

Yükselmiş Kan Eozinofil Sayısı Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Geç Ortaya Çıkan Akut Rejeksiyonun (GOAR) Tahmininde Önemli Bir Belirteç Olabilir mi ?

Can Elevated Serum Eosinophil Count Be Used As A Predictive Marker For Diagnosis Of "Late Acute Rejection" In Living Donor Liver Transplants?

Öz

* Mücahit Özbilgin
* Tufan Egeli
* Tarkan Ünek
* Cihan Ağalar
* Alikadir Değirmenci
* İbrahim Astarciöğlü
** Sevda Özkardeşler
*** Özgül Sağol
****Hülya Ellidokuz

* Dokuz Eylül University
School of Medicine,
Department of General
Surgery, İzmir, Turkey

** Dokuz Eylül University
School of Medicine,
Department of
Anaesthesiology and
Reanimation, İzmir, Turkey

*** Dokuz Eylül University
School of Medicine,
Department of Pathology,
İzmir, Turkey

****Dokuz Eylül University
School of Medicine,
Department of Medical
Statistics, İzmir, Turkey

Yazışma Adresi:

Dr..Öğr.Üyesi Mücahit Özbilgin
Dokuz Eylül University
School of Medicine, Department of
General Surgery, İzmir, Turkey
mucahitozibilgin@gmail.com

Amaç: Canlı vericili karaciğer nakillerinde(CVKN) 6.aydan sonra ortaya çıkan rejeksiyonlar "geç akut rejeksiyon" (GOAR) olarak tanımlanmaktadır. Geç akut rejeksiyonun tanısında karaciğer biyopsisi hala altın standarttır. Ancak karaciğer biyopsisinin komplikasyonları ve morbiditesi düşünüldüğünde, karaciğer biyopsisi yerine daha az noninvaziv bir yöntem olan artmış kan eozinofil sayısı prediktif bir biomarker olarak kullanılabilir mi? **Yöntem ve Metod:** Araştırmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Karaciğer Nakli Biriminde Haziran 2000- 2017 yıllarında CVKN yapılan, 18 yaşından büyük ve en az 6 ay sağkalımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. GOAR gelişen hastaların; demografik verileri, soğuk iskemi süreleri, Child ve MELD skorları, GOAR gelişmeden önceki immünsüpresif ajanların dozları, kan düzeyleri ve komorbiditeleri incelendi. GOAR'dan şüphelenilen olguların biyopsi sonuçları ve biyopsi öncesi kan laboratuvar değerleri retrospektif olarak tarandı. Yükselmiş kan eozinofil düzeylerinin GOAR gelişimi üzerine etkileri araştırıldı. **Bulgular:** Çalışmada CVKN uygulanmış 240 hastadan, izlem süresince karaciğer enzimlerinde yükselme nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan 65(%27) hasta incelendi. Olguların 28(%43)'inde GOAR tespit edilirken, 37(%57)'sinde herhangi bir rejeksiyona rastlanmadı. Biyopsi sonuçları Banff patoloji skorlamasına göre; 10(%35.7)'u hafif,13(%46.4)'ü orta ve 5(%17.9)'i şiddetli rejeksiyonlardı. Hastaların 21(75%)'i erkek, 7(25%)'si kadındı. Ortalama izlem süresi 3056(184-4877) gündü. Biyopsi yapılma zamanı ortalama postoperatif 660'ıncı(180-4354) gündü. Yükselmiş kan eozinofil değeri ile GOAR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.001). **Sonuç:** Canlı vericili karaciğer nakillerinin izleminde gelişebilen GOAR'un tanısında; karaciğer biyopsisine göre daha non-invaziv bir yöntem olan yükselmiş kan eozinofil değeri prediktif bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler

Yükselmiş Serum Eozinofil değeri, Geç ortaya çıkan akut rejeksiyon

Abstract

Object: Rejections observed in live donor liver transplants (LDLT) after the 6th month are defined as "late acute rejection" (LAR). Liver biopsy is still the gold standard for diagnosis of these cases. However, considering the morbidity and complications caused by this biopsy, can the non-invasive elevated serum eosinophil count be used as a predictive biomarker for LAR? **Materials and Methods:** Our research included patients with LDLT performed from

