

Karaciğer nakli: Endikasyonlar, kontrendikasyonlar, rejeksiyon ve uzun dönem takip

Liver transplantation: indications, contraindications, rejection and long-term follow-up

Emin Taşkiran,¹ Harun Akar,¹ Mustafa Yıldırım,¹ Oytun Erbaş²

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²İstanbul Bilim Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

1980 öncesinde karaciğer nakli sonrasında bir yıllık sağkalım %50'nin altında iken, günümüzde bu oran %80-90'lara ulaşmıştır. Karaciğer nakli için endikasyonlar akut karaciğer yetmezliği, komplike olmuş siroz, bazı karaciğer neoplazmları ve sistemik bazı hastalıkların yol açtığı karaciğer bozukluklarıdır. Bir hastanın MELD skoru 10'u geçtiğinde nakil için değerlendirme başlamalıdır. Her hasta geniş bir kardiyopulmoner değerlendirmeye, gizli enfeksiyonlar ve kanserlerin taranmasına, psikososyal değerlendirmeye tabi tutulmaktadır. Erken akut rejeksiyon karaciğer nakli sonrası 90 gün içinde gelişir. Hastalar rejeksiyon durumunda ateş, yorgunluk, karın ağrısı, hepatosplenomegali, asit gibi değişik klinik bulgularla ortaya çıkabilir, ancak bu bulguların hiçbirisi rejeksiyona özgü değildir. Çoğu merkez nakil sonrası allograft rejeksiyonu önlemek için iki ya da üçlü immünsüpresif ajan kullanmaktadır. Nakil sonrası uzun dönem komplikasyonlar açısından tüm hastalar rutin olarak izlenmelidir.

Anahtar sözcükler: Karaciğer nakli endikasyonu; uzun dönem takip; rejeksiyon.

ABSTRACT

While before 1980, one-year survival rate after liver transplantation was below 50%, now this rate is up to 80-90%. Indications for liver transplantation include: acute liver failure, complicated cirrhosis, some liver neoplasms and some liver based metabolic conditions caused by systemic disease. When MELD score of a patient with liver failure exceeds 10 points, evaluation for transplantation should start. Each patient should go under wide evaluation of cardiopulmonary disease, screening of occult infections and cancer and psychosocial evaluation. Early acute rejection happens in 90 days after liver transplantation. In case of rejection patients may present with symptoms of fever, fatigue, abdominal pain, hepatosplenomegaly and ascites which are not specific for rejection reaction. Most of the centers use combination of two or three immunosuppressive agents to suppress allograft rejection after transplantation. All patients should be screened for long-term complications routinely after transplantation.

Keywords: Liver transplantation indications; long term follow-up; rejection.

Dünyada ilk kez Thomas Starzl tarafından 1963 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin Denver kentinde gerçekleştirilen karaciğer nakli, 1980'li yıllarda büyük bir gelişme göstererek, bugün karaciğer yetmezliğinin tek tedavi seçeneği haline gelmiştir. 1990'lı yıllarda birçok ülkede pek çok yeni karaciğer nakli merkezi açılmış ve gerçekleştirilen ameliyat sayısında hızlı bir artış olmuştur. 1963'ten bu yana yapılan çalışmaların sonunda karaciğer nakli ameliyat teknikleri açısından üstün bir düzeye ulaşmıştır. 1980 öncesinde karaciğer nakli sonrasında bir yıllık sağkalım %50'nin altında iken, günümüz-

de bu oran %80-90'lara ulaşmıştır.^[1] Geçmişte karaciğer nakli, hastanın hayatını kurtarmak amacıyla son çare olarak başvurulacak bir manevra olarak görülmekteyken, günümüzde karaciğer yetmezliğinin daha erken evresinde yaşam kalitesini artırmak amacıyla uygulanması gereken radikal bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

KARACİĞER NAKLİNDE ENDİKASYONLAR

Karaciğer nakli için endikasyonlar akut karaciğer yetmezliği, komplike olmuş siroz, bazı

karaciğer neoplazmları ve sistemik bazı hastalıkların yol açtığı karaciğer bozukluklarıdır.

Akut karaciğer yetmezliği: Akut karaciğer yetmezliği karaciğer naklinde en öncelikli durumdur. Nakil yapılmazsa bu durum ya iyileşmeyle sonuçlanacak ya da günler içinde ölüme neden olacaktır.

