

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**CANLI VERİCİLİ KARACİĞER NAKLİNDE ANTİKOR ARACILI
REJEKSİYON VE ANTİ-HLA İNCELEMENİN GEREKLİLİĞİ: ERKEN
DÖNEM SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin KOCAASLAN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sezai YILMAZ**

MALATYA-2018

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**CANLI VERİCİLİ KARACİĞER NAKLİNDE ANTİKOR ARACILI
REJEKSİYON VE ANTİ-HLA İNCELEMENİN GEREKLİLİĞİ: ERKEN
DÖNEM SONUÇLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin KOCAASLAN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sezai YILMAZ**

MALATYA–2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Rejeksiyon Mekanizmaları ve Türleri	2
2.1.1 T Hücre Aracılı Rejeksiyon (TCMR, selüler).....	3
2.1.1.1 Akut Selüler Rejeksiyon.....	3
2.1.1.2 Kronik Selüler Rejeksiyon.....	4
2.1.2 Antikor Aracılı Rejeksiyon (AMR, humoral)	5
2.1.2.1 Hiperakut AMR.....	5
2.1.2.2 Akut AMR.....	5
2.1.2.3 Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon	6
3. MATERYAL-METOD	7
3.1 Hastalar	7
3.2 Luminex PRA Tanımlama Yöntemi	7
3.3 Kliniğimizde Karaciğer Nakli Hastalarında İmmünespresif Tedavi Protokol....	8
3.4 İstatistiksel Analiz	8
4. BULGULAR	9
5. TARTIŞMA	13
6. SONUÇ	14
KAYNAKLAR	15
EKLER	18
Ek-1 Karaciğer Nakil Enstitümüzde İmmünespresyon Protokolü	18

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Sezai Yılmaz olmak üzere, eğitimimde emeği geçen Prof. Dr. Cüneyt Kayaalp, Prof. Dr. Cengiz Ara, Prof. Dr. Burak Işık, Prof. Dr. Cemalettin Aydın, Prof. Dr. Abuzer Dirican, Prof. Dr. Turgut Pişkin, Prof. Dr. Mustafa Ateş, Doç. Dr. Dinçer Özgör, Doç. Dr. Sami Akbulut, Doç. Dr. Emrah Otan, Doç. Dr. Sait Murat Doğan, Doç. Dr. Fatih Sümer, Doç. Dr. Fatih Özdemir, Dr. Öğr. Üyesi Veysel Ersan, Dr. Öğr. Üyesi Volkan İnce, Dr. Öğr. Üyesi Cemalettin Koç, Dr. Öğr. Üyesi Bora Barut, Dr. Öğr. Üyesi Adil Başkıran, Dr. Öğr. Üyesi Koray Kutlutürk, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Gönültaş Dr. Öğr. Üyesi Kemal Barış Sarıcı, Dr. Öğr. Üyesi Sertaç Usta hocalarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, servis ve yoğun bakımlarda birlikte çalıştığım hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin KOCAASLAN

ÖZET

Amaç: Canlı vericili karaciğer nakli yapılan hastalarda karaciğer enzim yüksekliği ile preoperatif ve postoperatif anti-HLA antikor düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Metaryel ve Metod: Kasım 2017-Mart 2018 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde canlı vericili karaciğer nakli yapılan 70 hastada preop ve postop 3-6 ay aralığında anti-HLA antikor düzeyleri tarandı. Ameliyat sonrası erken dönemde karaciğer fonksiyon testleri 3 kattan fazla artmış olan 18 hasta ile diğer 43 hasta karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında recipient yaşı, cinsiyeti, etyoloji, MELD skoru, alıcı kan grubu, alıcı verici arasındaki HLA uyumsuzluğu, alıcı-verici akrabalık durumu, donör yaşı, hastaların KCFT enzimlerinin pik yaptığı dönemdeki WBC, hemoglobin, trombosit, BUN, kreatinin, INR, total bilirubin, takrolimus kan seviyeleri, preoperatif ve postoperatif PRA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç: Canlı vericili karaciğer nakli yapılmış hastalarda altta yatan başka sebep olmaksızın(vasküler, biliyer patoloji, enfeksiyon) karaciğer fonksiyon testlerinin aşırı yükselmesi, anti-HLA antikor düzeyleri ile ilişkili olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Antikor aracılı rejeksiyon, Anti-HLA antikor, Canlı vericili karaciğer nakli

ABSTRACT

Aim: To investigate the relationship between hepatic enzyme elevation and preoperative and postoperative anti-HLA antibody levels in patients with living donor liver transplantation.

Materials and Methods: 70 patients who undergo living donor liver transplantation between November 2017 and March 2018, anti-HLA antibody levels were scanned preop and postop 3-6 months, in Inonu University Liver Transplantation Institute. Postoperatively, 18 patients which had elevated liver enzymes(more than tree times) compared with 43 other patients.

Findings: There was no statistically significant difference between two groups about recipient age, gender, etiology, MELD score, recipient blood group, donor-recipient HLA mismatch, recipient-donor relativity, donor age, WBC, hemoglobin, thrombocyte, BUN, creatinine, INR, total bilirubin, tacrolimus blood levels, preoperative and postoperative PRA values at the time of elevated liver enzymes.

Conclusion: There may not be an association between liver enzyme elavation-without any underlying pathology(bilier-vaskuler or infection) and anti-HLA antibody levels in living donor liver transplant patients.

KEYWORDS

Antibody-mediated rejection , Anti-HLA antibody, Living donor liver transplantation

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR:	Akut selüler rejeksiyon
ALT:	Alanin amino transferaz
ALP:	Alkalen fosfataz
AMR:	Antiko aracıli rejeksiyon
AST:	Aspartat amino transferaz
BUN:	Kan üre nitrojeni
CNI:	Kalsinörin inhibitörleri
DSA:	Donöre özel antikor
GFR:	Glomeruler filtrasyon hızı
GGT:	Gama glutamil transferaz
HBV:	Hepatit B virüsü
HCC:	Hepatoselüler karsinom
HLA:	İnsan Lökosit Antijenleri
INR:	Uluslararası normalleştirme oranı
IV:	(Lt.)Intravenoz
KCFT:	Karaciğer fonksiyon testleri
MELD:	Son dönem karaciğer hastalığının skarlama modeli
MMF:	Mikofenolat Mofetil
mTOR:	(İng.) Mammalian Target of Raoamycin
NFAD:	Aktive T hücrelerinin Nükleer Faktörü
NK:	Doğal yok edici hücreler
PBS:	Primer biliyer siroz
PRA:	Panel reaktif antikor
PSC:	Primer sklerozan kolanjit
TCMR:	T hücre aracıli rejeksiyon
WBC:	Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğer Naklinde Rejeksiyon türleri.....	3
---	---