June 2000 to June 2017 at Dokuz Eylül University Faculty of Medicine General Surgery Liver Transplant Unit, aged over 18 years and surviving at least 6 months. Patients developing late acute rejection were investigated in terms of demographic data, necessary graft weight/graft weight present ratio, cold ischemia duration, Child and MELD scores, doses of immunosuppressive agents before rejection, serum therapeutic levels and comorbidities. Our study retrospectively screened blood laboratory samples before biopsy and pathologic results of liver biopsies performed on patients with suspected LAR. Elevated serum eosinophil values were investigated and their effective role in diagnosis of LAR was researched. **Results:** Of 240 liver transplant cases included in the study, 65 (26.9%) had liver biopsy performed due to consideration of rejection linked to elevated liver function tests during follow-up. Of the biopsy transplant cases, 28 (43%) had LAR identified, while 37 (57%) had no finding of rejection encountered. The distribution of rejection in cases with rejection diagnosis was 10 (35.7%) mild, 13 (46.4%) moderate and 5 (17.9%) severe according to Banff pathology scoring. Of patients 21 (75%) were male and 7 (25%) were female. The mean follow-up duration was 3056 days (184-4877). The mean time of liver biopsy was the postoperative 660th day (180-4354). There was a statistically significant correlation identified between elevated eosinophil count found in blood laboratory values before biopsy with LAR ($p<0.001$). **Discussion and Conclusion:** For diagnosis of LAR which may occur during follow-up of LDLT, the non-invasive method compared to liver biopsy of elevated serum eosinophil values may be used as a predictive marker.

Keywords

Elevated Serum Eosinophil Count, Late Acute Rejection

Giriş

Geç dönem ortaya çıkan akut rejeksiyon (GOAR), canlı vericili karaciğer transplantasyonun (CVKT) 6. ayından sonra görülen ve akut rejeksiyondan farklı histopatolojik özellikler gösteren, morbidite ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur (1,2,3,4). Tüm dünyada farklı nedenlerden dolayı kadavra donör azlığı, CVKT'lerinin artmasına neden olmuştur. Bu artış hastalarda, GOAR ile ilgili sorunları da beraberinde getirmiştir.

GOAR, karaciğer transplantasyonu sonrası rutin kontrollerin düzenli olmaması nedeniyle akut rejeksiyonlara göre tanı süreci geciken ve tedavisi daha zor olan bir klinik durumdur. CVKT'ları sonrası ortaya çıkan rejeksiyonların tanısında en değerli yöntem halen karaciğer biyopsisidir. Ancak GOAR'u tahmin etmede biyopsinin yol açtığı komplikasyonlar göz önüne alındığında, mümkünse invaziv olmayan yeni tanı yöntemleri için arayışlar her geçen gün artmaktadır.

Eozinofil granüllerinde bulunan inflamatuvar mediatörler ve katyonik proteinler, eozinofil salınımını sağlayarak bronşial astım gibi allerjik hastalıkların patogenezinde rol oynarlar (5). GOAR gelişen olgularda greftte ortaya çıkan eozinofiliyi takiben kan eozinofil sayısında da artma tespit edilmiştir (6).

Literatürde; periferik kanda yükselmiş eozinofil sayısının, CVKT olgularının takibinde geç dönemde ortaya çıkan rejeksiyonları tahmin etmede kullanılan bağımsız bir belirteç olarak tanımlandığı çok az sayıda yayın mevcuttur (6,7). Günümüzde de halen GOAR'u tahmin etmede bir belirteç olarak kan eozinofil sayısındaki yükselmenin önemi henüz tam olarak bilinmemektedir (8).

Bu çalışmada; CVKT da görülen GOAR'u tahmin etmede, karaciğer biyopsisine göre; maliyeti daha düşük, uygulanabilirliği daha kolay ve noninvaziv bir yöntem olan kan eozinofil sayısındaki yükselmenin önemi araştırıldı.

Metod

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Hepatopankreatobilier Cerrahi ve Karaciğer Transplantasyonu Birimi'nde Haziran 2000-Haziran 2017 tarihleri arasında 580 karaciğer nakli yapıldı. Çalışmaya; CVKT yapılan, 18 yaşından büyük ve transplantasyon sonrası en az 6 ay sağlıklı olan hastalar dahil edildi. Hastaların kayıtları prospektif olarak toplandı ve retrospektif olarak değerlendirildi. Transplant olgularında; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), altta yatan karaciğer hastalığı, Child-Pugh-Turcot (CTP) ve Model for End-stage Liver Disease (MELD) skorları, greft ağırlığı/standart karaciğer volümü oranı, sıcak ve soğuk iskemi süreleri, Citomegalovirus (CMV) enfeksiyon durumu, transplantasyon öncesi biyokimyasal parametrelerden serum kreatinin, sodyum, total bilirübin, INR ve albümin değerleri, GOAR ortaya çıkış zamanı, hastaların kullandığı im-

münsüpresif ilaçlar ve bunların GOAR öncesi son 3 aydaki kan terapötik düzeylerine bakıldı.

Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan 240 nakil hastasının, ameliyat sonrası takiplerinde klinik ve biyokimyasal olarak GOAR şüphesiyle 65(%27)'ine tru-cut karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik incelenmesi sonucu GOAR tanısı konuldu. Rejeksiyonun histopatolojik tanısına, parafin bloklardan elde edilen ve hematoksilen-eozin ile boyalı allograft karaciğer dokularında üç temel morfolojik bulgu olan; safra yolu hasarı, portal alan inflamasyonu ve venüler endotelial inflamasyondan (santral perivenülit ve endotelitis) en az ikisinin izlenmesi gerekir. Dokuların en az 5 portal alan içermesi yeterli değerlendirme için minimal kriter olarak kabul edildi. GOAR biyopsilerinde, erken dönem akut rejeksiyondan farklı olarak, lenfositler baskın portal infiltrat, safra yolları ve venüllerde daha hafif inflamasyon ya da daha belirgin interfaz hepatiti ve lobuler hepatit gibi bulgular gözlemlenebileceğinden değerlendirmede bu özellikler de dikkate alındı. Akut allograft rejeksiyonunun derecelendirilmesinde, 3 temel morfolojik özelliğin, 0-3 arasında puanlandırılarak rejeksiyon aktivite indeksinin hesaplandığı Banff skorlama sistemi kullanıldı (9). Buna göre toplam rejeksiyon aktivite indeksi skoru 1 ve 2 olan olgular akut rejeksiyon açısından belirsiz, skoru 3 ve 4 olan olgular hafif şiddette rejeksiyon, skoru 5 ve 6 olan olgular orta şiddette rejeksiyon, skoru 7-9 olan olgular ise şiddetli rejeksiyon olarak kabul edildi. İzole santral perivenülit ile karakterli geç akut rejeksiyon olgularının derecelendirilmesinde yine Banff çalışma grubu tarafından önerilen kriterler kullanıldı. İnflame santral venlerin oranı ve perivenüler nekrozun yaygınlığına dayanan bu sistemde rejeksiyon yine belirsiz, hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirildi.(9). GOAR şüphesiyle karaciğer tru-cut biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik sonuçları GOAR gelişen ve gelişmeyen olmak üzere iki ayrı grup şeklinde değerlendirildi.

Karaciğer biyopsisi yapılan olguların lenfosit, nötrofil ve eozinofil sayıları: kan hemogram panelindeki beyaz küre değerinin 100'de birine karşılık gelen değeri; hemogram panelinde lenfosit, nötrofil ve eozinofile denk gelen yüzdelik değerleri ile çarpılarak elde edildi.

CVKT olgularında ortaya çıkan GOAR'larda uyguladığımız tedavi protokolümüz; hasta izole odada olacak şekilde hastaneye yatırıldıktan sonra ilk iki gün pul-

se metilprednizolon (15mg/kg/gün steroid) verildikten sonra, 3.gün 100 mg/gün metilprednizolon başlandı ve bu doz her gün 10 mg azaltılarak rejeksiyon tedavi süreci tamamlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 22.0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların ölçümsel değişkenle belirlenen özellikleri verilerin dağılımına göre, medyan, minimum-maximum, ortalama, standart sapma verileri ile sunuldu. Sayımla belirtilen değişkenler Ki Kare Testi ile, ölçümle belirtilen değişkenler normal dağılıma uygunsuzsa t testi, normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U Testi ile analiz edildi. İleri analizde lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Anlamlılık düzeyi p<0.05 kabul edildi.

Sonuçlar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Hepatopankreatobilier Cerrahi ve Karaciğer Transplantasyonu Birimi'nde Haziran 2000-Haziran 2017 tarihleri arasında 580 karaciğer nakli yapıldı. CVKT yapılan ve çalışmanın dahil olma kriterlerine uyan 240 hastanın verileri (169E % 70.4, 71K % 29.6) değerlendirmeye alındı. Klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonrası geç akut rejeksiyon şüphesi ile 65 (%27.1) hastaya tru-cut karaciğer biyopsisi yapıldı. Bu hastaların karaciğer biyopsisi yapılma zamanı ortalama 660(180-4354)'ıncı gündü. Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik incelenmesi sonucu 28 (%43) hastaya GOAR tanısı konuldu. Klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçlarına göre karaciğer biyopsisi sonrası GOAR (+) ve GOAR (-) olan hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve histopatolojik verileri Tablo: 1'de özetlenmiştir.

