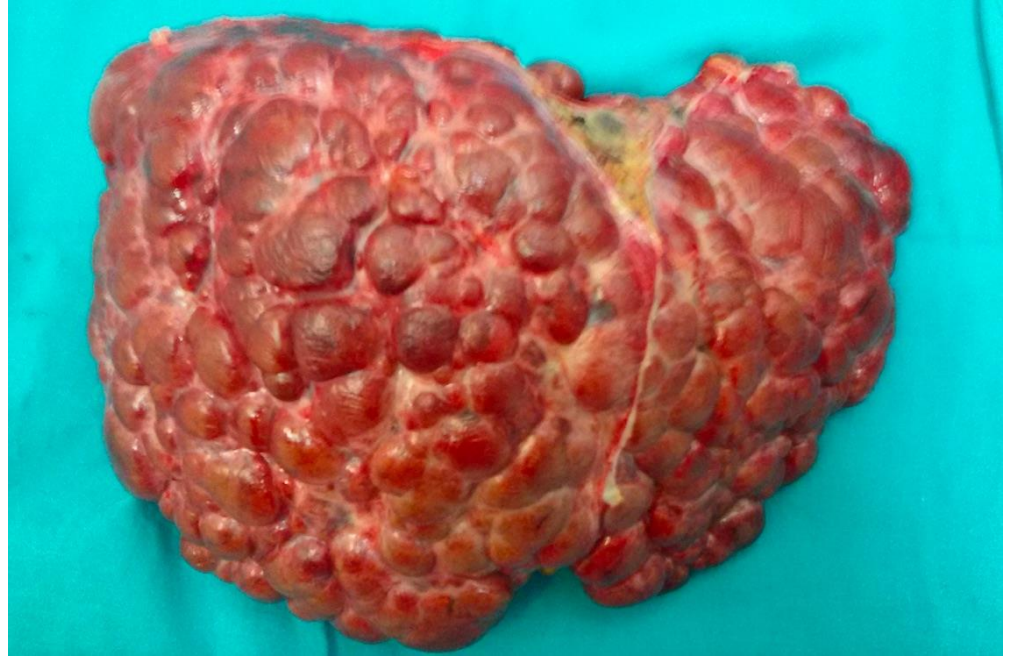
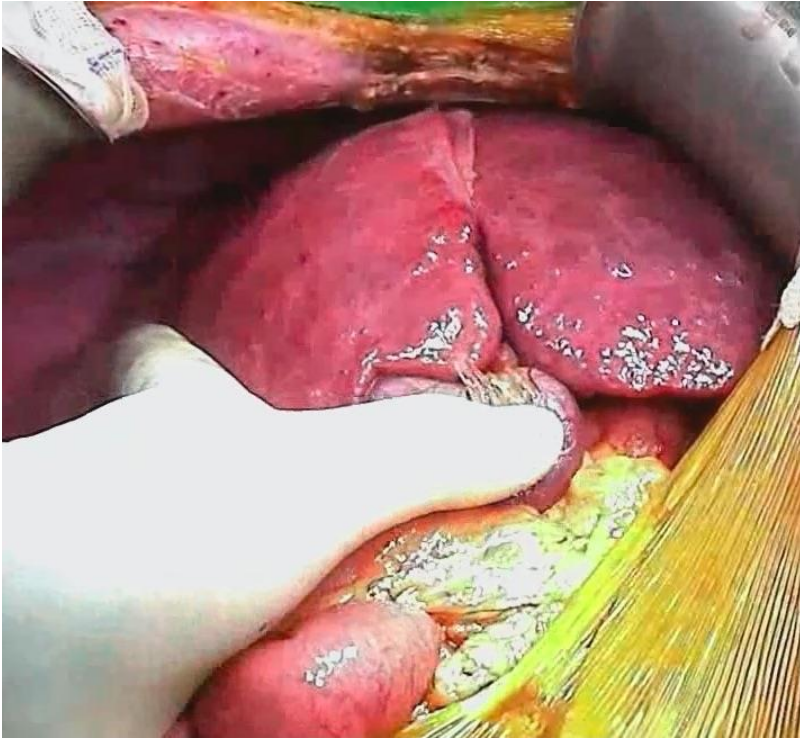