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo1: Karaciğer Nakli Rejeksiyonunda Diagnostik Kriterler (Banff Kriterleri) (31).....	6
Tablo 2 : Karaciğer Enzimleri Yükselmiş Hastalar ve diğer hastaların demografik bulgularının karşılaştırılması.....	9
Tablo 3 : Karaciğer Enzimleri Yükselmiş Hastalar ve diğer hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	10
Tablo 3 ün devamı	11



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antikor aracılı rejeksiyon(AMR) , ABO uyumlu ortotopik karaciğer nakillerinde nadir rastlanan bir komplikasyondur. Yakın zamana kadar bir çok transplant merkezi donör spesifik antikor(DSA) ları karaciğer nakli sonuçları açısından pek önemsemezdi. Ancak 1990' lardan itibaren bazı nakil ekipleri tarafından pozitif crossmatch'li karaciğer nakillerinde , negatif crossmatch'li karaciğer nakillerine göre daha fazla greft kaybı olduğu belirtilmiştir.(1-3) Klinikler nakil öncesi insan lökosit antijen(HLA) antikorlarının(preformed) nakil sonrası rejeksiyon riskini artırdığına yönelik çalışmalar yapmışlardır.(4-15) Bazı çalışmalar ise karaciğer nakli sonrası oluşan HLA antikorlarının(de novo) rejeksiyon riskini artırdığını göstermiştir.(16)

Biz de çalışmamızda Kasım 2017 ve Mart 2018 arasında canlı vericili karaciğer nakli yapılmış 70 hastadan, karaciğer fonksiyon testleri anormal artış göstermiş olan 18 hasta ile diğer hastaların preop ve postop 3-6. ay aralığındaki anti-HLA antikor düzeylerini AMR açısından retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

İlk başarılı karaciğer nakli 1960'ların sonunda yapıldı(17) ancak operasyon tekniklerindeki eksiklikler, postoperatif komplikasyonlar,organ saklama koşullarında ,immunsupresif tedavilerdeki yetersizlikler, ve greft rejeksiyonu nedeniyle 1 yıllık sağkalım %30 dan azdı.(18,19) Ameliyat tekniklerindeki gelişmeler, komplikasyon yönetiminin geliştirilmesi ve siklosporinin 1980'lerde(20) kullanıma girmesi , 5 ve 10 yıllık sağkalımları %70 ve %50 lere kadar çıkardı.(21-23)

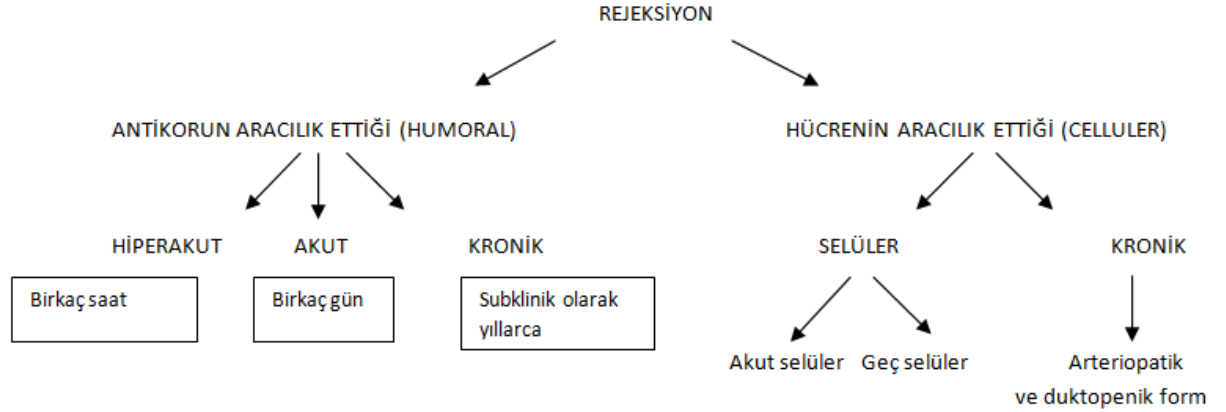
Allojenik hücrelerle yüzleşme hem hücresel hem de humoral immün reaksiyonlara yol açar. Böbrek allogreftlerinin(24) aksine, karaciğer greftleri humoral rejeksiyona daha dirençli kabul edilir. Bununla birlikte, antikor aracılı alloreaktivite mekanizmalarının allogreft rejeksiyonunda rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır.(25)

2.1 Rejeksiyon Mekanizmaları ve Türleri

Karaciğer Naklinde 2 çeşit rejeksiyon vardır

- T hücre aracılı rejeksiyon (TCMR,selüler)
 - Akut ve kronik
- Antikor aracılı rejeksiyon (AMR,humoral)
 - Hiperakut , akut ve kronik

Şekil 1. Karaciğer naklinde rejeksiyon türleri



2.1.1T Hücre Aracılı Rejeksiyon (TCMR, selüler)

TCMR ağırlıklı olarak CD4 ve CD8-pozitif T hücreleri aracılığıyla olur ve portal inflamasyon, endotelit ve safra kanalı hasrına yol açar . Bu özellikler Banff(31) sınıflandırma sisteminde Rejeksiyon Aktivite İndeksi olarak bilinen bir nicel skorlama sistemi kullanılarak (belirsiz, hafif, orta ve ciddi) derecelendirilmiştir. Altı ay genellikle erken ve geç TCMR sınıflaması için bir zaman göstergesi olarak kullanılır. Histolojik özellikler her ikisinde de benzerdir: nekrozla ilişkili santral perivenülit, daha az safra kanalı hasarı ve daha homojen histiosit, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu.