Akut karaciğer yetmezliği daha önceden karaciğer hastalığı veya sirozu olmayan bir hastada ciddi akut karaciğer hasarı ve ensefalopati ile bozulmuş karaciğer sentez bozukluğunun birlikteliğidir (uluslararası normalleştirilmiş oran; INR >1.5). Yapılan çalışmalarda 26 haftadan daha kısa sürede geliştiği bilinen karaciğer yetmezliği akut olarak adlandırılmaktadır. Erişkinlerdeki akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenleri viral ve ilaç ilişkili akut karaciğer yetmezliğidir.^[2]

Siroz: Sirozun tek başına varlığı nakil için kesin endikasyon değildir. Hastanın portal hipertansiyona bağlı bir komplikasyon geçirmesi veya bozulmuş hepatik fonksiyona bağlı bir manifestasyona sahip olması durumunda nakil endikedir. Varis kanaması, asit ve ensefalopati son dönem karaciğer hastalığının primer bulguları olup bunların varlığında dekompanzasyondan söz edilir. Dekompanzasyonun başlaması sağkalımın ciddi olarak azaldığını gösterir. Başka bir komplikasyon olan hepatorenal sendrom gelişiminde ise acil nakil endikedir.

Sirozlu hastalar MELD (Model for End-stage Liver Disease) skorunun 15 ve üzerinde olması durumunda nakil için potansiyel birer aday olurlar. Aynı zamanda Child B sirozu ve portal hipertansiyon bulguları olan hastalar da daha düşük bir MELD skoruna sahip olmalarına rağmen nakil adayı olabilirler. Bir hastanın MELD skoru 10'u geçtiğinde nakil için değerlendirme süreci başlar. Nakil için yapılan ön değerlendirmenin erken başlaması sayesinde nakil öncesi hazırlıklar tamamlanır. Sirozlu hastalarda nakle karar verirken hastanın bilincinin iyi olması önem taşıdığından hazırlıklara erken başlamak önemlidir.^[3]

MELD skoruna göre sınıflamanın yanında bazı sağkalımı kısıtlayıcı MELD skoru haricindeki komplikasyon ve durumların varlığında da MELD skorunun 15'i geçmesi beklenmeden hastalar nakle aday olabilirler. Bu durumlar:

- Hepatosellüler karsinom (HCC)
- Hepatopulmoner sendrom
- Portopulmoner hipertansiyon (tedavi ile ortalama portal basıncın <35 mmHg olması durumunda)
- Familial amiloid polinöropati
- Primer hiperokzalüri
- Kistik fibrozis
- Hiler kolanjiokarsinom
- Hepatik arter trombozu (en erken nakilden 14 gün önce başlamış olmak kaydıyla)

Son olarak MELD harici komplikasyonlar dışında olup hastanın yaşam kalitesini ciddi olarak bozan ancak MELD skoruna yansımayan bazı eşlik eden hastalıkların varlığında da kar zarar hesabı yapılarak nakil düşünülebilir.

- Antibiyotik süpresyonu altında olan ve tekrarlayan biliyer girişim gerektiren reküren primer sklerozan kolanjit
- Refrakter asit
- Refrakter hepatik ensefalopati
- Refrakter varis kanaması
- Sürekli kan kaybına neden olan portal hipertansif gastropati
- Primer biliyer sirozu olan hastada dirençli kaşıntı

Karaciğer neoplazmları: Bazı kriterleri karşılayan primer karaciğer neoplazmları karaciğer nakli için adaydırlar. Hepatosellüler karsinom için ≤ 5 tek lezyon veya üç ayrı lezyonun büyüklüğünün <3 cm olması, gros vasküler yapılara invazyonun olmaması bölgesel lenf nodlarına veya uzak bölgelere metastazın olmaması durumunda karaciğer nakli düşünülebilir. Ayrıca bazı nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazlarında da karaciğer nakli düşünülebilir.