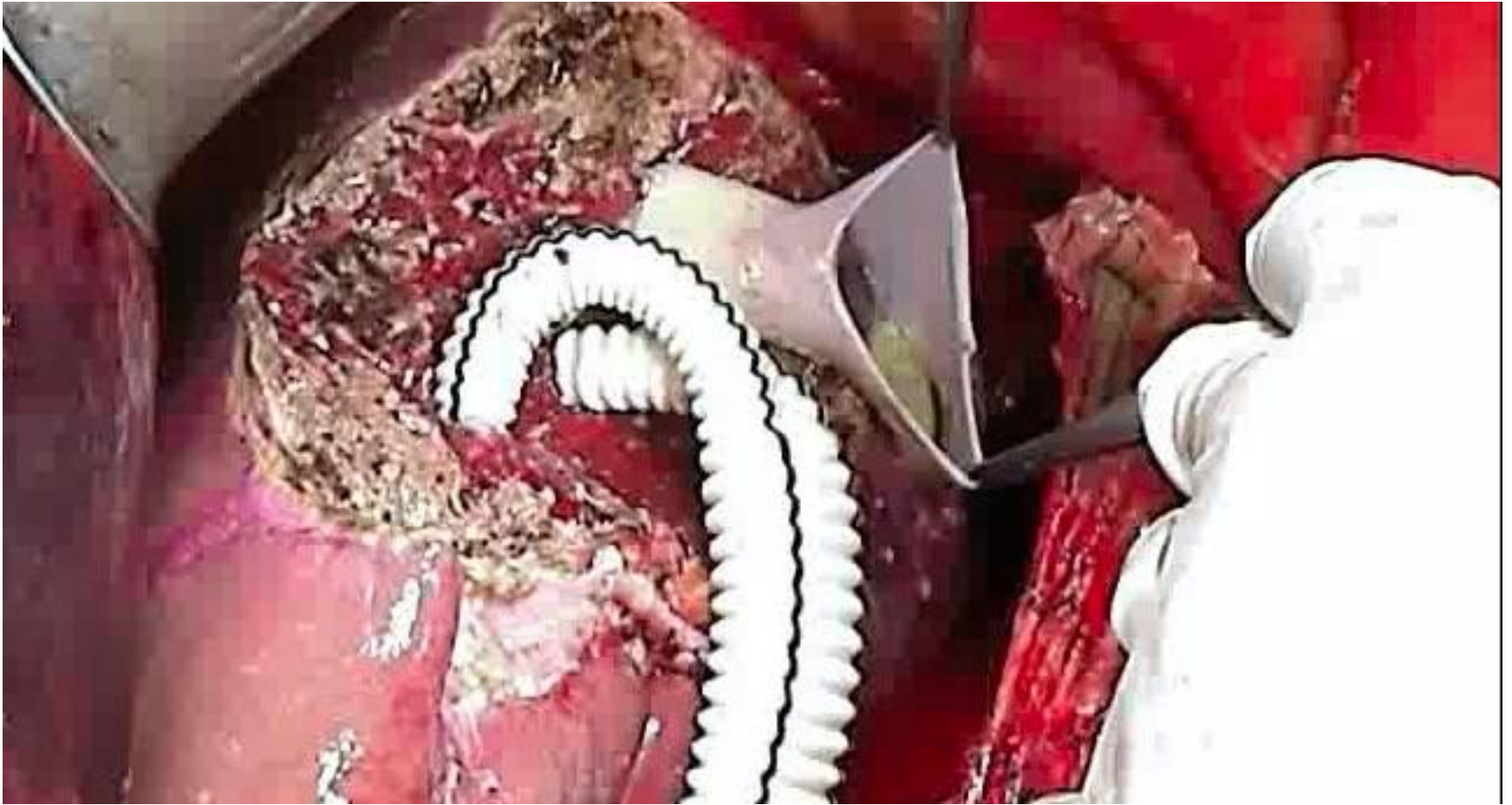
ABO Uyumsuz Karaciğer Naklinde Aferez

Dr. Cemalettin AYDIN
İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü

Karaciğer Nakli



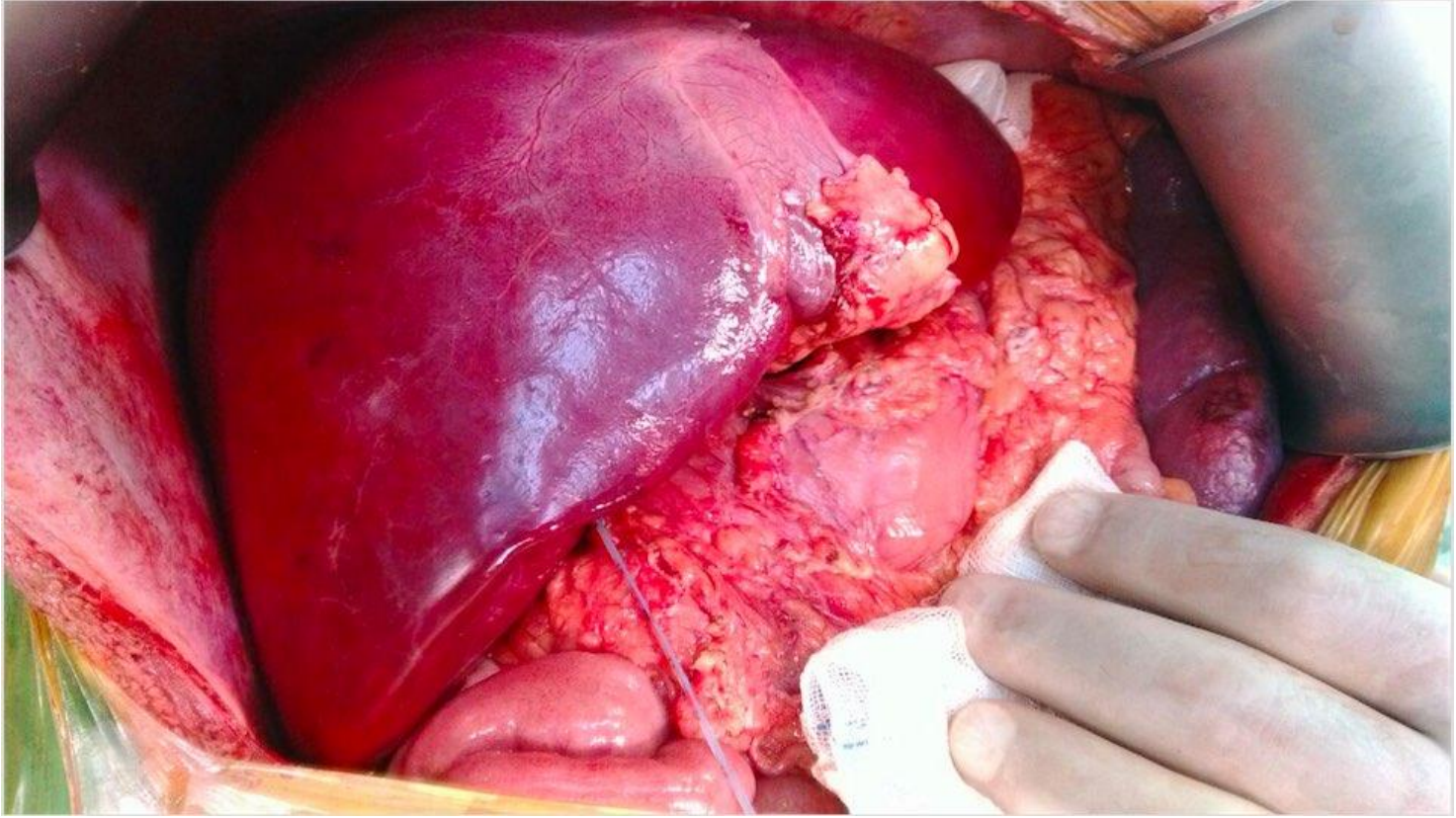
Canlı Vericili Karaciğer Nakli (Sağ Lob)



