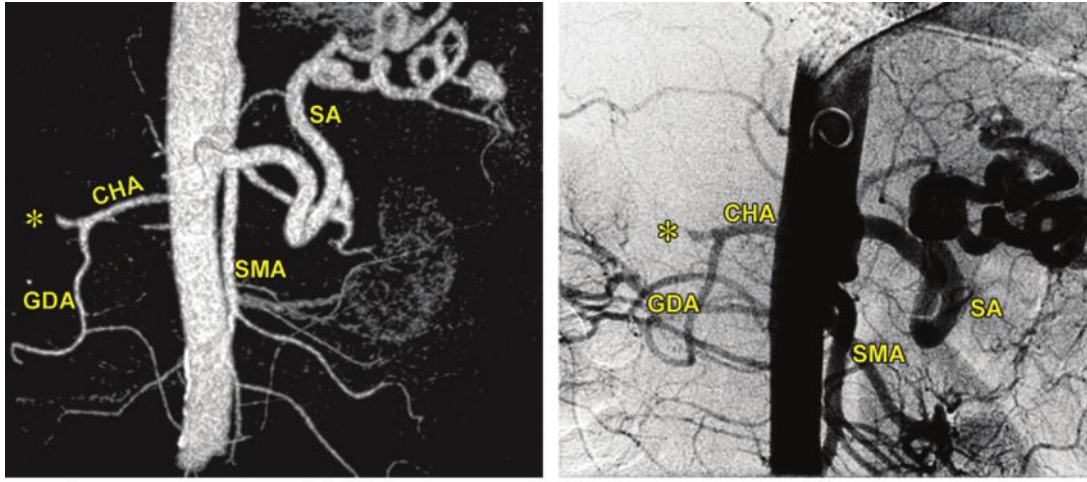


Komplikasyon	Zamanlama
Geç dönem Hepatik arter trombozu	Geç LAT kısmen daha iyi seyirli
Hepatik arter stenozu	Birkaç hafta- aylar sonra
Portal ven trombozu	Sıklıkla ilk ay
Portal ven stenozu	>6ay
Hepatik venöz stenoz	>6ay

Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Vasküler

Type	Delay (incidence)	Clinical presentation	Diagnosis	Treatment
Arterial complications HAT incidence: 3.5%	Early HAT (2.9%)	Abnormal transaminase Fever Biliary complications Graft failure Graft stenosis	DUS ce-MDCT Angiography	Emergent revascularization by endovascular intervention or surgical revascularization or rLT
	Late HAT (2.2%)	Asymptomatic Fever Abnormal transaminase Bile leak Hepatic abscess		
HAS incidence: 2%-13%	Early HAS	Graft failure Biliary complications	DUS ce-MDCT Angiography	Endovascular intervention or surgical revascularization
	Late HAS	Asymptomatic Fever	DUS ce-MDCT	Endovascular intervention or surgical revascularization
HAP incidence: 2.5%		Abnormal liver function Asymptomatic Abdominal pain	DUS ce-MDCT	Endovascular intervention or surgical resection and revascularization
HAR incidence: 0.64%		Fever Gastrointestinal bleeding Massive bleeding through abdominal drains Hemorrhagic shock	Angiography None in emergency	Emergent surgical hemostasis and surgical repair
Portal vein complications PVT incidence: < 3%	Early	Abnormal transaminase Graf dysfunction Multi-organe failure Variceal bleeding	DUS ce-MDCT (portal phase) Portography	rLT or surgical repair or endovascular interventions
	Late	Ascite Portal vein hypertension Splenomegaly	DUS ce-MDCT (portal phase)	Curative anticoagulant therapy
PVS incidence: 2%-3%	Early	Asymptomatic Portal vein hypertension Abnormal transaminase	DUS ce-MDCT (portal phase)	Endovascular interventions
	Late	Asymptomatic Ascite Abnormal liver test function	Portography DUS ce-MDCT (portal phase) Portography	Anticoagulant therapy and/or Endovascular interventions