2.1.1.1 Akut Selüler Rejeksiyon

Diğer katı organlara benzer şekilde, karaciğerin transplantasyonu da konakçıda güçlü bir immün yanıtı uyarır. Bu cevap alloantijenlerin tanınmasıyla çökeltir ve doğrudan alıcı-verici insan lökosit antijenlerinin (HLA'lar) uyumsuzluklarıyla ilgilidir. Dendritik hücreler ve donör kaynaklı diğer antijen sunan hücreler (yolcu lökositleri olarak adlandırılırlar) doğrudan alloreaktif T hücresi aktivasyonunun ilk başlatıcıları olmasına rağmen, alıcı antijen sunan hücreleri bu rolü kısa süre sonra, dolaylı yol ile gerçekleştirir. Kökeni ne olursa olsun, antijen sunan hücreler, bölgesel ikincil lenfoid organlara ilerler, böylece HLA-T hücre reseptörü aracılığıyla konakçının T hücrelerini aktive ederler.(26) TCR'nin kendinden olmayan HLA'nın tanınması, T hücresi aktivasyonuna yol açan hücre içi değişiklikleri başlatır. Bu aktivasyon, genellikle sinyal 1 olarak adlandırılır.(27,28) Alloantijen yanıtının bir sonraki adımı Sinyal 2 olarak tanımlanır. Kostimülasyon Sinyali olarak da adlandırılır. APC ler üzerindeki CD80 ve CD86 molekülleri T hücresi üzerindeki CD28 moleküllerine bağlanır(29,30). Tam bir T hücre

aktivasyonunun oluşması için hem sinyal 1 hem de sinyal 2 nin oluşması gereklidir. Bu iki sinyal oluşuktan sonra diğer aşamalar meydana gelir(defosforilasyon, ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörü-NFAD- stoplazmadan nükleusa geçmesi gibi). Nükleusta NFAD hem IL-2 hem de IL-2R nin transkripsiyonunu artırır. IL-2 T hücre yüzeyindeki IL-2R ye bağlanınca Sinyal 3 olarak tanımlanan intraselüler kaskat Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) aktive eder. Bu, hücre siklusunun G0 dan G1 e geçişini sonuçta da T hücrelerinin bölünmesini, çoğalmasını ve diferansiyasyonunu başlatır. Bu olay lenfoid organları uyarır, karaciğer greftini infiltre eder ve inflamasyon cevabını organize eder.

2.1.1.2 Kronik Selüler Rejeksiyon

Akut selüler rejeksiyonun aksine, kronik rejeksiyonun patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Multifaktöriyel olabilir ve bunlar vasküler oklüzyon , antikorlar ve hücrelerin aracılık ettiği yolakları içerebilir.(32,33) Sık akut selüler rejeksiyon atakları sonrası oluşabilir. Kronik rejeksiyon obliteratif arteriopati (arteryel enflamasyonun sebep olduğu), interstisyel enflamasyon, parankimal hücrelerin hasar ve atrofisi, interstisyel fibrozis, lenfatik ve lenfoid dokuların bütünlüğünün bozulması ile karakterizedir. Arteryel değişiklikler daha büyük arterleri etkilediğinden karaciğer allogreftinde duktopeni ile karakterizedir ancak karaciğer biyopsi spesmenlerinde daha küçük arterlerde bu değişiklikleri görmek oldukça güçtür.(34-36)

Her ne kadar kronik terimi bir zaman dilimini işaret etse de, kronik rejeksiyon karaciğer nakli sonrası aylar yıllar sonra görülebilir, herhangi bir zaman dilimine sınırlı değildir. Karaciğer naklinin ilk bir yılında bile greft yetmezliğine sebebiyet verebilir. Progresif kolestatik greft disfonksiyonu ile kendini gösterir.(35-37) Kronik rejeksiyon % 3-17 oranında ortaya çıkar. Takrolimus bazlı immunsupresif rejim alanlarda daha az oranda görülür.(36-37) Obliteratif arteriopati ve duktopeni karakteristik histopatolojik bulgulardır.

Kronik rejeksiyonun bazı hastalarda reversibl olabileceği ile ilgili olarak karaciğer greftleri diğer solid organ greftlerinden farklıdır.(38-41) Tedaviye yanıt vermeyenler retransplantasyona ihtiyaç duyarlar. Tedavi immunsupresif rejim dozajının artırılmasıdır. Bazı olgularda mTOR inhibitörlerinin (everolimus) ilavesi, CNI nin yüksek dozuna bağlı toksisiteden kaçınmak ve immün kaskadın farklı yerlerine etki ile iyi sonuçlar alınabilir.(42-44) Kronik rejeksiyonlu olup tedaviye yanıt vermeyen

recipientlerde aşağıdaki özellikler öne çıkmıştır: Donör yaşı, total serum bilirubini, aşırı safra duktus kaybı, köpük hücre kümelerinin mevcudiyeti(35,37)

2.1.2 Antikor Aracılı Rejeksiyon (AMR, humoral)

2.1.2.1 Hiperakut AMR

Ciddi bir antikor aracılı rejeksiyon türü olan hiper akut AMR organ iflasıyla kendini gösterir. Saatler içinde alınan biyopsilerde endotelial hasar, fibrin depolanması, konjesyon, diffüz hepatosit hasarı, hemoraji ve az inflamasyonun görülür. Genel görünüşte karaciğer konjeste ve hemorajik nekroz görülür. Klinik ve histolojik olarak hiperakut rejeksiyonun spesifik bir bulgusu yoktur. Hemorajik nekroz görülen erken greft kaybı vakalarında ayrıntılı incelemede antikor aracılı sebep bulunamamıştır.(45-47)

2.1.2.2 Akut AMR

AMR, önceden oluşturulmuş antidonör antikorları(preformed) veya transplant sonrası gelişen (de novo) antikorları ile gelişir. (48–52) Preformed antidonör antikorları ABO antijenlerine veya endotel hücrelerindeki HLA sınıf I ve sınıf II antijenlerine bağlanır. DSA'lar endotelial hücrelere bağlanır ve kompleman fiksasyonu aktivasyonu ve C4d birikimi ki endotelial prokoagülasyona ve kemotaktik faktörlerin makrofajı, NK hücrelerini ve nötrofilleri uyarak aktive olmasına yol açarlar. (53–55) Endotelial hücre hasarı lökositlerin marjinalizasyonuna ve fibrin mikrotrombüslerinin histolojik manifestasyonlarına (56-59) ve kapiller dilatasyon sonrası miyofibroblastlar ile onarım ve iyileşmenin olmasına neden olur. Bu fibrozis ve yeniden biçimlenme kan akışının azalmasına neden olur bu da hipoksi ve bozulmuş fonksiyona yol açar.(60-62)