GOAR gelişen 28 hastanın karaciğer transplantasyon endikasyonları; 5 hasta Hepatit B virüsü (HBV)+ Hepatit D virüsü (HDV), 3 hasta Hepatit C virüsü (HCV), 3 hasta alkole bağlı karaciğer sirozu, 5 hasta HBV, 4 hasta HBV + Hepatosellüler karsinom (HCC), 1 hasta toksik hepatit, 2 hasta HBV+HDV+HCC, 2 hasta primer sklerozan kolanjit (PSK) ve 2 hasta HBV+alkole bağlı karaciğer sirozu ve 1 hasta Budd-Chiari sendromu nedeniyle oluşmuş karaciğer yetmezlik hastalarıydı.

GOAR gelişen hastaların; ortalama yaşı 49.5(27-62), ortalama vücut kitle indeksi 24 (15.8-38.9), ortalama

Tablo 1 Hastaların Demografik Bulguları

	GOAR (+) n=28(%43)	GOAR(-) n=37(%57)	P
Yaş (Ortalama±SD)	48.42±9.50	45.38±12.25	0.234
Cinsiyet			
Erkek n(%)	21(%41.1)	30(%58.9)	0.385
Kadın n(%)	7(%50)	7(%50)	
Eozinofil (Ortalama±SD)	0.33±0.34	0.03±0.02	< 0.001
Lenfosit (Ortalama±SD)	1.44±1.16	1.19±0.76	0.201
Nötrofil (Ortalama±SD)	3.15±1.35	4.15±2.45	0.047
GOAR zamanı (Ortalama±SD)	859.25±74.44	933.24±93.67	0.529
Greft ağırlığı (gram) (Ortalama±SD)	799.07±117.42	789.05±168.17	0.601
Vücut kitle indeksi (Ortalama±SD)	24.73 ±4.71	24.30±3.69	0.781
Etiyoloji n(%)			
Hepatit B	5(%50)	5(%50)	
Hepatit B + Hepatit D	5(%45.4)	6(%54.6)	
Hepatit C	3(%30)	7(%70)	
Hepatit B +Hepatit D+Hepatosellular Karsinom	2(%66.6)	1(%33.4)	
Hepatit B + Hepatosellular Karsinom	4(%57.1)	3(%42.9)	
Hepatit C + Hepatosellular Karsinom	0(%)	3(%100)	
Hepatit C + Primer sklerozan kolnjit	0(%)	1(%100)	
Kriptojenik	0(%)	3(%100)	
Alkol kullanımı	3(%50)	3(%50)	
Otoimmün hepatit	0(%)	2(%100)	
Primer sklerozan kolanjit	2(%66.6)	1(%33.4)	
Fulminan hepatit	1(%50)	1(%50)	
Hepatit B + Alkol kullanımı	2(%66.6)	1(%33.4)	
Budd-Chiari Sendromu	1(%100)	0(%)	
Child-Pugh-Turcotte skor n(%)			
A	4(%66.6)	2(%33.4)	0.182
B	10(%30.3)	23(%69.7)	
C	14(%53.8)	12(%46.2)	
MELD skor (Ortalama±SD)	16.25±6.51	14.99±6.25	0.233
Asit n(%)			
Yok	9(%56.2)	7(%43.8)	0.095
Medikal tedavi ile kontrollü	8(%30.7)	18(%69.2)	
Var	11(%47.8)	12(%52.2)	
Preoperative laboratuvar değerleri			
Kreatin (Ortalama±SD)	1.01±0.54	0.89±0.17	0.347
Total Bilirubin (Ortalama±SD)	3.05±2.46	2.04±0.86	0.057
INR (Ortalama±SD)	1.67±0.54	1.79±0.90	0.760
Sodyum (Ortalama±SD)	135.08±5.15	136.67±4.40	0.197
Albümin (Ortalama±SD)	3.02±0.59	2.89±0.64	0.600
Organ koruma solüsyonu n(%)			
UW	0(%)	5(%100)	0.377
HTK	28(%46.6)	32(%53.4)	
İmmünosüpressif tedavi n(%)			
Siklosporin	11(%47.8)	12(%52.2)	0.377
Takrolimus	17(%40.5)	25(%59.5)	

UW: University of Wisconsin Solution **HTK:** Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate
MELD: Model for End stage Liver Disease **INR:** International Normalized Ratio

greft ağırlığı 796 (552-1040) gram, ortalama soğuk iskemi süresi 80 (42-202) dakika ve ortalama izlem süreleri 3056 (184-4877) gündü.