Canlı Vericili Karaciğer Nakli (Sol Lob)



Kadaverik Karaciğer Nakli



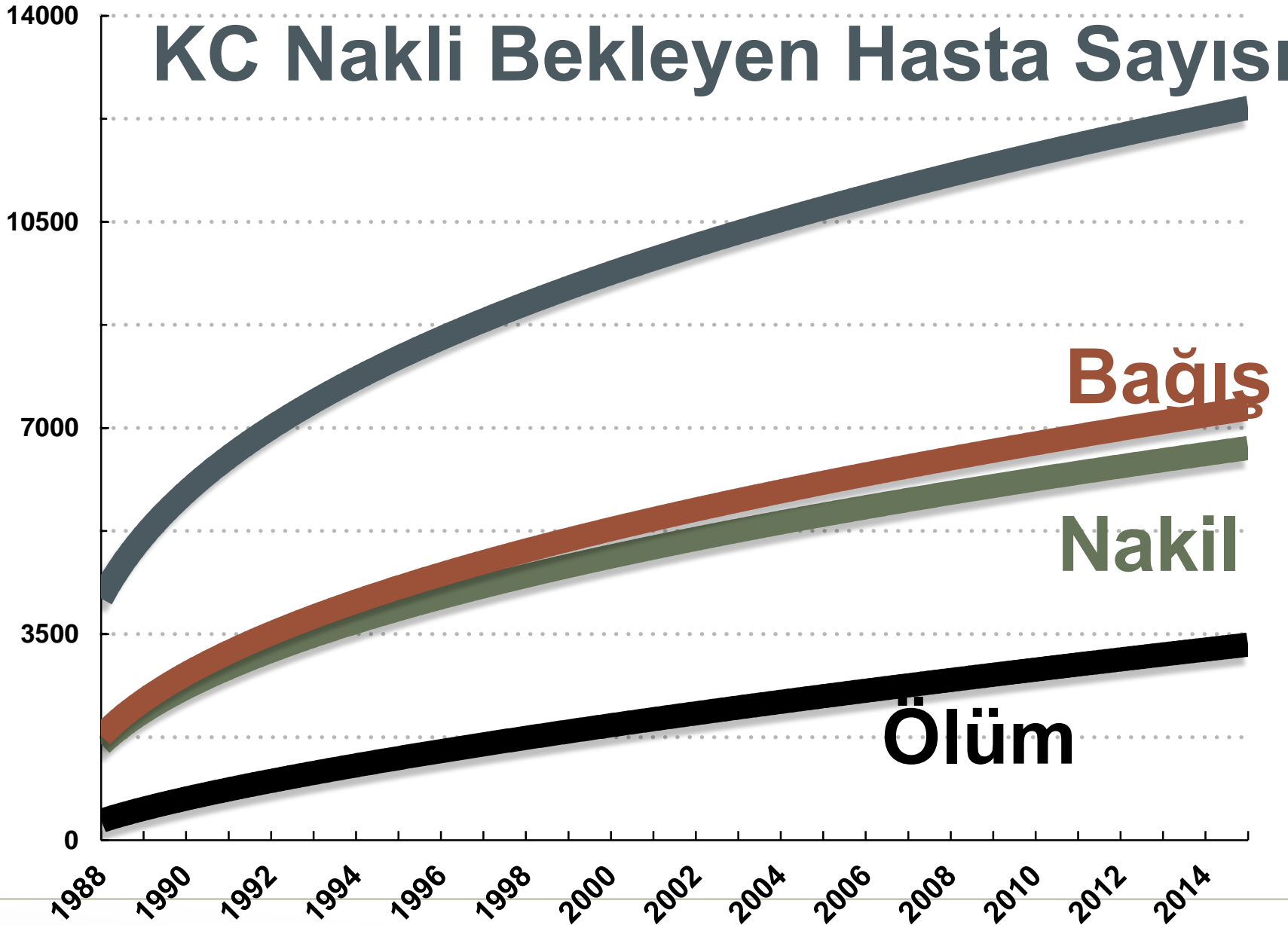
Porta Hepatis Rekonstrüksiyonu



KC naklinde ABO kan grubu uyumu aranılan bir kriterdir.