Akut AMR nin histolojik olarak kesin özellikleri yoktur. Obstrüktif kolanjiyopati ve reperfüzyon hasarı da aynı özellikleri gösterir. Akut AMR tanısı için Banff Çalışma Grubu'nun belirlediği 4 özellik gereklidir.(Tablo-1)

AMR insidansı, doğuştan gelen karaciğer direnci, preop yapılan immünolojik testler, gelişmiş immünoşüpresan tedavileri ve plazmaferez nedeniyle düşüktür.(63-65) AMR'nin kesin insidansı bilinmemektedir çünkü tanı güçtür. AMR'nin gelişimi, antikora bağlı olarak saatler ile günler, aylar arasında değişmektedir ve klinikte serum karaciğer enzim seviyelerinde artış, protrombin zamanında artış ve trombositlerde azalma ile kendini gösterir.(66)

2.1.2.3 Kronik AMR

Kronik AMR tanısı çok daha zor olan bir durumdur. Çünkü klinik ve histolojik olarak ayırıcı tanısını yapmak zordur. Ayrıca eşlik eden immunsupresyon tedavileri, klinik ve histolojik semptomların uzun sürmesi ve diğer patolojik sebeplerin de olayı gölgelemesi buna sebep olmaktadır.

Histopatolojik bulgular kalıcı DSA lar, portal, periportal ve santral perivenüler alanların lenfosit ve plazma hücreleri ile inflamasyonu, interfaz aktivitesi, farklı derecelerdeki fibrozis ile karakterizedir. Bazı çalışmalarda biliyer striktürlerin, obliteratif arteriyopatinin ve nodüler rejeneratif hiperplazinin de kronik AMR den kaynaklandığından şüphelenilmiştir.(36)

TABLO-1 Karaciğer Nakli Rejeksiyonunda Diagnostik Kriterler (Banff Kriterleri) (31)

TCMR (3 kriterden en az 2 tanesinin pozitif olması) • Portal inflamasyon • Nonsupuratif kolanjit • Portal endotelit
Akut AMR (4 kriter de olmalı) • Histolojik hasar(mikrovaskülit,portal ödem,safra duktus reaksiyonu,portal mikrovasküler endotelial hipertrofi) • Dolaşımda DSA ların varlığı • Diffüz C4d depozitleri • Diğer sebeplerin dışlanması
Geç kronik rejeksiyon(5 kriterden 2 si olmalı) • %50 den fazla portal alanda safra kanalı kaybı • %25ten fazla portal alan arteriollerinin kaybı • Orta veya ciddi köprüleşen fibrozis • Perihiler hepatik arter dallarının daralması • Sinüzoidal köpük hücrelerinin ve kolestazi görülmesi

3. MATERYAL-METOD

3.1 Hastalar

Kasım 2017-Mart 2018 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitü'sünde canlı vericili karaciğer nakli yapılan 70 hasta ve donörü çalışmaya alındı.

Hastaların karaciğer nakil endikasyonları şu şekildeydi:

16 HBV, 15 kriptojenik, 7 HBV+HCC, 7 Budd Chiari, 5 otoimmün hepatit, 3 Wilson hastalığı, 3 akut karaciğer yetmezliği, 2 HCC, 2 biliyer atrezi, 1 HCV, 1 hepatoblastom, 1 Berardinelli Seip Sendromu tip-2, 1 fibrokistik karaciğer hastalığı, 1 neonatal kolestaz, 1 primer biliyer siroz, 1 primer hiperoksalüri, 1 primer sklerozan kolanjit, 1 tirozinemi

Çalışmaya katılan 70 hastanın 9'u bu periyotta ex olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Kalan 61 hastanın 18'inde postoperatif erken dönemde (5. ve 110. günler arasında) karaciğer fonksiyon testlerinde(özellikle ALT) anlamlı bir yükseliş (>3 kat) mevcuttu. Bunlar Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon (AMR) Şüpheli Grup, diğer 43 hasta ise ayrı bir grup olarak ele alındı.

Kliniğimizde karaciğer nakli yapılacak hastalardan rutin olarak preop Panel Reaktif Antikor(PRA) tanımlama ve HLA analizi, canlı karaciğer vericilerden de HLA analizi yapılmaktadır. Buna ek olarak ameliyat sonrası klinik veya laboratuvar olarak rejeksiyon şüphesi olan tüm hastalardan PRA çalışılmaktadır. Çalışmaya dahil olan hastalardan postoperatif 3-6 ay aralığında kontrol PRA çalışıldı.

3.2 Luminex PRA Tanımlama Yöntemi

Hastalardan alınan tüm serum örnekleri Luminex tanımlama kitlerinden (Lifecodes Class I/II ID; Gen probe) çıkan reaktifler ile Luminex cihazında test edilmiştir. Örnekler üretici firmanın belirttiği yöntem takip edilerek çalışılmıştır. Kısaca her hastaya ait 12.5 µl serum örneği ve 5 µl sınıf I/II antijenleri ile kaplanmış olan Luminex boncukları 96 kuyuluk plaklarda ilgili yerlere eklenerek 30 dk inkübe edilmiştir. Süre sonunda vakum manifold sistemi kullanılarak 3 kez yıkama işlemi yapılmıştır. Kuyulara anti-human phycoerythrin-IgG konjugattan 50 µl eklenerek 30dk inkübe edilmiştir. Tüm inkübasyonlar oda ısısında, karanlıkta ve bir rotatör sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Süre sonunda plak Luminex-Life Match cihazına yüklenmiş ve sonuçlar Quick-Type programında analiz edilmiştir. Her boncuktan

yayılan sinyal yoğunluğu üretici firmanın belirlediği negatif ve pozitif kontrol serum örnekleri ile muamele edilen boncuklarla karşılaştırılmıştır.

3.3 Karaciğer Nakli Hastalarına Uygulanan İmmüsupresif Tedavi Protokolü

Enstitümüzde hastaların postop immüsupresif rejimleri Ek-1 de sunulmuştur.