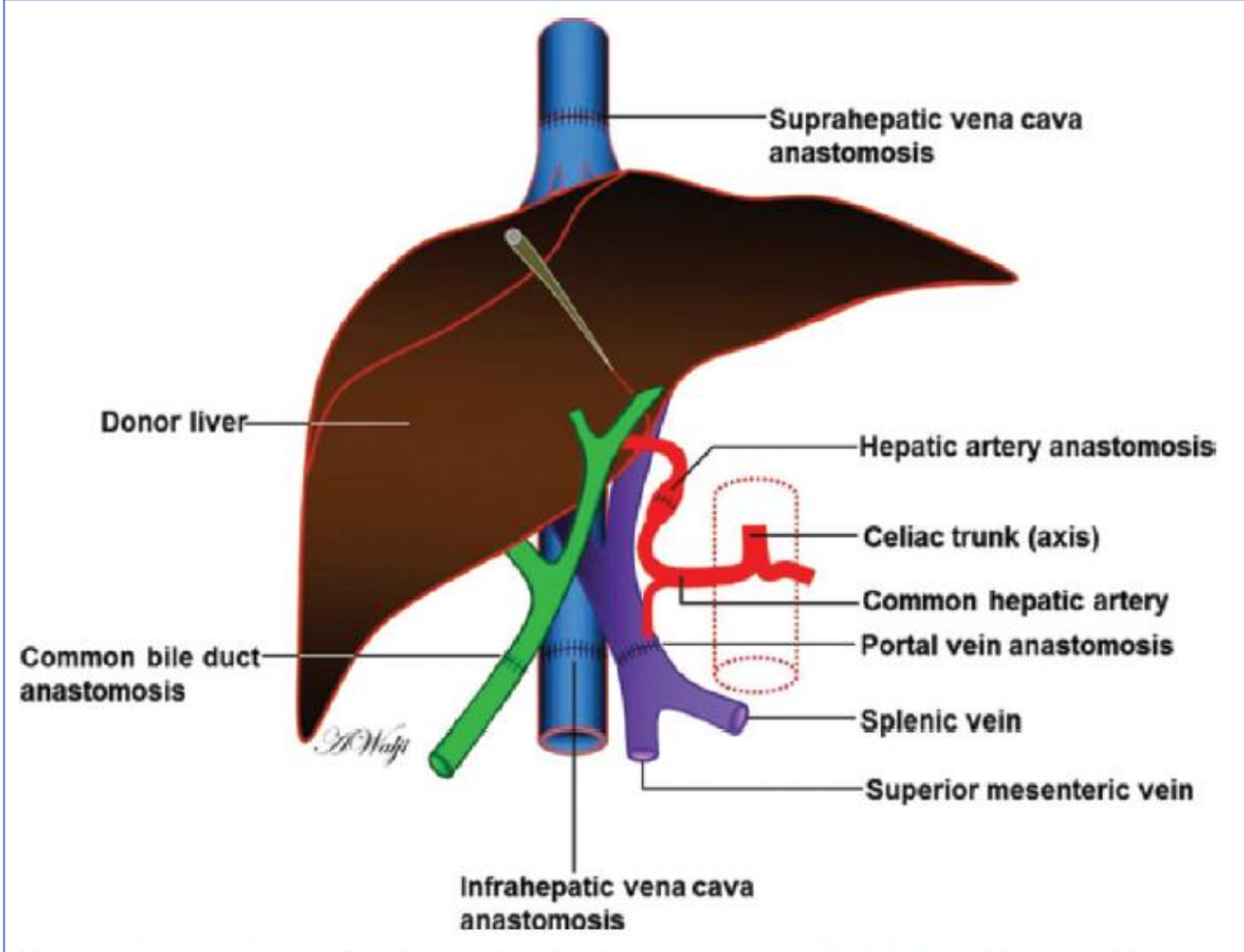


a.

b.

59 yaşındaki erkek karaciğer nakli alıcısında hepatic arter trombozu. (a) Kontrastlı BT anjiyo hepatic arterin görüntülenemedi ((b) Abdominal aort anjiyografisinden floroskopik görüntüsü) hepatic arter trombozunun BT bulguları

Geç HA tromboz tipik olarak kronik rejeksiyon veya enfeksiyon



Hepatik Arter Geç Trombozu

- Birden fazla akut rejeksiyon, kronik rejeksiyon, sigara , postoperatif CMV hepatit ve allogreftin hepatit C virüsü (HCV) reenfeksiyonunu
- Daha iyi seyir izler ,yeniden tx ?
- Prezantasyon:
 - İlerleyici biliyer darlıklar ve obstrüksiyon,
 - Kolanjit epizodları ve hepatik apse iskemik hasarın biyokimyasal ve klinik özellikleri
- Nakil olmaksızın uzun vadede geç HAT'nin toplam sağkalımı %33

Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Enfeksiyonlar	Biliyer tract obstruksiyonu	Vasküler	Rejeksiyon	Lenfoproliferatif hastalık	Altta yatan hastalığın rekürrensi	Ekstrahepatik Cerrahi komplikasyonlar	Ekstrahepatik maligniteler	Metabolik komplikasyonlar
---------------	-----------------------------	----------	------------	----------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

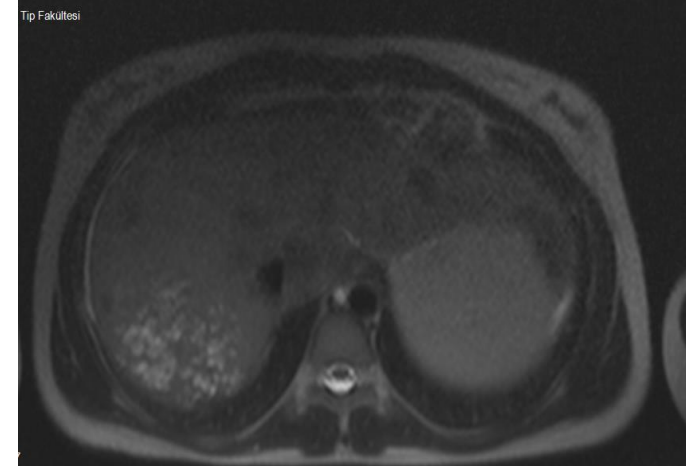
- Rejeksiyon



Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Vaka

- F.Y
- 19 yaşın kadın
- 2011 -faktör V leiden mutasyon'la ilişkili Budd-Chiarri
- 2017 Haziran Üst Abdomen MR : KC segment 4-5-7'de çok sayıda multisentrik lezyon ,HCC şüphesi, mevcut AFP normal.
- PET CT'de Kc segment 4B , 4. Ve 5. Segment bileşkesinde 5. Segmentte nodüler lezyonlarda tutulum ? , 7 segmenttek lezyonda tutulum yok. dalak 13.5 cm mevcut.
- **06.02.2018** tarihinde canlı vericiden sağ lob nakli yapıldı.



Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

Vaka

Patoloji Tarihi : 01/03/2018
Patoloji No / Defter :

4674 / P

Tetkikleri :

Ven, Varis X 1
Karaciğer, Kısmi Rezeksiyon X 2

Istem Bilgileri :

Rapor Bilgileri :

MAKROSKOPİK BULGULAR:

I-(Total hepatektomi): 1271 gr ağırlığında, 18x17x9,5 cm ölçülerinde total hepatektomi materyali. Kesitinde 4. segment yerleşimli, 3,5x3,2x3 cm ölçülerinde, safra kesesi yatağının komşuluğunda, nodüler, iyi sınırlı kitle lezyon görüldü (A). Sağ lobda, kapsül altında, yaklaşık 7x5x3 cm'lik bir alanda parankim kanamalı ve heterojen görünümde izlendi (ÇK1-3). 4. segmentteki kitleye komşu, yaklaşık 1 cm uzaklıkta, 1,5x1x1 cm ölçülerinde ikinci bir nodüler yapı dikkati çekti (B). Sol lobda 2 cm çapında, benzer özellikte nodüler yapı ayrıca örneklendi (C). Bunun dışında parankim içerisinde saptanan nodüllerden sağ lobdan sol loba doğru örnekleme yapıldı (D-P).

A6, B2, C2, D, E, F, G, H, K, L, M, N, O, P, ÇK5, HV1(A-B),2, HCS/V

II- (Sağ hepatik ven kalıntısı): Üzerinde işaret bulunmayan, 1,2x1x0,6 cm ölçülerinde, ortasındaki lümeni izlenen doku parçası. 2/Y (Dr. H.K)

Uygulanan histokimyasal boya: Masson Trikrom

MİKROSKOPİK BULGULAR:

NOT: Makroskopik incelemede A ve B olarak işaretlenen nodüller iyi diferansiye hepatoselüler karsinom özelliklerini göstermektedir. Diğer nodüllerin bir kısmı displastik makrorejeneratif nodüller olup bir bölümünde erken hepatoselüler karsinom bulguları (stromal invazyon) mevcuttur. Vasküler invazyon görülmüdü. Nodül dışı karaciğer parankiminde kronik venöz dönüş bozukluğuna sekonder siroz bulguları saptandı (Masson Trikrom boyası). Karaciğer üzerinden yapılan örneklemede ve II no'lu ayrıca gönderilen hepatik vende hiyalinize fibrotik tromboze damar izlendi.