GOAR'un histopatolojik sınıflaması Banff skorlamasına göre; 10 (%35.7)'ü hafif, 13 (%46.4)'ü orta ve 5 (%17.9)'i şiddetli rejeksiyonlar şeklindeydi. Bu hastaların parafin bloklarından elde edilen ve hematoksilen-eozin ile boyalı allograft karaciğer dokularında üç temel morfolojik bulgu olan; safra yolu hasarı (Resim-1), portal alan inflamasyonu ve venüler endotelial inflamasyondan (Resim-2) (santral perivenülit ve endotelitis) en az ikisi saptandı. GOAR gelişen 28 hastanın ortalama rejeksiyon görülme zamanı 365 (180-2393)'inci gündü.

GOAR gelişen nakil hastaları immünoşüpresyon olarak; 17 (%60.7)'si Takrolimus+MMF (Mikofenolat Mofetil) ve 11 (%39.3)'i Siklosporin+MMF kullanmaktaydı. Sadece bir nakil hastasında CMV antijen pozitifliği mevcuttu.

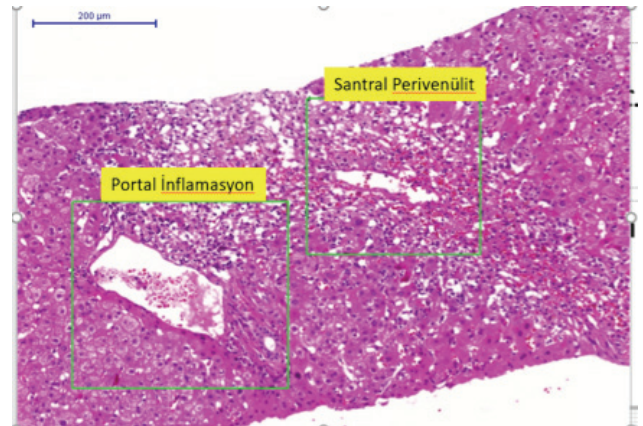
GOAR tanısı sonrası rejeksiyon tedavisine rağmen bir hasta postoperatif erken dönemde, iki hasta da geç dönemde olmak üzere 3 (%10.7) hasta ex oldu. Transplantasyon sonrası takiplerinde klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçlarına göre geç akut rejeksiyon şüphesi nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan ancak histopatolojik olarak rejeksiyon tanısı konulamayan diğer 37 (%56.9) olgunun karaciğer biyopsi sonuçları; 16 (%43.2)'si inflamasyon, 6 (%16.2)'si Hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyon nüksü, 5 (%13.5)'i kolestaz, 5 (%13.5)'i normal karaciğer parankim dokusu, 3 (%8.1)'ü Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyonu, 1 (%2.7)'i Hepatosellüler karsinom (HCC) nüksü ve 1 (%2.7)'i steatohepatit şeklindeydi.

Tartışma

Günümüzde son dönem karaciğer hastalıklarında en iyi tedavi yaklaşımı karaciğer transplantasyonudur. Transplantasyon sonrası kullanılan immünoşüpresif ilaçların enfeksiyon riski ve yeni ortaya çıkabilecek malignensi ihtimalini artırma gibi yan etkilerinin yanı sıra yetersiz ilaç kullanımında ise rejeksiyon riskini artırma gibi etkileri mevcuttur. Bu rejeksiyonlar akut ve geç olmak üzere iki gruba ayrılır. Geç dönem ortaya çıkan akut rejeksiyonun, canlı vericili karaciğer transplantasyonunun (CVKT) 1-3-6. aylarından (genellikle kabul gören 6.ay) sonra ortaya çıkabilen ve akut rejeksiyondan farklı histopatolojik özellikler gös-



Resim 1. GOAR gelişen olguda safra yolu hasarının Histopatolojik görüntüsü



Resim 2. GOAR gelişen olguda portal inflamasyon ve santral perivenülitin Histopatolojik görüntüsü

teren, morbidite ve mortalitesi daha yüksek bir klinik tablodur (1,2). Bizde literatürle uyumlu olarak karaciğer transplantasyonu sonrası 6. aydan sonra görülen rejeksiyonları GOAR'lar olarak kabul ettik. Karaciğer nakillerinin 6. aydan sonra görülen GOAR insidansı literatürlerde % 7-23 olarak bildirilmektedir (10,11). Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak GOAR insidansı % 11.6 olarak bulundu.