3.4 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 25.0 V paket programıyla yapılmıştır. Nicel değişkenler Mean $\pm$ SD , medyan, min-max şeklinde verildi. Nitel değişkenler ise yüzde(%) ve sayı ile verildi. Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleriyle analiz edildi. Gruplar arası nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Enzim yüksekliği tespit edilen hastalarda preoperatif PRA1 ve PRA2 nin postoperatif PRA1 ve PRA2 arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde Non parametrik Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Tablo 2. Karaciğer Enzimleri Yükselmiş Hastalar ve diğer hastaların demografik bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	AMR Şüpheli Grup(n:18)	Diğer Grup(n:43)	p
Recipient Yaş			
Mean±SD	38,3±25	40,2±17,7	0,392
Median	46	43,5	
Min-Max	1-68	1-63	
Recipient Cinsiyet			
Male	10(28,6)(55,6)	25(71,4)(59,5)	0,775
Female	8(32)(44,4)	17(68)(40,5)	
MELD			
Mean±SD	13,2±10	19,4±20,9	0,872
Median	13	13	
Min-Max	9-28	1-116	
Hasta Kan grubu			
A	10(34,5)(55,6)	19(65,5)(46,3)	0,094
B	0(0)(0)	9(100)(22,0)	
O	8(38,1)(44,4)	13(61,9)(31,7)	
Etyoloji			
HBV	4(26,7)(22,2)	11(73,3)(26,2)	0,328
HBV+HCC	5(55,6)(27,8)	4(44,4)(9,5)	
KRİPTOJENİK	3(27,3)(16,7)	8(72,7)(19)	
OTOİMMUN	0(0)(0)	5(100)(11,9)	
BUDD CHİARİ	1(16,7)(5,6)	5(83,3)(11,9)	
DİĞER	5(35,7)(27,8)	9(64,3)(21,4)	
Donor Akralılık			
Çocuk	7(28)(38,9)	18(72)(42,9)	0,53
Anne	2(66,7)(11,1)	1(33,3)(2,4)	
Kardeş	0(0)(0)	11(100)(26,2)	
Akrabası	5(35,7)(27,8)	9(64,3)(21,4)	
Diğer	4(57,1)(22,2)	3(42,9)(7,1)	
HLA Uyumsuzluk			
0/6	2(50)(15,4)	2(50)(2,4)	0,453
2/6	3(30)(23,1)	7(70)(18,9)	
3/6	2(10,5)(15,4)	17(89,5)(45,9)	
4/6	3(37,5)(23,1)	5(62,5)(12,5)	
5/6	1(25)(7,7)	3(75)(8,1)	
6/6	2(40)(15,4)	3(60)(8,1)	
Donor Yaşı			
Mean±SD	29,2±7,0	27,9±7,0	0,747
Median	28	28,0	
Min-Max	21-45	18-43	

Not: Parantez içindeki değerlerden ilki parametrenin diğer grup ile arasındaki yüzdelik oranını, 2. Değer ise aynı grup içindeki yüzdelik oranını göstermektedir.

Tablo 3. Karaciğer Enzimleri Yükselmiş Hastalar ve diğer hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametreler	AMR Şüpheli Grup(n:18)	Diğer Grup(n:43)	p
WBC			0,467
Mean±SD	9,3±5,5	8,9±6,6	
Median	7,9	6,4	
Min-Max	3,7-22,9	2,0-30,7	
Hb			0,198
Mean±SD	11,1±2,2	11,4±1,9	
Median	10,9	11,3	
Min-Max	7,7-15,2	7,6-14,7	
Trombosit			0,577
Mean±SD	217,6±112,4	217,4±116,5	
Median	216	153,0	
Min-Max	41-382	40-382	
BUN			0,764
Mean±SD	15,7±9	14,9±11	
Median	12,4	13,0	
Min-Max	6,7-36	6,7-52	
Creatinin			0,858
Mean±SD	0,64±0,33	8,9±6,6	
Median			
Min-Max			
INR			0,736
Mean±SD	9,3±5,5	0,75±0,35	
Median	0,6	0,7	
Min-Max	0,2-1,3	0,3-1,4	
T.Bilirubin			0,916
Mean±SD	1,3±1	1,5±1,5	
Median	0,9	1,3	
Min-Max	0,2-3,9	0,2-6,2	
AST			0,001
Mean±SD	172±92	111±148	
Median	127	65,0	
Min-Max	93-402	24-718	

Tablo 3'ün devamı

Parametreler	AMR Şüpheli Grup(n:18)	Diğer Grup(n:43)	P
ALT			0,001
Mean±SD	615±530	224±374	
Median	448	74,0	
Min-Max	183-1842	38-1602	
ALP			0,01
Mean±SD	158±128	102±82	
Median	132	75,0	
Min-Max	35-529	38-323	
GGT			0,01
Mean±SD	269±178	103±89	
Median	225	74,0	
Min-Max	63-533	23-414	
Tacrolimus			0,765
Mean±SD	8,0±4,3	7,7±3,1	
Median	8,6	7,4	
Min-Max	1,3-16	0,4-	
Preop PRA1			0,573
Mean±SD	10,5±19,3	10,6±20,5	
Median	0	2,0	
Min-Max	0-56	0-100	
Preop PRA2			0,517
Mean±SD	34,4±30,8	34,6±37,8	
Median	20	25,0	
Min-Max	0-90	0-100	
Postop PRA1			0,618
Mean±SD	6,1±11,0	7.4±18,4	
Median	2	0,0	
Min-Max	0-38	0-98	
Postop PRA2			0,703
Mean±SD	9,6±15,4	12,7±16,7	
Median		3,0	
Min-Max	0-40	0-57	

İki grup arasında recipient yaşı, cinsiyeti, etyoloji, MELD skoru, alıcı kan grubu, alıcı verici arasındaki HLA uyumsuzluğu, alıcı-verici akrabalık durumu, donör yaşı, hastaların karaciğer fonksiyon testleri(KCFT) enzimlerinin pik yaptığı dönemdeki WBC, hemoglobin, trombosit, BUN, kreatinin, INR, total bilirubin, takrolimus kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç görülmedi. Sadece AST, ALT, ALP, GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Preoperatif PRA1 ile karşılaştırıldığında postoperatif PRA1 oranları 9 hastada artmışken, 6 hastada düştüğü tespit edildi. Geriye kalan 3 hastada ise herhangi bir değişim tespit edilmedi. Klinik olarak anlamlı görülse de postoperatif ve preoperatif PRA1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi($p=0,363$).