KC Nakli Bekleyen Hasta Sayısı



Karaciğer Nakli için organ bekleyen hasta sayısında yıllar içerisinde dramatik bir artış gözlenmektedir.

Organ havuzunu artırmak için çeşitli yollara başvurulmaktadır:

- Canlı vericili greft**
- Marjinal greft kullanımı**
- ABO-uyumsuz greft kullanımı**

ABO Uyumsuz KN Kilometre Taşları

1970s'	Starzl group	ABO-I deceased donor liver transplantation
1991	Kyoto group	First case of ABO-I living donor liver transplantation in Japan
1998	Keio group	Portal vein infusion therapy
2001	Kyoto group	Hepatic artery infusion therapy
2002	Tohoku group	Rituximab

ABO Uyumu Olmayınca

- Antikor aracılı rejeksiyon (AMR) insidansı postoperatif 2.-7. günler arasında anlamlı derecede artış göstermektedir.*

*Tanabe M et. Al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. European journal of clinical investigation 2010;40: 943-9

- Alıcıda Anti A ve/veya

Anti B Ab varlığı

- Bu Ag'lerin endotel h.lerinde
yaygın ekspresyonu

- Greftte parenkimal epitel h. varlığı

AMR için risk faktörü

- Anti-donor ABO Ab'ları ve titrelerini azaltma stratejileri tx.un
başarısında anahtar rol oynar.

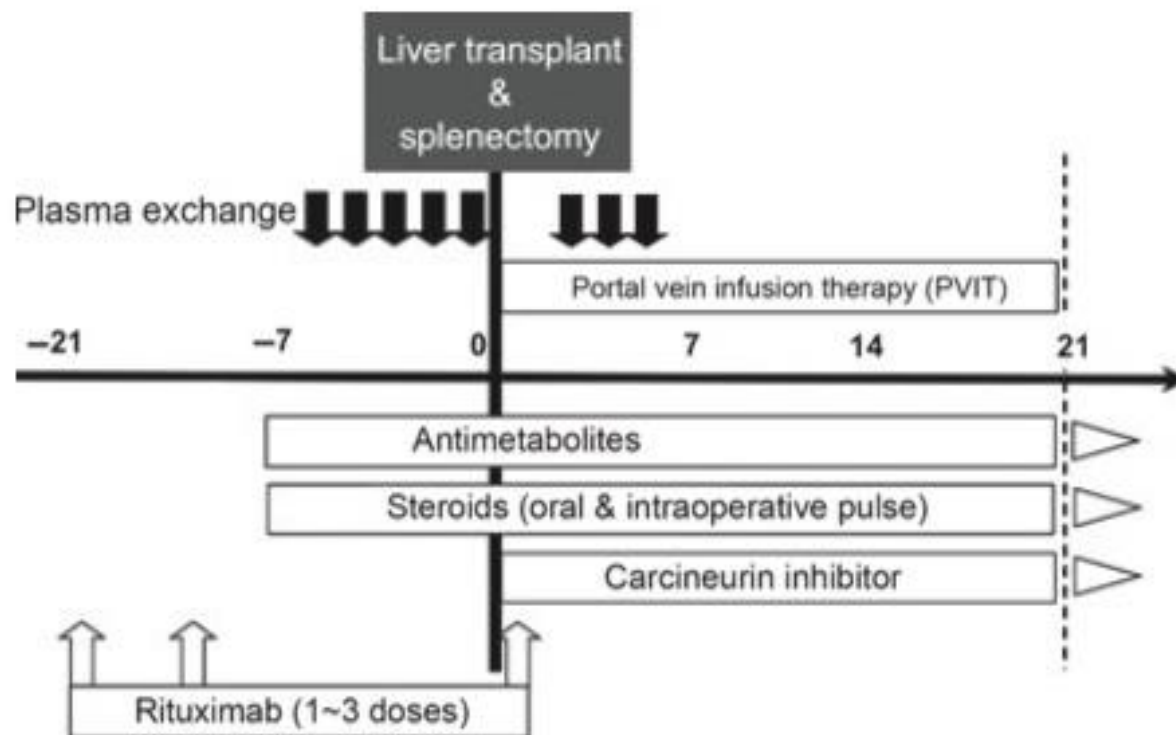
*Kawagishi N et al. Current aspects of abo-incompatible liver
transplantation. Int J Surg Res Pract 2015, 2:3