Rejeksiyon tanısında karaciğer biyopsisi halen altın standarttır (8). Bizim çalışmamızda da klinik ve labo-

ratuvar değerlendirmeleri sonrası GOAR şüphesi ile 65 (%27.1) hastaya tru-cut karaciğer biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelenme sonucu 28 (%43) hastaya GOAR tanısı konuldu. Bu 28 hastanın 21(%75)'i erkek, 7 (%25)'si kadındı. Karaciğer biyopsisi yapıldığı zamanı ortalama 660 (180-4354)'inci gündü.

GOAR; karaciğer transplantasyonu sonrası rutin kontrollerin düzenli olmaması nedeniyle akut rejeksiyonlara göre tanı ve tedavisi daha zordur (11). Bu nedenle GOAR, akut rejeksiyonlardan farklı olarak; tedaviye daha dirençli duktopenik rejeksiyon ve greft kaybı riski daha yüksek bir klinik tabloyla birliktelik gösterebilir (3,4,12,13). GOAR'a bağlı mortalite ve morbidite nedenlerinin başında; bilier komplikasyonlar, sepsis, malignensi, tekrarlayan primer hastalık, hepatik arter trombozu ve kardiyovasküler ölüm gelmektedir (6). Çalışmamızda da GOAR gelişen hastalardan 3 (%10.7)'ü rejeksiyon tedavisine rağmen öldü. İlki 55 yaşında primer sklerozan kolanjit (PSK) nedeniyle karaciğer transplantasyonu olmuş erkek hastaydı. Transplantasyon sonrası 20. ayda transaminaz değerlerinde yükselme sonrası yapılan karaciğer biyopsisi ile GOAR (Banff skor: 7/9) tanısı konuldu. Diğer hastamız da 54 yaşında erkek ve HCV+HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu olmuştu. Transplantasyonun 18. ayında rutin kontrolleri sırasında transaminaz yüksekliği nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisinde GOAR (Banff skor: 6/9) tanısı konuldu. Ex olan son hasta 56 yaşında erkek ve HBV+HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu olmuştu. Postoperatif 8. ayda transaminaz değerlerinde yükselme ile poliklinikte değerlendirildi ve GOAR şüphesiyle tru-cut karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu GOAR ile uyumlu (Banff skor:8/9) gelmesi üzerine rejeksiyon tedavisi başlandı. Ancak bu üç hasta da takipleri sırasında bilier striktüre sekonder gelişen rekürren kolanjit atakları sonucu bilier sepsis nedeniyle öldüler.

GOAR'un en sık sebeplerinden birisi; transplantasyon sonrası kullanılan immüno-supresif ajanların kan terapötik değerlerinin olması gerekenden daha düşük seviyelerde olmasıdır (1,2). Ramji ve arkadaşları, GOAR tanısı alan hastaların tanı öncesi immüno-supresif ilaçların kan teropetik düzeylerini incelemiş ve bu hastaların tamamında, tanı öncesi 8 haftalık periyotta immüno-supresif ilaçların kan düzeylerinin arzulanan terapötik aralığın altında (takrolimus düzeyi<5 ng/mL, siklosporin düzeyi< 400 ng/mL) olduğunu saptamışlardır (14). Bizim çalışmamızda da; GOAR gelişen 28 hastadan; takrolimus+MMF tedavisi alan

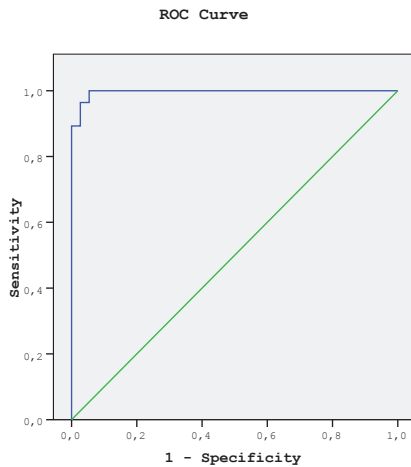
17 hastanın 11 (%64.7) inde, siklosporin+MMF tedavisi alan 11 hastanın 9 (%81.8)'unda immüno-supresif ilaçların kan terapötik düzeyleri olması gereken değerlerin aşağısındaydı. Bu da transplant sonrası hastaların belirli aralıklarla ve düzenli olarak poliklinik takiplerinin yapılması gerektiği gerçeğini ortaya çıkarmıştır. Önceki çalışmalarda, immüno-supresif tedavi rejimi olarak siklosporin+MMF verilen hastalarda, takrolimus+MMF kullanan hastalara göre daha fazla GOAR geliştiği bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da bu durumu destekler nitelikte olup, siklosporin+MMF tedavisi alan 23 hastanın 11(%47.8)'inde, takrolimus+MMF tedavisi alan 42 hastanın 17(%40.5)'sinde, GOAR geliştiği saptandı (p=0.377). GOAR gelişen hastalardan; takrolimus +MMF grubundaki 17 hastanın 11'inde (%64.7) kan takrolimus düzeyi ≤ 6 ng/mL ve siklosporin +MMF kullanan 11 hastanın 9'unda (%81.8) kan siklosporin düzeyi ≤ 450 ng/mL tesbit edildi ve bu değerler istenilen terapötik düzey aralığının altındaydı.