Karaciğer nakli ile tedavi edilebilen bazı neoplazmlar:^[4]

- Hepatosellüler karsinom
- Epiteloid hemanjioblastom
- Büyük hepatik adenomlar

Nakil yapılabilen karaciğer kökenli metabolik durumlar

- Familial amiloid polinöropati
- Primer hiperokzalüri

- Kistik fibrozis
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Glukojen depo hastalıkları tip 1 ve 4 (Von Giercke- Glukoz 6 fosfataz eksikliği, Andersen-Glukojen dallandırıcı enzim eksikliği)
- Tirozinemi
- Hemokromatozis
- Wilson hastalığı
- Akut intermitant porfiria

Karaciğer naklinde kontrendikasyonlar:^[3]

- Cerrahiye engel oluşturacak bir risk taşıyan ve düzeltilemeyen kardiyopulmoner bir hastalık varlığı
- Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)
- Karaciğer dışı kür olmayan bir malignite varlığı
- Metastatik HCC
- İntrahepatik kolanjiokarsinom
- Hemanjiosarkom
- Karaciğer naklini zorlaştıran anatomik anormallikler
- Kontrol altına alınamamış sepsis
- Serebral perfüzyon basıncının <40 mmHg olduğu karaciğer yetmezliği
- Medikal tedaviye uyumsuzluk
- Yeterli sosyal desteğin olmayışı

Alkolik karaciğer hastalığı olan hastaların nakil öncesi en az altı ay alkolden uzak kalmış olması gerekmektedir. Ayrıca alkol bırakma programına katılmış olmaları ve yeterli aile desteğinin varlığı gereklidir.

İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan hastalara karaciğer nakli bazı merkezlerde yapılmaya başlanmış olmakla birlikte yaygın değildir.

Vücut kütle indeksi 40 ve üzeri olan hastalarda karaciğer naklinin sonuçları olumsuzdur. Bu hastalar nakil öncesi kilo verme konusunda desteklenmelidir. Hangi hastaların nakil listesinden çıkarılacağı çelişkili olsa da bazı merkezler bu hastalara nakil öncesi tüp mide ameliyatı (sleeve gastrektomi) yapmaktadır.

NAKİL ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Nakil öncesi değerlendirmenin amacı hastanın cerrahi stresini, immünsüpresyonu ve nakil sonrası bakımı tolere etme yeteneğinin değerlendirilmesidir. Bu yüzden her hasta geniş bir kardiyopulmoner değerlendirmeye, gizli enfeksiyonlar ve kanserlerin taranmasına, psikososyal değerlendirmeye tabi tutulmaktadır.^[5-7]

Laboratuvar testleri:

- ABO-Rh kan grubu tayini
- Karaciğer biyokimya ve fonksiyonel testleri [alanine transaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfatase (ALP), bilirubin, INR]
- Tam kan sayımı
- Kreatinin klirensinin hesaplanması
- Serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyinin ölçülmesi
- Kalsiyum ve vitamin D düzeyleri
- Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), HIV, Hepatit A-B-C serolojileri
- İdrar incelemesi ve uyuşturucu analizi

Elektrokardiyogram (EKG), eforlu EKG, oksimetri, kanser taraması, enfeksiyöz hastalık taraması ve aşılama (hepatit A ve B, pnömokok, influenza, difteri, pertusis, ve tetanoz), hepatik görüntüleme ve HCC evrelemesi, üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi, kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, psikososyal değerlendirme ve eğitim tüm hastalara uygulanmalıdır.

NAKİL ALICILARININ UZUN DÖNEM YÖNETİMİ

Karaciğer nakli sonrası karşılaşılan bazı ciddi medikal sorunlar nedeniyle hastalar nakil sonrası yakından takip edilmelidir. Bu durumlar:

- Akut veya kronik rejeksiyon
- *İmmünsüpresyonun bazı komplikasyonları:* hipertansiyon, böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, malignite, dermatolojik sorunlar, diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi ve osteoporoz
- Biliyer komplikasyonlar
- Primer karaciğer hastalığının rekürrensi

Yukarıdaki hastalıklar yönünden karaciğer nakil alıcıları rutin olarak takip edilmelidir.

Yılda iki kez öykü ve fizik muayene ve yılda bir kez ağız ve diş sağlığı açısından değerlendirme.

Nakli takip eden altı ay boyunca hastalar her ay evdeki kan basıncı takiplerini doktorlarına bildirmelidir. Altı aylık takip sonrası hipertansiyon gelişmeyen hastalar bu açıdan altı ay arayla takip edilebilir.