Yorum :

I-KARACİĞER, 4. SEGMENT, TOTAL HEPATEKTOMİ: HEPATOSELÜLER KARSİNOM ODAKLARI İÇEREN KRONİK VENÖZ BOZUKLUĞUNA BAĞLI SİROTİK KARACİĞER.
SAFRA KESESİ: MUKOZADA HİPERPLAZİ BULGULARI.
II-HEPATİK VEN, SAĞ, BİYOPSİ: TROMBOZE VASKÜLER YAPI.

Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

VAKA

06.02.2018 tarihinde canlı vericiden sağ lob nakli yapıldı.

16.04.2018

Glukoz	89	mg/dL	70	100	105 / 111 Grafik
Üre	23.2	mg/dL	< 50	< 50	13.7 / 16.4 Grafik
Kreatinin	0.6	mg/dL	0.7	1.4	0.4 / 0.4 Grafik
Sodyum	138	mmol/L	135	146	143 / 142 Grafik
Potasyum	4.1	mmol/L	3.5	5.1	4.5 / 4.2 Grafik
Klor	100	mmol/L	95	107	101 / 102 Grafik
Kalsiyum	8.8	mg/dL	0	100 Yaş : 8.8	9.4 / 9.2 Grafik
📈 Fosfor	4.7	mg/dL	2.4	4.4	3.7 / 3.9 Grafik
Magnezyum	0.60	mmol/L	0.7	1	0.83 / 0.76 Grafik
ALP	157	U/L	12Y		142 / 142 Grafik
AST	14	U/L	5	42	42 / 36 Grafik
ALT	13	U/L	7	35	80 / 70.7 Grafik
LDH	198	U/L	135	250	178 / 158 Grafik
GGT	35	U/L	5	85	298 / 273 Grafik
Total Bilirubin	0.32	mg/dL	0.2	1	2.66 / 3.069 Grafik
Direkt Bilirubin	0.17	mg/dL	0	0.3	
CRP (C reaktif protein)	0.9	mg/L	0	5	
Albümin	4.33	g/dL	3.2	5.5	
İndirekt Bilirubin	0.15				

Tacrolimus
MMF altında
transaminazlarda yükseklik

Doppler USG (Portal ven,
hepatik ven, hepatik arter
görüntülendi) --> Normal
Viral seroloji, CMV, EBV -->
Normal

19.03.2019

Glukoz	86	mg/dL	70	100	105 / 111 Grafik
Üre	19.7	mg/dL	< 50	< 50	13.7 / 16.4 Grafik
Kreatinin	0.6	mg/dL	0.7	1.4	0.4 / 0.4 Grafik
Sodyum	144	mmol/L	135	146	143 / 142 Grafik
Potasyum	4.4	mmol/L	3.5	5.1	4.5 / 4.2 Grafik
Klor	105	mmol/L	95	107	101 / 102 Grafik
ALP	378	U/L	12Y		142 / 142 Grafik
🔼 AST	143	U/L	5	42	42 / 36 Grafik
🔼 ALT	381	U/L	7	35	80 / 70.7 Grafik
LDH	203	U/L	135	250	178 / 158 Grafik
🔼 GGT	109	U/L	5	85	298 / 273 Grafik
🔼 Total Bilirubin	1.53	mg/dL	0.2	1	2.66 / 3.069 Grafik
Total Protein	5.6	g/dL	0	100 Yaş : 6.4	6.14 / 5.59 Grafik
Albümin	3.89	g/dL	3.2	5.5	
🔼 Direkt Bilirubin	1.34	mg/dL	0	0.3	
İndirekt Bilirubin	0.19				
CRP (C reaktif protein)	1.1	mg/L	0	5	

Karaciğer Nakli Sonrası Geç Komplikasyonlar

VAKA

- Hastanın transaminazları yüksek seyretmesi nedeni ile yeniden hasta ilaç kullanımı ile ilgili sorgulandı ve **yaklaşık 3 hafta ilaç kullanımı olmadığı belirtildi.**
- Hastaya KC Bx yapıldı

1 yıl önce KC nakli olan hasta explante karaciğerde HCC saptandı. 15/03 ALT: 892, AST: 365, GGT: 113, T.bil: 0,25, D.bil: 0,1
20/03 ALT: 381, AST: 143, T.bil: 1,5, D.bil: 1,3, GGT: 109, CRP (-).
AFP: 2,3, CMV: (-)
BAK: 4674/18

MAKROSKOPİK BULGULAR:

Hollande fikse gönderilmiş, büyüğü 1 cm uzunluğunda 2 adet doku parçası. 1/y
(Makro. Ü.G)
Uygulanan özel histokimyasal boyalar: Masson Trikrom, PAS, dPAS
Uygulanan immünhistokimyasal boyalar: CMV, CD68, CD163, CD4d

MİKROSKOPİK BULGULAR:

İmmünhistokimyasal inceleme:
CMV: (-)
CD68: Kupffer hücrelerinde (+)
CD163: Kupffer hücrelerinde (+)
C4d: (-)

NOT: Karaciğer parenkim biyopsisinde portal bölgelerde eozinofiller de içeren mikst tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Safra kanallarında kayıp izlenmemiş olup duktulit ve safra kanal hasarını yansıtan epitel hücrelerinde eozinofilik görünüm izlenmiştir. Endotel hücrelerinde minimal endotelit mevcuttur. Portal bölge çevresindeki hepatositlerde belirgin olmak üzere dejeneratif değişiklikler izlenmiştir. Lobüler alanda odaksal mononükleer iltihabi infiltrasyon ile sinüzoidlerde Kupffer hücreleri sayıca artmış görünümündedir. Histomorfolojik bulgular orta dereceli rejeksiyon (endotelit 1/3, duktulit 2/3, portal inflamasyon 2/3) ile uyumlu bulunmuştur. Masson Trikrom boyasında fibrozis izlenmemiştir. Sayıca artan makrofajlarda fokal alanda lenfosit fagositozu izlenmiş olup ön planda rezolüsyon ile uyumlu olabileceği düşünülmüş olmakla birlikte makrofaj aktivasyonu açısından da klinik verilerle korelasyonu önerilir.

Yorum :

KARACİĞER, TRU-CUT BİYOPSİ: AKUT REJEKSİYON İLE UYUMLU BULGULAR (BAKINIZ NOT).

- Hastaya AKUT REJEKSİYON
 - Metilprednizolon 80 mg İV,
 - Tacrolimus 1mg+1mg
 - Mikofenolat mofetil 2x1 şeklinde tedavi düzenlendi.
 - Takiplerinde transaminazları normal seyreden hasta :
 - Metilprednizolon 4 mg 1x1
 - Everolimus 1 mg + 0.75 mg
 - Mikofenolat mofetil 500 2x1 idame altında takipte

Akut-Kronik Rejeksiyon Ayırıcı Tanı

Kategori	Etyoloji	Zaman
Cerrahi sorunlar	Hepatik arter tromboz,Biliyer sorunlar	Erken dönem
Enfeksiyon	CMV,atipik viral enfeksiyonlar	Erken
Rejeksiyon	Akut hücresel, Kronik rejeksiyon ,antikor ilişkili ,plazma hc den zengin	Akut hücresel rejeksiyon sıklıkla ilk 3 ay, Kronik rejeksiyon, gec dönem Plazma hcli aylar sonra
Primer hastalık rekürrensi		>1 yıl

AKUT TCMR RİSK FAKTÖRLERİ

- Etyoloji PBK ve Hepatit C'de daha yüksek bulunmuş
- Alıcı yaşı >55,
- Sitomegalovirüs enfeksiyonu
- Siklosporin veya takrolimusun subterapötik seviyeleri (transplantasyondan 180 gün sonra meydana gelen akut rejeksiyon için)
- Uzun süreli soğuk iskemik süre, akut TCMR geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir
- Donöre özgü insan lökosit antijeni [HLA] alloantikorlarının varlığı) ve daha az HLA-DR eşleşmesi bulunur
- İlaç uyumsuzluğu

Rejeksiyon Tanısı için:

- Karaciğer biyokimyasal testleri ALT, AST, ALP, GGT, T.BİL
- Takrolimus veya siklosporin kullanan hastalar için ilaç düzeyleri
- Enfeksiyon şüphesi olan hastalarda enfeksiyonu dışlamak için laboratuvar testleri (örn. CMV antijeni).
- Hepatik arter - portal ven trombozu-biliyer obstrüksiyon ?Doppler ultrason
- Rejeksiyon şiddetini ve diğer durumları
 - (örn. iskemik hasar, biliyer anormallik, ilaca bağlı karaciğer hasarı, CMV gibi viral enfeksiyon, birincil karaciğer hastalığının nüksü, antikor aracılı ret [AMR]) değerlendirmek için **karaciğer allograft biyopsisi** .

Sonuç olarak;



- Geç komplikasyonların farkındalığı, önlenabilir nedenlerle mücadele mortalite ve morbidite üzerinde etkilidir....