Preoperatif PRA2 ile karşılaştırıldığında postoperatif PRA2 oranları 9 hastada azaldığı, 5 hastada arttığı, 4 hastada değişmediği görülmüştür. Bu analiz sonucunda elde ettiğimiz veriler istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir($p=0,721$). Bu sonuç hastalardaki enzim yüksekliğinin antikor aracılı rejeksiyon sebebiyle olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bir çok çalışmada preop oluşan anti-HLA antikorların akut rejeksiyonla ilgili olduğu ve greft ömrünü negatif etkilediği gösterilmiştir.(58-62) O'leary ve arkadaşları(68) ilk 90 gün içinde olan greft kayıplarını araştırırken DSA pozitif olan hastalarda AMR insidansını %10 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ex olan 9 hastadan 3'ünün preop anti-HLA antikorları negatif iken 6' sının pozitif idi. Ancak erken dönemde ex olan bu hastalardan postop PRA ve biyopsi çalışılmadığından AMR yönünden araştırma yapılamamıştır.

Bello ve arkadaşları 152 hastada yaptıkları çalışmada %14 oranında de novo DSA saptadılar. Antikorların çoğunluğu HLA Class II ye karşı oluşmuştu. (%86) De novo DSA oluşturan hastaların %43 ü AMR atağı geçirdi.(67). Çalışmamızdaki 20 hastada preop PRA 1(class I DSA) negatif, postop 4 hastada pozitifleşmiştir. 18 hastada preop PRA2(class II DSA) negatif iken 7 hastada postop pozitifleşmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan karaciğer biyopsisi yapılarak enzim yüksekliği olan veya olmayanlarda AMR araştırılabilir.

Bazı çalışmalarda özellikle karaciğer ve böbrek transplantasyonu sonrası daha yüksek rejeksiyon riski taşıdığı bilinen genç alıcılarda, anti HLA antikorların gelişimini önlemek için yüksek immunstüpresif ilaç seviyelerinin gerekli olduğunu düşündürmektedir [59,64,65]. Biz de kliniğimizde genç hastalarda ve erken postop dönemdeki hastalarda immunsupresif tedaviyi daha yüksek seviyede tutuyoruz(Ek-1).

Bir çok hastada(preop pozitif veya negatif crossmatch' li olsa da) preformed DSA'ların postop saptanamadığı(karaciğer tarafından elimine edildiği) gösterilmiştir.(63) Bizim çalışmamızda da preoperatif PRA2 ile karşılaştırıldığında postoperatif PRA2 oranları 9 hastada azaldığı, 5 hastada arttığı, 4 hastada değişmediği görülmüştür. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç hastalarımızdaki karaciğer enzim yüksekliğinin AMR sebebiyle olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

Karaciğer nakli hastalarına ameliyat öncesi ve sonrası anti-HLA antikor düzeyi bakılması uygun bir yaklaşımdır. Sonrasında düzenli aralıklarla ve ayrıca klinik veya laboratuvar değerleri bozulan her hastaya anti-HLA antikor düzeyi bakılması, gerekli hastalardan karaciğer biyopsisi alınması AMR erken tanı ve tedavisi için önemlidir.

Bizim çalışmamızda enzim yüksekliği olan hastaların preoperatif ve postoperatif anti-HLA antikor düzeyleri arasında ve diğer grup hastanın da antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.



KAYNAKLAR

1. Ogura K, Koyama H, Takemoto S, Terasaki PI, Busuttil RW. Significance of a positive crossmatch on outcome in human liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1992; 24: 1465.
2. Ogura K, Terasaki PI, Koyama H, Chia J, Imagawa DK, Busuttil RW. High one-month liver graft failure rates in flow-cytometry crossmatchpositive recipients. *Clin. Transplant.* 1994; 8: 111–15.
3. Takaya S, Duquesnoy R, Iwaki Y et al. Positive crossmatch in primary human liver allografts under cyclosporine or FK 506 therapy. *Transplant. Proc.* 1991; 23: 396–9.
4. Demetris AJ, Nakamura K, Yagihashi A, Iwaki Y, Takaya S, Hartman GG, et al. A clinicopathological study of human liver allograft recipients harboring preformed IgG lymphocytotoxic antibodies. *Hepatology* 1992;16:671-681.
5. Takaya S, Jain A, Yagihashi A, Nakamura K, Kobayashi M, Takeuchi K, et al. Increased bile duct complications and/or chronic rejection in crossmatch positive human liver allografts. *Transplant Proc* 1999;31:2028-2031.
6. Katz SM, Kimball PM, Ozaki C, Monsour H, Clark J, Cavazos D, et al. Positive pretransplant crossmatches predict early graft loss in liver allograft recipients. *Transplantation* 1994;57:616-620.
7. Charco R, Vargas V, Balsells J, Lazaro JL, Murio E, Jaurrieta E, et al. Influence of anti-HLA antibodies and positive T-lymphocytotoxic crossmatch on survival and graft rejection in human liver transplantation. *J Hepatol* 1996;24:452-459.
8. Goggins WC, Fisher RA, Kimball PM, Wolfe L, Hill BE, Pietruszka TD, et al. The impact of a positive crossmatch upon outcome after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1794-1798.
9. Bathgate AJ, McColl M, Garden OJ, Forsythe JL, Madhavan KK, Hayes PC. The effect of a positive Tlymphocytotoxic crossmatch on hepatic allograft survival and rejection. *Liver Transpl Surg* 1998;4:280-284.
10. Doran TJ, Geczy AF, Painter D, McCaughan G, Sheil AG, Susal C, Opelz G. A large, single center investigation of the immunogenetic factors affecting liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:1491-1498.
11. Bishara A, Brautbar C, Eid A, Scherman L, Ilan Y, Safadi R. Is presensitization relevant to liver transplantation outcome? *Hum Immunol* 2002;63:742-750.
12. Kozlowski T, Rubinas T, Nickleit V, Woosley J, Schmitz J, Collins D, et al. Liver allograft antibody-mediated rejection with demonstration of sinusoidal C4d staining and circulating donor-specific antibodies. *Liver Transpl* 2011;17:357-368.
13. Castillo-Rama M, Castro MJ, Bernardo I, Meneu-Diaz JC, Elola-Olaso AM, Calleja-Antolin SM, et al. Preformed antibodies detected by cytotoxic assay or multibead array decrease liver allograft survival: role of human leukocyte antigen compatibility. *Liver Transpl* 2008;14:554- 562.
14. O’Leary JG, Kaneku H, Susskind BM, Jennings LW, Neri MA, Davis GL, et al. High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection postliver transplant. *Am J Transplant* 2011;11:1868-1876.
15. Abu-Elmagd KM, Wu G, Costa G, Lunz J, Martin L, Koritsky DA, et al. Preformed and de novo donor specific antibodies in visceral transplantation: long-term outcome with special reference to the liver. *Am J Transplant* 2012;12:3047-3060.
16. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M et al. De novo DonorSpecific Antibodies mediated rejection in Liver Transplant patients. *Transpl. Int.* 2015; 28: 1371–82.
17. Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968;168(3):392–415.
18. Starzl TE, Koep LJ, Halgrimson CG, et al. Fifteen years of clinical liver transplantation. *Gastroenterology* 1979;77(2):375–88.
19. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982;2(5):614–36.
20. Hurst J. A modern Cosmas and Damian: Sir Roy Calne and Thomas Starzl receive the 2012 askerwDeakey Clinical Medical Research Award. *J Clin Invest* 2012; 122(10):3378–82.
21. Barber K, Blackwell J, Collett D, et al. Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut* 2007;56(2):279–82.
22. Dawwas MF, Gimson AE, Lewsey JD, et al. Survival after liver transplantation in the United