- Amacımız, ABO-uyumsuz hastalarda AMR'yi minimalize etmek / önlemek

ABO Uyumsuz Karaciğer Naklinde Tedavi Seçenekleri

- Plazma değişimi
- Splenektomili/siz, splenik arter ligasyonu
- Portal ven infüzyon terapisi (PVIT)
- Hepatik arter infüzyon terapisi
- Antimetabolitler
- Steroid (oral & intraoperatif pulse)
- Calcineurin inhibitörleri (CNI)
- Rituximab

Keio Uni Hastanesinde ABO Uyumsuz KN'de Güncel Tedavi Rejimi



*Tanabe M et. Al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. European journal of clinical investigation 2010;40: 943-9

Erken Preoperatif Desensitizasyon

- Rituximab ve plazma değişimi
- KC nakli sırasında Donor-spesifik kan grubu Ab titresi $> 1:16$ ise AMR riski anlamlı derecede yüksek.
- Preop Ab titresi $< 1:16$ değilse plazma değişimi uygulanmalı

Egawa H et al. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. Hepatology 2008;47:143–52

Plazma Değişimi

- Genelde tek bir plazma değişimi seansında yaklaşık 3000-4000 mL plazma işlenerek Ig G ve Ig M fraksiyonlarının yaklaşık % 50-60'ı uzaklaştırılır.
- Dolayısıyla, tek bir seansta Anti-A/Anti-B Ab uzaklaştırılma oranının %50 olduğu güvenle kabul edilebilir.

Kawagishi N et al. Current aspects of abo-incompatible liver transplantation. Int J Surg Res Pract 2015, 2:3

Plazma Değişimi

- Anti-A ya da Anti-B Ab içermeyen AB-tipi plazma replasman sıvısı olarak kullanılır.
- Ancak bu tip plazma, immunoreaktiviteleri bilinmeyen çözülebilir halde tip A ya da tip B Ag içerir. Bunlar alıcıya transfüzyonda Ag olarak davranabilir ve Ab titresini yükseltebilirler.

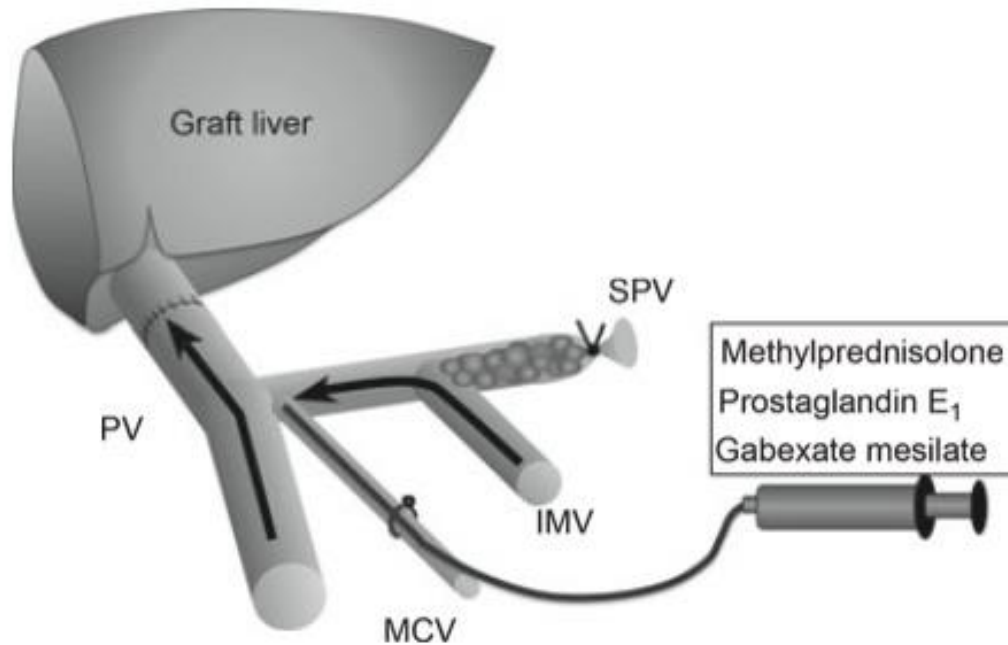
*Kawagishi N et al. Current aspects of abo-incompatible liver transplantation.
Int J Surg Res Pract 2015, 2:3

Plazma Değişimi

- Ig M ya da Ig G Ab titresi $> 1:16$ olan hastalara tx öncesi plazma değişimi.
- Ab titresi $\leq 1:8$ oluncaya kadar 3 ya da daha fazla kere plazma değişimi.
- Titre erken postoperatif dönemde yükselirse, vakaların çoğu AMR ile karşı karşıya kalmakta
- Plazma değişimi Ab titresini geçici olarak düşürmede etkili ancak sadece bu yöntemle AMR kontrol altına alınamaz.