Açlık kan şekeri ve HbA1c ölçümü ile altı ayda bir diyabet takibi ve eğer varsa yıllık göz dibi bakışı yapılmalıdır. Yıllık lipid profilleri takip edilmelidir.

Daha önceden koroner arter hastalığı olduğu bilinen veya koroner arter hastalığı için risk taşıyan tüm hastalara beş yılda bir kardiyak stres testi uygulanmalıdır.

İlk yıl boyunca, her 2-3 ayda bir tam idrar incelemesi yapılmalı, mikroalbuminüri düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı takip edilmelidir.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri nakil öncesi ve sonrasında her yıl yapılmalıdır.

Yıllık kanser taraması yapılmalı, nakil öncesi ve sonrası aşılama programına uyulmalı, alkol tüketiminden kaçınılmalı ve yeterli fiziksel aktivite açısından her hasta izlenmelidir.^[8]

KARACİĞER NAKLİNDE REJEKSİYON ZAMANI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Erken akut rejeksiyon karaciğer nakli sonrası 90 gün içinde gelişir. Erken akut rejeksiyon atakları hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte hastalar dışında hastanın prognozunu ve greft sağkalımını ters yönde etkilemez. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda bu durumda kullanan yüksek doz steroid tedavisi hastalığın seyrini olumsuz etkiler. Geç rejeksiyon ise greft sağkalımını olumsuz etkiler ve genellikle siklosporin ve takrolimusun düşük kan düzeyi ile ilişkilidir.^[9-11] Erken ve geç rejeksiyon ile ilgili yapılan bazı çalışmalar:

- Bir kohortta 672 erişkin karaciğer nakil alıcısından 490'ında (%64) özellikle ilk altı haftada en az bir rejeksiyon atağı gelişmiştir. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde ise ikinci bir rejeksiyon atağı daha gelişmiştir.^[12-14]
- Başka bir çalışmada geç akut rejeksiyon (180 gün sonrası) 415 hastadan 97'sinde (%23) gelişmiş olup çoğunluğu steroid tedavisine yanıt vermiş, %5'inde ise steroid direnç seyretmiştir. Geç rejeksiyon, viral etyoloji nedeniyle nakil yapılan hastalarda daha nadir görülmüştür.^[12-14]

İmmünesüpresif tedavinin düşük dozda kalması dışında bazı ek faktörler de rejeksiyon riskini artırmaktadır. Düşük alıcı yaşı, düşük insan lökosit antijeni (HLA)-DR uyumu, greftin 15 saat ve üzeri soğuk iskemiyeye maruz kalması, 30 yaş ve üzeri donör yaşı gibi faktörlerin varlığı rejeksiyon riskini artırmaktadır.

Alkolik karaciğer hastalığına bağlı nakil yapılan hastalar, otoimmün hastalıklar nedeniyle nakil yapılan hastalara kıyasla daha düşük rejeksiyon oranlarına sahiptir. Nutrisyonel durum akut rejeksiyonun gelişiminde önemli bir faktördür. Yapılan bir analizde nakil öncesi azalmış kol çevresi ölçümü rejeksiyon riskinin az olması ile ilişkili saptanmıştır.^[15]

Klinik bulgular

Hastalar rejeksiyon durumunda ateş, yorgunluk, karın ağrısı, hepatosplenomegali, asit gibi değişik klinik bulgularla seyredebilir. Ancak bu bulguların hiçbiri rejeksiyona özgü değildir.

Akut rejeksiyondan genellikle karaciğerin biyokimyasal testlerinde anormallik saptandığında şüphelenilir. Bunlar: aspartat aminotransferaz (AST), ALP, gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin düzeylerindeki yükselmelerdir. Bu yükseklikler rejeksiyon atağının ciddiyeti ile ilişkili olmayıp duyarlı ve özgül değildir. Nakilden kısa süre sonra geçici olarak ALP ve GGT'de olan yükseklikler saklanma hasarı olarak adlandırılır. Akut rejeksiyondan farklı olarak bilirubin ve transaminaz düzeyleri etkilenmez.

Karaciğer biyokimyasal testlerinin akut rejeksiyonun saptanmasındaki kısıtlı rolleri nedeniyle başka testler geliştirilmiştir.