Literatürde otoimmün etiyoloji nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda GOAR'un oldukça nadir görülmesi, bu hastaların nakil sonrası uzun süre düşük doz metilprednizolon tedavisi almaları ile açıklanmış (16). Literatürle uyumlu olarak kliniğimizde çalışmaya dahil edilen 240 nakil hastasından otoimmün hepatit etiyolojisi nedeniyle nakil yapılan 7 (%2.9) hastanın hiçbirisinde GOAR gelişmedi. Sadece bir hastada klinik ve laboratuvar olarak GOAR şüphesi nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisi; normal karaciğer dokusu olarak bulundu, rejeksiyonu düşündürecek herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmadı. Özellikle rejeksiyon tanısında halen altın standart olan karaciğer biyopsisinin yol açtığı komplikasyonlar göz önüne alındığında, yükselmiş kan eozinofil değerlerinin GOAR'u tahmin etmede iyi bir belirteç olarak kullanılmasının önemi her geçen gün artmaktadır (8). Bizim çalışmamızda da rejeksiyon şüphesi nedeniyle tru-cut karaciğer biyopsisi yapılan 65 hastada; 6 hastanın biyopsi sonrası hemoglobin değerlerinde düşme nedeniyle hastanede kalış süreleri (2-4 gün) uzadı ancak kan transfüzyonuna ihtiyaç olmadı. 4 hastada biyopsi sonrası ateş yüksekliği oldu fakat takiplerinde sorun olmadan taburcu edildiler. 2 hastada biyopsi sonrası karın ağrısı ve defans gelişti. Yapılan abdominal ultrasonografide; batın içi minimal sıvı bulundu. Bu iki hasta da izlemleri sonrası sorunsuz taburcu edildiler. Literatürde hem akut rejeksiyon tanısında (6,7,17-23) hemde GOAR tanısında (6,7) prediktif bir belirteç olarak artmış kan eozinofil değerinin rolünü vurgulayan

bazı çalışmalar mevcuttur. Kanda yüksek eozinofil değerleri ile GOAR tanısını tahmin etme; biyopsiye göre hem uygulanabilirliğinin kolay ve non-invaziv olması hem de maliyetinin düşük olması bu alandaki araştırmalara hız kazandırmıştır. Tabii ki burada asıl önemli olan, yükselmiş kan eozinofil değerlerinin GOAR tanısını tahmin etmede anlamlı olabilmesi için; nakil sonrası hastaların çok düzenli poliklinik takiplerinin yapılması gerekmektedir. Literatürle uyumlu olarak (8), çalışmamızda biyopsi öncesindeki kan laboratuvar değerlerinde tespit edilen yükselmiş kan eozinofil sayısı ile GOAR gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.001$).

Sonuç

Literatürlerle uyumlu olacak şekilde kan eozinofil cut-off değerini 0.05 olarak kabul ettik (8). Çalışmamızda Cox regresyon analizi yaptığımızda; kan eozinofil değerlerinin GOAR'nu tahmin etmedeki duyarlılığı %100 ve seçiciliği %70.3 olarak bulundu (Grafik:1), bu sonuçlar literatürle uyumlu ve anlamlıydı(8).



Grafik 1. Cox regresyon analizi

Günümüzde karaciğer biyopsisi, GOAR'un tanısındaki önemini halen korumaktadır. Ancak karaciğer biyopsisinin maliyeti, uygulama zorluğu ve neden olduğu komplikasyonların her geçen gün artması araştırmacıları; morbiditesi daha az, kolay uygulanabilir ve düşük maliyeti olan başka tanı yöntemlerini araştırmaya yönlendirmiştir. Kim bilir belki de bu düşün-

ceden hareketle GOAR tanısını koymada; bağımsız bir prediktif faktör olarak ön plana çıkan yükselmiş kan eozinofil değerlerinin kullanılması gelecekte daha da yaygınlaşıp, spesifikleşerek, rejeksiyon şüphesi olan tüm karaciğer transplant hastalarının karaciğer biyopsilerinin neden olduğu komplikasyonlara maruz kalmasını önleyecektir.