*Kawagishi N et al. Current aspects of abo-incompatible liver transplantation. Int J Surg Res Pract 2015, 2:3

ABO Uyumsuz KN'de Portal Ven İnfüzyon Terapisi



*Tanabe M et. Al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. European journal of clinical investigation 2010;40: 943-9

Splenektomi

- Rituximab ve plazma değişimi ile giderilemeyen Ab-üreten plazma h.lerinin eradike edilmesi
- Splenektomi sonucunda önceden artmış olan portal akımın azaltılarak boyutu küçük olan grefte destek olunması
- Trombositopeni ve ciddi splenomegalinin yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi
- Splenektomi + PVIT ve 3 ajanlı immunosupresyonun (tacrolimus, steroid ve siklofosfamid/MMF) en etkili tedavi rejimi olması

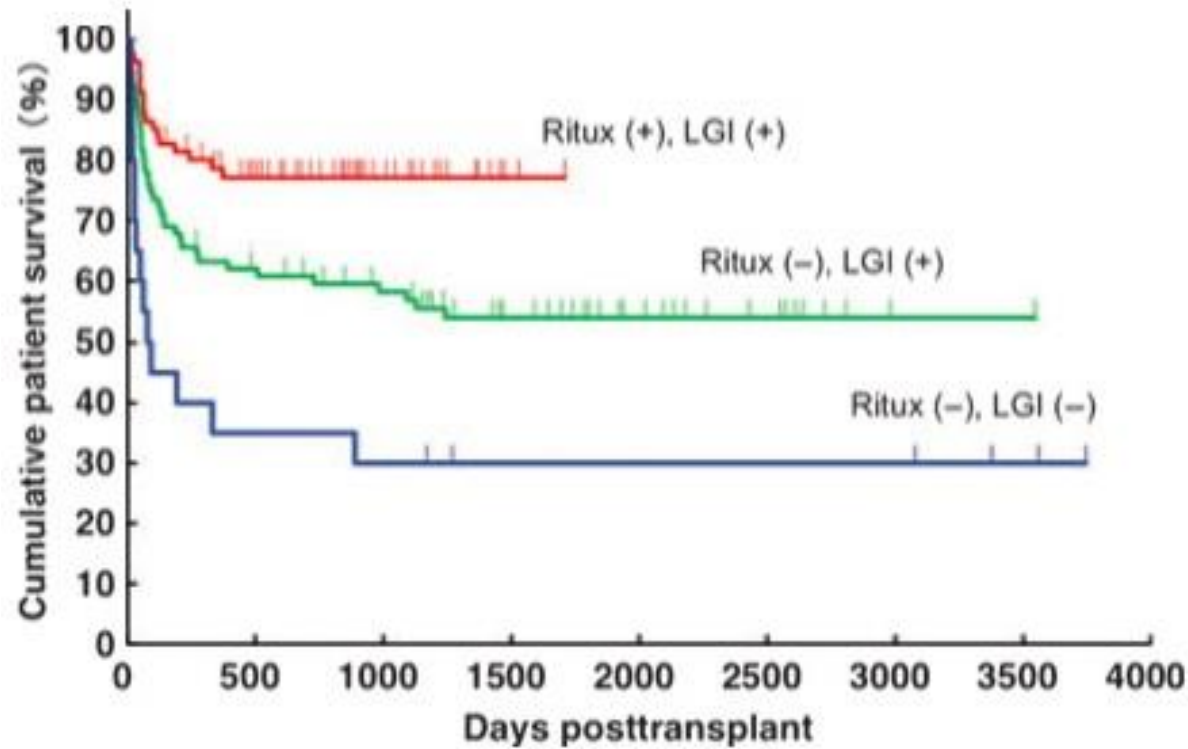
*Kawagishi N et al. Current aspects of abo-incompatible liver transplantation. Int J Surg Res Pract 2015, 2:3

İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG)*

- Yüksek doz iv IgG verilmesi
- Mononükleer fagositlerde Fc reseptör blokajı
- Allo-Ab'ların doğrudan nötralizasyonu
- Aktive B-lenfositlerde CD19 ekspresyonu inhibisyonu
- Alloreaktif T-lenfositlerin inhibisyonu

*Kawagishi N et al. Current aspects of abo-incompatible liver transplantation. Int J Surg Res Pract 2015, 2:3