Çözünür interlökin (IL)-2 reseptörü ve çözünür CD8 düzeyleri akut rejeksiyonun saptanmasında özgül testler olarak önerilmiş ancak nakil sonrası CMV hepatitinde de interlökin-2 ve CD8 düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Akut rejeksiyonu göstermede özgün olduğu düşünülen ve halen araştırılmakta olan diğer belirteçler: beta-2 mikroglobulin, serum ve safra tümör nekroz faktör alfa, eozinofili, safra IL-6 düzeyidir.

Akut rejeksiyonun saptanmasında en yeni yaklaşım safrada alanin aminopeptidaz N (APN) ölçümüdür. Serum kompleman 4 düzeyi ve ALT ölçümü de bu konuda araştırılmaktadır. Ayrıca

hepatosit kökenli mikro RNA'lar (HDmiRs, mir-122, miR-148a) akut rejeksiyon göstergeleri olarak değerlendirilmektedir.^[16-22]

Karaciğer biyopsisi

Akut rejeksiyon tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir. Çok kullanışlı olmasına rağmen, nakil alıcılarında az da olsa komplikasyon riski taşımaktadır.

Rejeksiyonun üç ana bulgusu vardır:

- Portal triadda karışık inflamatuvar hücre infiltrasyonu
- İnterlobüler safra kanal epitelini içeren destrüktif veya non destrüktif, non süpüratif kolanjit
- Endoteliitis

Biyopsinin yeterli sayılması için iki farklı yerden alınmış ve beş portal alan içeren biyopsi örneğinin incelenmesi gerekmektedir.

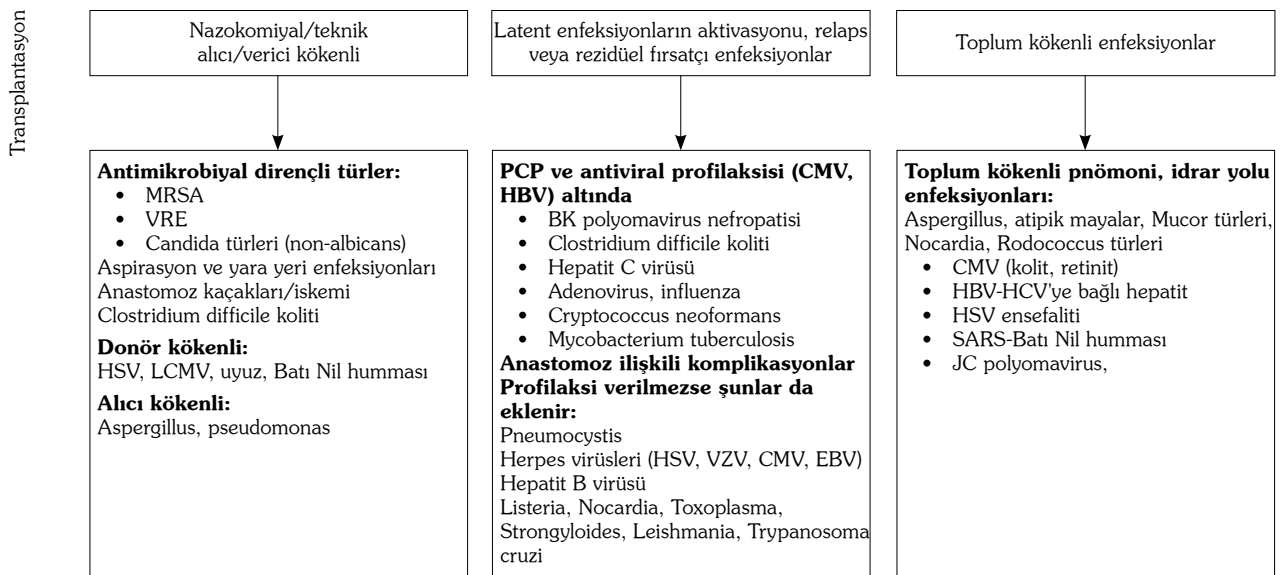
Rejeksiyon aktivite indeksi (RAİ) skorlaması rejeksiyon şiddetini belirlemede kullanılmaktadır. Rejeksiyon aktivite indeksi ≤ 4 ise hafif akut rejeksiyondan bahsedilir. Rejeksiyon aktivite indeksi skorunun rejeksiyonda kullanılan steroid tedavisine yanıtla ilişkili olmadığı yapılan çalışmalarda saptanmıştır.^[23-29]