- Kingdom and Ireland compared with the United States. *Gut* 2007; 56(11):1606–13.
23. Pomfret EA, Fryer JP, Sima CS, et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant* 2007;7(5 Pt 2):1376–89.
 24. Turgeon NA, Kirk AD, Iwakoshi NN. Differential effects of donor-specific alloantibody. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;23:25–33.
 25. Hubscher SG. Antibody-mediated rejection in the liver allograft. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:280–286.
 26. von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000;343:1020–1034.
 27. Choudhuri K, Wiseman D, Brown MH, Gould K, van der Merwe PA. T-cell receptor triggering is critically dependent on the dimensions of its peptide-MHC ligand. *Nature* 2005;436: 578–582.
 28. Zheng H, Jin B, Henrickson SE, Perelson AS, von Andrian UH, Chakraborty AK. How antigen quantity and quality determine T-cell decisions in lymphoid tissue. *Mol Cell Biol* 2008;28: 4040–4051.
 29. Martinez OM, Rosen HR. Basic concepts in transplant immunology. *Liver Transpl* 2005;11:370–381.
 30. Wang D, Matsumoto R, You Y, Che T, Lin XY, Gaffen SL, Lin X. CD3/CD28 costimulation-induced NF-kappaB activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl10, and IkappaB kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol* 2004;24:164–171.
 31. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997;25:658–663.
 32. Demetris AJ, Murase N, Lee RG, et al. Chronic rejection. A general overview of histopathology and pathophysiology with emphasis on liver, heart and intestinal allografts. *Ann Transpl.* 1997;2:27–44.
 33. Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An international panel. *Hepatology.* 2000;31:792–799.
 34. Neil DA, Hubscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23:971–983.
 35. Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An international panel. *Hepatology.* 2000;31:792–799.
 36. Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, et al. 2016 comprehensive update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transpl.* 2016;16:2816–2835.
 37. Blakolmer K, Seaberg EC, Batts K, et al. Analysis of the reversibility of chronic liver allograft rejection implications for a staging schema. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1328–1339.
 38. Demetris AJ, Murase N, Lee RG, et al. Chronic rejection. A general overview of histopathology and pathophysiology with emphasis on liver, heart and intestinal allografts. *Ann Transpl.* 1997;2:27–44.
 39. Sher LS, Cosenza CA, Michel J, et al. Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation: a report of the US Multicenter Liver Study Group. *Transplantation.* 1997;64:258–263.
 40. Jain A, Demetris AJ, Kashyap R, et al. Does tacrolimus offer virtual freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1,048 liver transplantations with a mean follow-up of 6 years. *Liver Transpl.* 2001;7:623–630.
 41. Yilmaz F, Aydin U, Nart D, et al. The incidence and management of acute and chronic rejection after living donor liver transplantation. *Transpl Proc.* 2006;38:1435–1437.
 42. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS. Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3:150–158.
 43. Nishida S, Pinna A, Verzaro R, et al. Sirolimus (rapamycin)-based rescue treatment following chronic rejection after liver transplantation. *Transpl Proc.* 2001;33:1495.
 44. Neff GW, Montalbano M, Slapak-Green G, et al. A retrospective review of sirolimus (Rapamune) therapy in orthotopic liver transplant recipients diagnosed with chronic rejection. *Liver Transpl.* 2003;9:477–483.
 45. Hubscher SG, Adams DH, Buckels JA, et al. Massive haemorrhagic necrosis of the liver after liver transplantation. *J Clin Pathol* 1989;42(4):360–70.
 46. McCaughan GW, Huynh JC, Feller R, et al. Fulminant hepatic failure post liver transplantation: clinical syndromes, correlations and outcomes. *Transpl Int* 1995;8(1):20–6.
 47. Zimmermann A, Lerut J. Early fulminant graft failure in orthotopic liver transplantation with massive haemorrhagic necrosis. *Ital J Gastroenterol* 1995;27(9):501–5