Japonya'da 16 yaş Üzeri ABO Uyumsuz KN Sonrası Sağkalım Eğrileri



Japonya'da 16 yaş üzeri ABO uyumsuz CVKN hastalarının sağkalım eğrileri

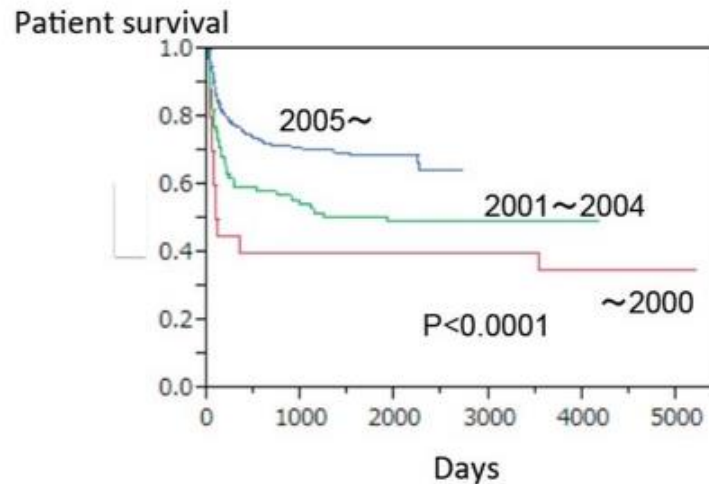
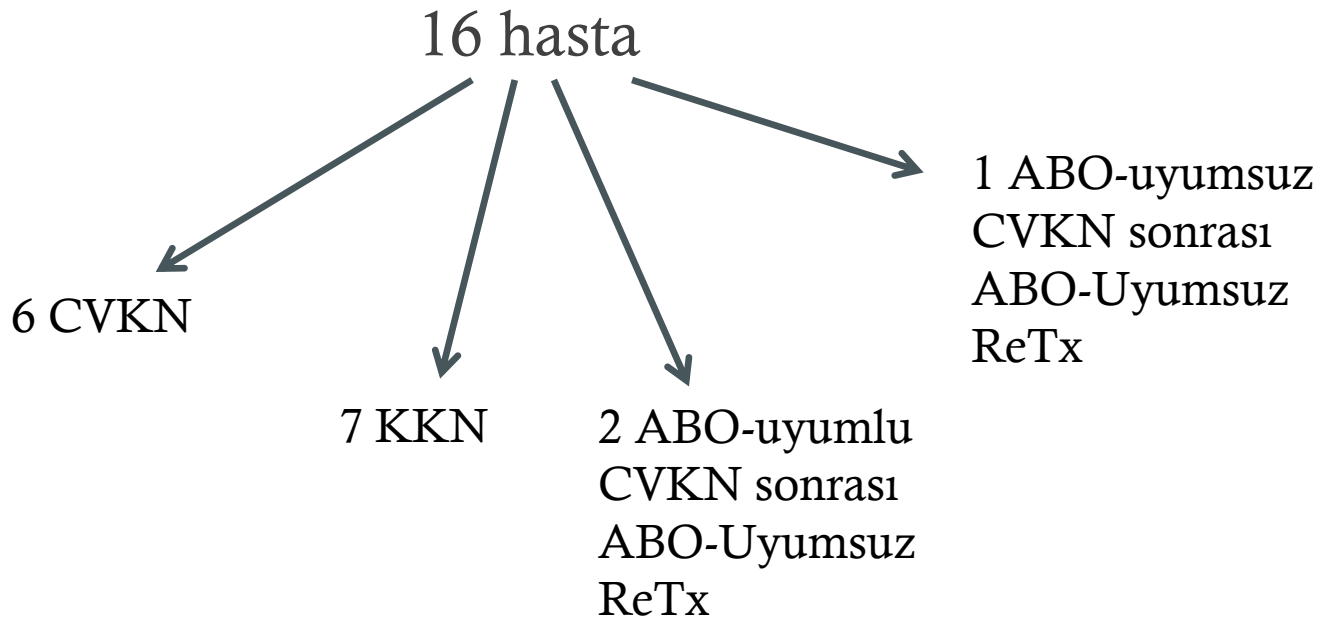


Figure 1: Patient survival curve on ABO-I LDLT patients 16 year-old or older in Japan.

The introduction of rituximab and infusion therapy has yielded excellent results after ABO-incompatible LDLT even in adults. Infusion therapy was introduced since 1998, and rituximab was introduced since 2002. Current 2-year patient survival in ABO-compatible LDLT in Japan is around 80%. (Japan Study Group for ABO Blood Type Incompatible Transplantation 2013).

ABO-incompatible liver transplantation in acute and acute-on-chronic liver failure.

Yilmaz S, Aydin C, Isik B, Kayaalp C, Yilmaz M, Ara C, Kutlu R, Bayindir Y, Ersan V.



CVKN: Canlı Vericili Karaciğer Nakli

KKN: Kadaverik Karaciğer Nakli

ReTx: Re-transplantasyon

Plazmaferez

- Tx öncesinde ve sonrasında izoaglütinin titresini $<1:16$ düzeyinde tutacak şekilde birden fazla seans uygulandı. Opr. günü son bir seans daha uygulandı.
- Bütün hastalarda Tx öncesi max. 2 seans ile izoaglütinin titresinin $< 1:16$ olması sağlandı.
- Tx sonrası ilk 30 günlük izlemde izoaglütinin titresi $>1:16$ olması durumunda ardışık plazmaferez seansları uygulandı.
- Tx sonrası ortalama plazmaferez seansı sayısı 6,7 (4-9).

Plazmaferaz Tekniđi



- Hücre ayırıcı cihaz (Com.Tec, Fresenius HemoCare GmbH, Bad Homburg, Germany) ve tek aşamalı kanallı filtre ile tek kullanımlık set (PL1, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) yardımı ile ikili iğneli plazma değişimi işlemleri uygulandı.
- Giriři akım hızı 60-100 mL/dak. idi.
- Plazma değişiminde replasman sıvısı olarak Taze Donmuř Plazma (TDP), %5 human albumin ve serum fizyolojik (SF) kullanıldı ve oranları hastanın koagülasyon parametrelerine göre belirlendi. TDP olarak, anti A ve anti B antikorı taşımıyor olduğu kabul edilen AB kan grubu TDP kullanıldı.