Ayırıcı tanı

Nakil sonrası ilk birkaç gün içinde gelişen karaciğer biyokimyasal testlerindeki yükselme hepatic arter trombozu, saklama hasarı, biliyer anastomoz kaçağı primer greft fonksiyon azlığı, sepsis veya şok nedeniyle görülebilir. Hepatik disfonksiyon görüldüğünde Doppler ultrason yapılmalı ve karaciğer biyopsisi alınmalıdır. Diğer nakil sonrası karaciğer allogreft disfonksiyonu nedenleri: CMV, EBV, enfeksiyonları, tekrarlayan hepatit B veya C enfeksiyonu, ilaç ilişkili karaciğer hasarı, fonksiyonel kolestaz ve siklosporin toksisitesi.

NAKİL SONRASI İMMÜNSÜPRESYON

Çoğu merkez nakil sonrası allogreft rejeksiyonu önlemek için iki ya da üçlü immünsüpresif ajan kullanılmaktadır. Genel olarak bu kombinasyon prednizon, siklosporin ya da takrolimus gibi bir kalsinörin inhibitörü, ve ek olarak mikofenolat mofetil, azatioprin, sirolimustan birinden oluşur. Hastada yeterli karaciğer fonksiyonu sağlanıp altı ay boyunca rejeksiyon gelişmezse bu tedaviye genellikle monoterapi olarak bir kalsinörin inhibitörü ile devam edilir.



Şekil 1. Solid organ naklini takiben gelişen enfeksiyonların zaman çizgisi ve sık görülen enfeksiyon etkenleri. MRSA: Metisilin dirençli stafilokokkus aureus; VRE: Vankomisine dirençli enterokok; HSV: Herpes simpleks virüsü; LCMV: Lenfositik koryomenenjit virüsü; CMV: Sitomegalovirüs; HBV: Hepatit B virüsü; VZV: Varisella zoster virüsü; EBV: Epstein Barr virüsü; HCV: Hepatit C virüsü. (Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med 2007; 357:2601. Modifiye edilmiştir.)

Tüm immünsüpresiflerin kan düzeyini değiştiren ilaçlar mevcut olduğundan yeni bir ilaç başlanmadan önce mutlaka bu durum gözden geçirilmelidir.

İMMÜNSÜPRESYONUN KOMPLİKASYONLARI

Enfeksiyonlar: Nakil sonrası en önde gelen ölüm nedeni enfeksiyonlardır. Bir otopsi serisinde 321 ölümün %64'ünden enfeksiyonun sorumlu olduğu saptanmıştır. Ciddi enfeksiyonlar genellikle nakil sonrası ilk üç ayda görülür. Ancak greft fonksiyonu zayıf olan hastalarda greft rejeksiyonunu önlemek için immünsüpresif tedavinin dozunun artırılması da ilerleyen dönemlerde bu hastalarda fırsatçı enfeksiyonlarla karşılaşmamıza neden olabilir. Nakil sonrası ateş nedeniyle başvuran hastada dikkatli bir fizik muayene ile olası enfeksiyon odağı araştırılmalı, tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, kan, idrar, balgam kültürleri alınmalı, gerekli olan görüntülemeler istenmelidir.^[30-32]

Metabolik sendrom: Karaciğer nakiline giden çoğu adayda mevcut metabolik sendromun immünsüpresif tedaviyle alevlenmesi dışında *de novo* metabolik sendrom gelişmektedir. Metabolik sendroma yol açan bazı immünsüpresifler:

- Hipertansiyon: Glukokortikoidler, siklosporin >takrolimus
- Diyabetes mellitus: Glukokortikoidler, takrolimus >siklosporin
- Obezite: Glukokortikoidler, siklosporin
- Dislipidemi: Glukokortikoidler, siklosporin >takrolimus, sirolimus

Metabolik sendrom komponentlerinin varlığı nakil hastalarında artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.^[33,34]

Kardiyovasküler risk: Karaciğer nakil alıcılarında metabolik sendrom riskinin artmasıyla birlikte kardiyovasküler riskin de artması kaçınılmazdır. 1312 karaciğer nakil alıcısının katıldığı bir çalışmada yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuna göre kardiyovasküler olayların görülme riski rölaf olarak 2.6 kat artmış olduğu saptanmıştır.^[35,36]