Kaynaklar

1. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, Clouston A, Charlotte F, Czaja A et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006; 44: 489.
2. Hubscher SG. Transplantation pathology. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 170.
3. Samuel D, Gugenheim J, Canon C, Saliba F, Bismuth H. Use of OKT3 for late acute rejection in liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22: 1767-1768.
4. Mor E, Solomon H, Gibbs JF, Holman MJ, Goldstein RM, Husberg BS, et al. Acute cellular rejection following liver transplantation: Clinical pathologic features and effect on outcome. *Semin Liver Dis* 1992;12:28-40.
5. Goldman M, Le Moine A, Braun M, Flamand V, Abramowicz D. A role for eosinophils in transplant rejection. *Trends Immunol.* 2001 May;22(5):247-51.
6. Foster PF, Sankary HN, Hart M, Ashmann M, Williams JW. Blood and graft eosinophilia as predictors of rejection in human liver transplantation. *Send to Transplantation.* 1989 Jan;47(1):72-4.
7. Sanada Y, Ushijima K, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, et al. H. Prediction of acute cellular rejection by peripheral blood eosinophilia in pediatric living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Jun;44(5):1341-5.
8. Wang GY, Li H, Liu W, Zhang J, Zhu HB, Wang GS, et al. Elevated blood eosinophil count is a valuable biomarker for predicting late acute cellular rejection after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013 Apr;45(3):1198-200.
9. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997 Mar;25(3):658-63.
10. Mor E, Gonwa TA, Husberg BS, Goldstein RM, Klintmalm GB. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation-associated risk factors and

outcome Transplantation 1992;54:821-824

11. Florman S1, Schiano T, Kim L, Maman D, Levay A, Gondolesi G, et al. The incidence and significance of late acute cellular rejection (>1000 days) after liver transplantation Clin Transplant, 18 (2004), pp. 152-155

12. Demetris AJ, Ruppert K, Dvorchik I, Jain A, Minervini M, Nalesnik MA, et al. Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. Transplantation 2002; 74: 1290.

13. Dousset B, Conti F, Cherruau B, Louvel A, Soub-rane O, Houssin D, et al. Is acute rejection deleterious to long-term liver allograft function? J Hepatol 1998; 29: 660.

14. Ramji A, Yoshida EM, Bain VG, Kneteman NM, Scudamore CH, Ma MM, et al. Late acute rejection after liver transplantation: the Western Canada experience. Liver Transpl. 2002 Oct;8(10):945-51.

15. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus micro-emulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. Lancet. 2002 Oct 12;360(9340):1119-25.

16. Milkiewicz P, Gunson B, Saksena S, Hathaway M, Hubscher SG, Elias E. Increased incidence of chronic rejection in adult patients transplanted for autoimmune hepatitis: assessment of risk factors. Transplantation. 2000 Aug 15;70(3):477-80.

17. Hughes VF, Trull AK, Joshi O, Alexander GJ. Monitoring eosinophil activation and liver function after liver transplantation. Transplantation. 1998 May 27;65(10):1334-9.

18. de Groen PC, Kephart GM, Gleich GJ, Ludwig J. The eosinophil as an effector cell of the immune response during hepatic allograft rejection. Hepatology. 1994 Sep;20(3):654-62.

19. Dollinger MM, Plevris JN, Bouchier IA, Harrison DJ, Hayes PC. Peripheral eosinophil count both before and after liver transplantation predicts acute cellular rejection. Liver Transpl Surg. 1997 Mar;3(2):112-7.

20. Barnes EJ, Abdel-Rehim MM, Goulis Y, Abou Ragab M, Davies S, Dhillon A, et al. Applications and limitations of blood eosinophilia for the diagnosis of acute cellular rejection in liver transplantation. Am J Transplant. 2003 Apr;3(4):432-8.

21. Nagral A, Quaglia A, Sabin CA, Dhillon AP, Beacroft CP, Millar A, et al. Blood and graft eosinophils in acute cellular rejection of liver allografts. Transplant Proc. 2001 Jun;33(4):2588-93.

22. Romero R, Abramowsky CR, Pillen T, Smallwood

GA, Heffron TG. Peripheral eosinophilia and eosinophilic gastroenteritis after pediatric liver transplantation. Pediatr Transplant. 2003 Dec;7(6):484-8.

23. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Tsochatzis E, Rolando N, Luong TV, Dhillon AP, et al. Predicting severity and clinical course of acute rejection after liver transplantation using blood eosinophil count. Transpl Int. 2012 May;25(5):555-63.