48. Terminology for hepatic allograft rejection. International Working Party. *Hepatology* 1995;22(2):648–54.
49. Demetris AJ, Murase N, Nakamura K, et al. Immunopathology of antibodies as effectors of orthotopic liver allograft rejection. *Semin Liver Dis* 1992;12(1):51–9.
50. Ge X, Ericzon B-G, Nowak G, et al. Are preformed antibodies to biliary epithelial cells of clinical importance in liver transplantation? *Liver Transpl* 2003;9(11):1191–8.
51. Krukemeyer MG, Moeller J, Morawietz L, et al. Description of B lymphocytes and plasma cells, complement, and chemokines/receptors in acute liver allograft rejection. *Transplantation* 2004;78(1):65–70.
52. Martelius T, Halme L, Arola J, et al. Vascular deposition of complement C4d is increased in liver allografts with chronic rejection. *Transpl Immunol* 2009;21(4): 244–6.
53. Valenzuela NM, McNamara JT, Reed EF. Antibody-mediated graft injury: complement-dependent and complement-independent mechanisms. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19(1):33–40.
54. Valenzuela NM, Reed EF. Antibodies in transplantation: the effects of HLA and non-HLA antibody binding and mechanisms of injury. *Methods Mol Biol* 2013; 1034:41–70.
55. Valenzuela NM, Mulder A, Reed EF. HLA class I antibodies trigger increased adherence of monocytes to endothelial cells by eliciting an increase in endothelial P-selectin and, depending on subclass, by engaging cGRs. *J Immunol* 2013;190(12):6635–50.
56. Adair A, Mitchell DR, Kipari T, et al. Peritubular capillary rarefaction and lymphangiogenesis in chronic allograft failure. *Transplantation* 2007;83(12):1542–50.
57. Escaned J, Flores A, Garcí 'a-Pavi 'a P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation* 2009;120(16): 1561–8.
58. Greene AS, Tonellato PJ, Zhang Z, et al. Effect of microvascular rarefaction on tissue oxygen delivery in hypertension. *Am J Physiol* 1992;262(5 Pt 2): H1486–93.
59. Li X, Sun Q, Zhang M, et al. Capillary dilation and rarefaction are correlated with intracapillary inflammation in antibody-mediated rejection. *J Immunol Res* 2014; 2014:582902
60. Shimizu A, Yamada K, Sachs DH, et al. Persistent rejection of peritubular capillaries and tubules is associated with progressive interstitial fibrosis. *Kidney Int* 2002;61(5):1867–79.
61. Dormond O, Dufour M, Seto T, et al. Targeting the intra-graft microenvironment and the development of chronic allograft rejection. *Hum Immunol* 2012;73(12): 1261–8.
62. Bruneau S, Woda CB, Daly KP, et al. Key features of the intra-graft microenvironment that determine long-term survival following transplantation. *Front Immunol* 2012;3:54.
63. Usuda M, Fujimori K, Koyamada N, et al. Successful use of anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for ABO-incompatible living-related liver transplantation. *Transplantation* 2005;79(1):12–6.
64. Haga H, Egawa H, Fujimoto Y, et al. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(3):457–64.
65. Egawa H, Teramukai S, Haga H, et al. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008;47(1):143–52.
66. Hubscher SG, Clouston AD. MacSween's pathology of the liver - transplantation pathology. 6th edition. London: Elsevier; 2012. p. 873–6.
67. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux et al. De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients.–*Transpl Int*. 2015 Dec;28(12):1371-82.
68. O'Leary JG, Kaneku H, Demetris AJ, et al. Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss. *Liver Transpl*. 2014;20:218.

EKLER

EK-1

Karaciğer Nakil Enstitümüzde İmmüsupresyon Protokolü:

Kortikosteroid:

- İntraoperatif arter anastomozu tamamlandıktan sonra 500 mg iv
- Postoperatif :
 1. Gün 2x 80 mg İntravenöz(IV)/Oral
 2. Gün 2x 60 mg IV/Oral
 3. Gün 2x 40 mg IV/Oral
 4. Gün 2x 20 mg IV/Oral
- 5- 8. günler 20 mg/gün tek doz olarak
- 9-12. günler 15 mg/gün tek doz olarak
- 13-30. günler 10 mg/gün tek doz olarak
- 1-3 ay arası 5 mg/gün tek doz olarak uygulanacaktır.

Uyarı: Otoimmün hepatiti olan hastalarda 5- 10 mg/gün metilprednisolon tedavisi devam edecektir.

Primer sklerozan kolanjit(PSC) veya primer biliyer siroz(PBS) hastalar 5 mg/gün metilprednisolon tedavisine devam edeceklerdir.

Böbrek Fonksiyonları Normal Olan Karaciğer Transplantasyonu Yapılmış Hastalarda İmmüsupresif Tedavi:

Takrolimus:

- Postoperatif 3. Gün 0, 02 mg/kg/doz (İki ayrı doz şeklinde) başlanır
- Postoperatif 4. gün' den itibaren her doz 1' er mg artırılarak kan ilaç düzeyi 10- 12 ng/ml oluncaya kadar doz artırılır.

Uzun dönemde hedef takrolimus seviyeleri:

- 1. Ayda 10-12 ng/ml
- 1- 3 ay arası 7-10 ng/ml
- 3- 12 ay arası 5-8 ng/ml

- 12. Aydan sonra 4-7 ng/ml aralığında olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Böbrek Fonksiyonları Normal Olmayan (Creatinin seviyesi → 1,5 mg/dl' nin üzerinde ise veya Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/dk' nin altında ise) Karaciğer Transplantasyonu Yapılmış Hastalarda İmmüsupresif Tedavi :
1-) Basiliximab(Simulect):

- İlk doz hasta ameliyatta iken hemostaz tam sağlandıktan sonra veya hasta yoğun bakım ünitesine geçtiği zaman 20 mg IV(ilk doz)
- Postoperatif 4. gün 20 mg IV(ikinci doz)

2-) Mikofenolat Mofetil(MMF):

- 2x 1000 mg olarak başlanacak, 3 ay boyunca devam edilecek.
- BK' ye dikkat edilecek.
 - $BK \geq 4000$ ' nin üzerinde ise 2x 1000 mg
 - BK 3000-4000 arasında ise 2x 500 mg
 - $BK \leq 3000$ ise kesilecek, beyaz küre seviyeleri düzelince tekrar başlanabilir.

Not: Rejeksiyon atağı veya otoimmün kökenli hastalığı olmayan hastalarda 1. ayın sonunda kesilebilir.

3-) Takrolimus: GFR seviyesi 60 ml/ dk' nin üzerine çıkmadıkça veya serum creatinin seviyesi 1 mg/dl' nin altına düşmedikçe başlanmayacak.

Renal Yetmezlikli Hastalarda İmmüsupresif Protokolü:

1-) MMF+ Steroid

2-) MMF+ Steroid+ Everolimus

Diğer İmmüsupresif Ajanlar:

1-) Siklosporin(Neoral):

- 6- 8 mg/ kg başlanacak (iki doza bölünerek).
- Kan ilaç düzeyi ölçülerek ayarlanacak.
 - * 1. ay seviye 200- 250 ng/ ml
 - * 2.- 3. ay seviye 150- 200 ng/ ml
 - * 3.-12. ay seviye 75- 125 ng/ ml

* 12. aydan sonra 50-100 ng/ ml

2-) Everolimus:

- 2x 0,75 mg olarak başlanır ve kan ilaç düzeyi 5- 8 ng/ ml olacak şekilde ilaç dozu ayarlanır.
- Renal disfonksiyona sahip hastalarda 2. haftadan sonra ilave edilebilir.
- Kalsinörin inhibitörlerinin toksisitesini azaltmak için kombine tedavi olarak kullanılabilir.
- Hepatoselüler karsinom (HCC) etyolojisi ile karaciğer transplantasyonu olan hastalarda 1. ayın sonunda ilave edilmelidir

Uyarı: Evorolimus başlanan hastalarda oral aftlar, pnomoni, hastanın kan lipid profili ve proteinüri açısından dikkat edilmelidir.