Akut ve kronik böbrek hastalığı: Kronik böbrek hastalığı insidansının görüldüğü en iyi veri 37.000 karaciğer nakil alıcısının ortalama 36 ay izlendiği bir çalışmadan elde edilmiştir. Kronik

böbrek hastalığı tanısı GFR <30 mL/dk olduğunda kabul edilmiş ve buna göre takip sonunda hastaların %14'ünde kronik böbrek hastalığı gelişmiştir. Kronik böbrek hastalığı gelişmesi için risk faktörleri: kalsinörin inhibitörü tedavisi kullanma, ileri yaş, nakil öncesi düşük GFR, kadın cinsiyet, ameliyat sonrası akut böbrek hasarı gelişmesi, başlangıçta var olan diyabet ve hipertansiyon tanılarının olması, HCV enfeksiyonu varlığıdır.^[37,38]

Metabolik kemik hastalığı: Kemik kaybının büyük kısmı nakil sonrası altı ay içinde gelişmekte ve genellikle omurgada mikrokırıklar gözlenmektedir. Glukokortikoid tedavinin yanında hayvan çalışmalarında siklosporin ve takrolimus tedavisinin de osteopeniye yol açtığı gösterilmiştir.^[39]

De novo malignite gelişimi: Nakil sonrası cilt kanseri, lenfoproliferatif bozukluklar, kolorektal kanser, baş-boyun kanserleri, akciğer ve meme kanseri, jinekolojik ve prostat kanserli, mesane ve renal kanser insidanslarının arttığı bilinmektedir.^[40] Bu kanserlerin erken tanısına yönelik izlem programları geliştirilmiştir. Bu izlem programında:

- Yıllık toraks bilgisayarlı tomografisi
- Yıllık abdomen bilgisayarlı tomografisi
- Yıllık ürolojik değerlendirme ve erkeklerde PSA ölçümü
- Kadınlarda yıllık servikal Pap smear alınması
- Kadınlarda yıllık mammogram
- Daha erken yapılmasına gerek yoksa nakilden üç yıl sonra başlanarak her beş yılda bir tekrarlanan kolonoskopi

NAKİL SONRASI PRİMER HASTALIK REKÜRRENSİ

Nakil sonrası tekrarlamayan hastalıklar: Biliyer atrezi, polikistik karaciğer hastalığı, Caroli hastalığı, Alagille sendromu, doğuştan hepatik fibrozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, akut toksisiteye bağlı karaciğer yetmezliği.

Ancak hepatit B ve C'ye bağlı karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hemokromatozis, alkolik karaciğer hastalığı, hepatosellüler karsinoma nakil sonrası tekrarlayabilir.

Rekürrens en sık nedenleri hepatit B ve C'ye bağlıdır. Hepatit B virüsünün nakil sonrası tekrarlanması hepatit B immünglobulinin nakil öncesi ve sonrasında belli aralıklarla uygulaması ile önlenir. Ayrıca entakavir ve tenofovir gibi etkin antiviral tedaviyle de hepatit B rekürrens sıklığı azalmıştır.^[41]

Ne yazık ki nakil sonrası HCV rekürrensi ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yapılan çalışmalarda hepatit C'ye bağlı rekürrensi önlemede en etkili yöntem farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren oral antiviral tedavilerin kombine edilmesidir. Örneğin yapılan bir çalışmada ombitasvir, ritonavir, dasabuvir ve ribavirin tedavilerinin kombine edilmesiyle 34 genotip 1 HCV ile enfekte hastada %97 kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. Başka yüz güldürücü sonuçlar, sofosbuvir ledipasvir ya da daclatasvir ile kombinasyonuyla da elde edilmiştir.^[41]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med* 2004;351:2678-80.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
- Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
- Eghtesad B, Aucejo F. Liver transplantation for malignancies. *J Gastrointest Cancer* 2014;45:353-62.
- Zoghbi GJ, Patel AD, Ershadi RE, Heo J, Bynon JS, Iskandrian AE. Usefulness of preoperative stress perfusion imaging in predicting prognosis after liver transplantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1066-71.
- Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-9.
- Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, Neumann UP, Jonas S, Neuhaus R, et al. Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transpl* 2006;12:394-401.
- McCashland TM. Posttransplantation care: role of the primary care physician versus transplant center. *Liver Transpl* 2001;7:2-12.
- Neuberger J, Adams DH. What is the significance of acute liver allograft rejection? *J Hepatol* 1998;29:143-50.
- Dousset B, Conti F, Cherruau B, Louvel A, Soubrane O, Houssin D, et al. Is acute rejection deleterious to long-term liver allograft function? *J Hepatol* 1998;29:660-8.
- Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:973-83.
- Adams DH, Neuberger JM. Patterns of graft rejection following liver transplantation. *J Hepatol* 1990;10:113-9.
- 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;54:821-4.
- Anand AC, Hubscher SG, Gunson BK, McMaster P, Neuberger JM. Timing, significance, and prognosis of late acute liver allograft rejection. *Transplantation* 1995;60:1098-103.
- Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638-45.
- Adams DH, Wang L, Hubscher SG, Elias E, Neuberger JM. Soluble interleukin-2 receptors in serum and bile of liver transplant recipients. *Lancet* 1989;1:469-71.
- Perkins JD, Nelson DL, Rakela J, Grambsch PM, Krom RA. Soluble interleukin-2 receptor level as an indicator of liver allograft rejection. *Transplantation* 1989;47:77-81.
- Adams DH, Mainolfi E, Elias E, Neuberger JM, Rothlein R. Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 after liver transplantation--evidence of local release within the liver during graft rejection. *Transplantation* 1993;55:83-7.
- Adams DH, Burnett D, Stockley RA, Hubscher SG, McMaster P, Elias E. Biliary beta 2-microglobulin in liver allograft rejection. *Hepatology* 1988;8:1565-70.
- Foster PF, Sankary HN, Hart M, Ashmann M, Williams JW. Blood and graft eosinophilia as predictors of rejection in human liver transplantation. *Transplantation* 1989;47:72-4.
- Hoffmann MW, Wonigeit K, Steinhoff G, Behrend M, Herzbeck H, Flad HD, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in rejecting human liver grafts. *Transplant Proc* 1991;23:1421-3.
- Umehita K, Monden M, Tono T, Hasuike Y, Kanai T, Gotoh M, et al. Determination of the presence of interleukin-6 in bile after orthotopic liver transplantation. Its role in the diagnosis of acute rejection. *Ann Surg* 1996;223:204-11.

23. Bubak ME, Porayko MK, Krom RA, Wiesner RH. Complications of liver biopsy in liver transplant patients: increased sepsis associated with choledochojejunostomy. *Hepatology* 1991;14:1063-5.
24. Larson AM, Chan GC, Wartelle CF, McVicar JP, Carithers RL Jr, Hamill GM, et al. Infection complicating percutaneous liver biopsy in liver transplant recipients. *Hepatology* 1997;26:1406-9.
25. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997;25:658-63.
26. Snover DC, Freese DK, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, Ascher NL. Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Pathol* 1987;11:1-10.
27. Demetris AJ, Qian SG, Sun H, Fung JJ. Liver allograft rejection: an overview of morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 1990;14:49-63.
28. Foster PF, Sankary HN, Williams JW, Bhattacharyya A, Coleman J, Ashmann M. Morphometric inflammatory cell analysis of human liver allograft biopsies. *Transplantation* 1991;51:873-6.
29. Foster PF, Bhattacharyya A, Sankary HN, Coleman J, Ashmann M, Williams JW. Eosinophil cationic protein's role in human hepatic allograft rejection. *Hepatology* 1991;13:1117-25.
30. Torbenson M, Wang J, Nichols L, Jain A, Fung J, Nalesnik MA. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998;11:37-46.
31. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 1998;26:59-65.
32. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
33. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011;17:15-22.
34. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl* 2015;21:889-96.
35. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001;7:811-5.
36. Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, Barnes D. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery* 2002;132:775-80.
37. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
38. Corman SL, Coley KC, Schonder KS. Effect of long-term tacrolimus immunosuppression on renal function in liver transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2006;26:1433-7.
39. Haagsma EB, Thijn CJ, Post JG, Slooff MJ, Gips CH. Bone disease after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1988;6:94-100.
40. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009;125:1747-54.
41. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375-82.