Tablo: Hastaların Özellikleri, Donor-Alıcı Kan Grubu Karşılaştırması ve Sonuçlar

Case	Age	Diagnosis	MELD	ABO Donor-recipient match	LD LTx / DD LTx	Survival (months)		Cause of Death
1	47	Idiopathic subacute fulminant failure	25	A → O * AB → O	DD LTx / DD LTx	4	Dead	Sepsis after second transplantation, over-immunosuppression
2	35	HBV	20	A → B	LD LTx	38	Alive	
3	53	Acute liver failure due to drug	22	A → O	LD LTx	9	Dead	Hepatic necrosis, AMR, septic shock
4	59	Autoimmune hepatitis	25	A → B	LD LTx	2	Dead	Pneumonia, ARDS
5	35	HBV	22	A → B	LD LTx	33	Alive	
6	63	Cryptogenic Cirrhosis	21	A → O	LD LTx	4	Dead	Biliary complications, septic shock
7	61	HBV + HCC	17	A → O	LD LTx	ex	Hospital mortality	Small for size
8	57	HBV	24	A → O	LD LTx	1	Dead	Pneumonia, septic shock
9	59	HBV + HCC	21	A → B **	DD LTx	17	Alive	
10	55	HBV + HCC	17	AB → A	DD LTx	12	Alive	
11	42	Acute liver failure due to HBV	30	A → O	DD LTx	ex	Hospital mortality	Pneumonia, septic shock
12	23	Cryptogenic Cirrhosis	20	B → O	LD LTx	10	Alive	
13	35	Hemochromatosis	30	A → O	LD LTx	1	Dead	CVE
14	17	HBV	30	B → O	LD LTx	5	Alive	
15	58	HBV	27	AB → O **	DD LTx	3	Alive	
16	43	HBV	23	AB → A	LD LTx	25	Alive	

Splenektomi

- İlk 9 vakada uygulanmadı. Splenik arter ligate edildi
- Son 7 vakada ise, greft reperfüzyonu sonrasında, antikor oluşumunu baskılamak amacıyla uygulandı.

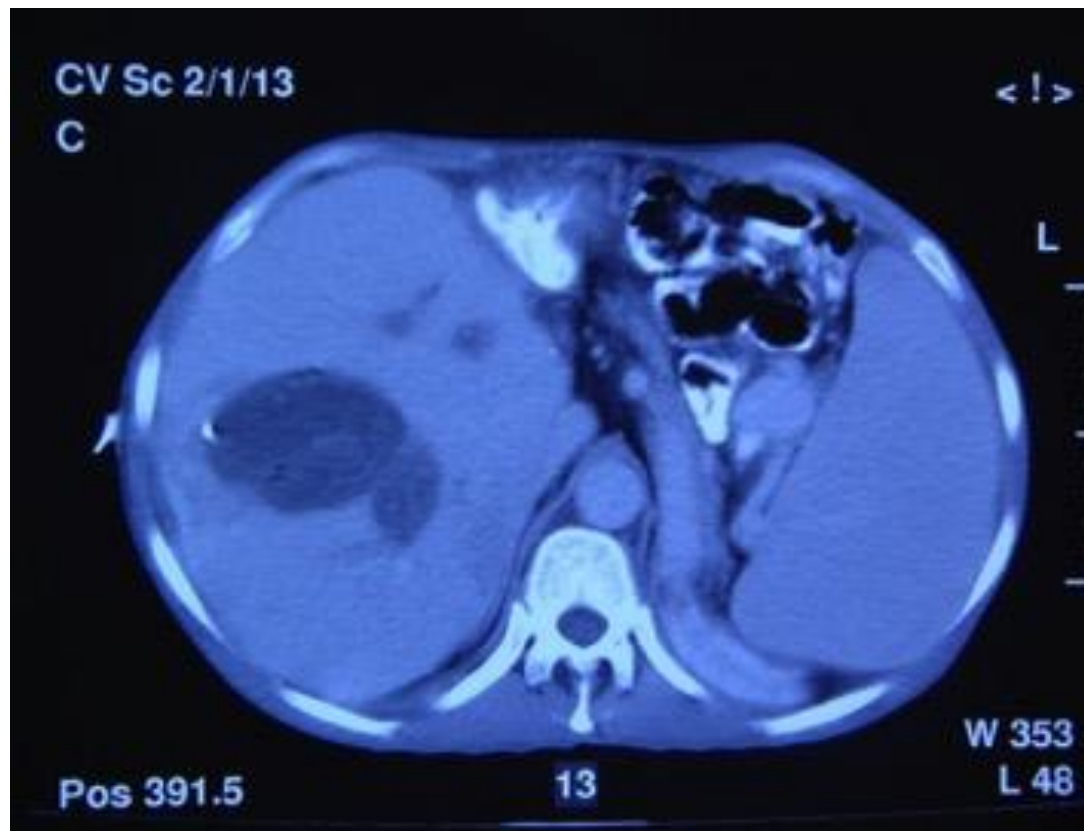
Sonuç

- 9 yılda vakaların yaklaşık %3'üne ABO-uyumsuz tx yapıldı (n=16, 12 erkek, 4 kadın).
- Vakaların hepsinde akut karaciğer yetmezliği ya da kronik karaciğer yetmezliğinde akut alevlenme kliniği nedeniyle, acil koşullarda karaciğer tx uygulandı.
- Tx sonrası ortalama 10,37 aylık izlemde 4 hastada (%25) Antikor aracılı rejeksiyon (AMR) gözlemlendi. Bu durum 1 vakada intrahepatik bilier komplikasyonlar, 3 vakada ise hepatik nekroz ile kendini gösterdi.
- Toplam 8 hastada mortalite gözlemlendi.

Intrahepatik Bilier Komplikasyon



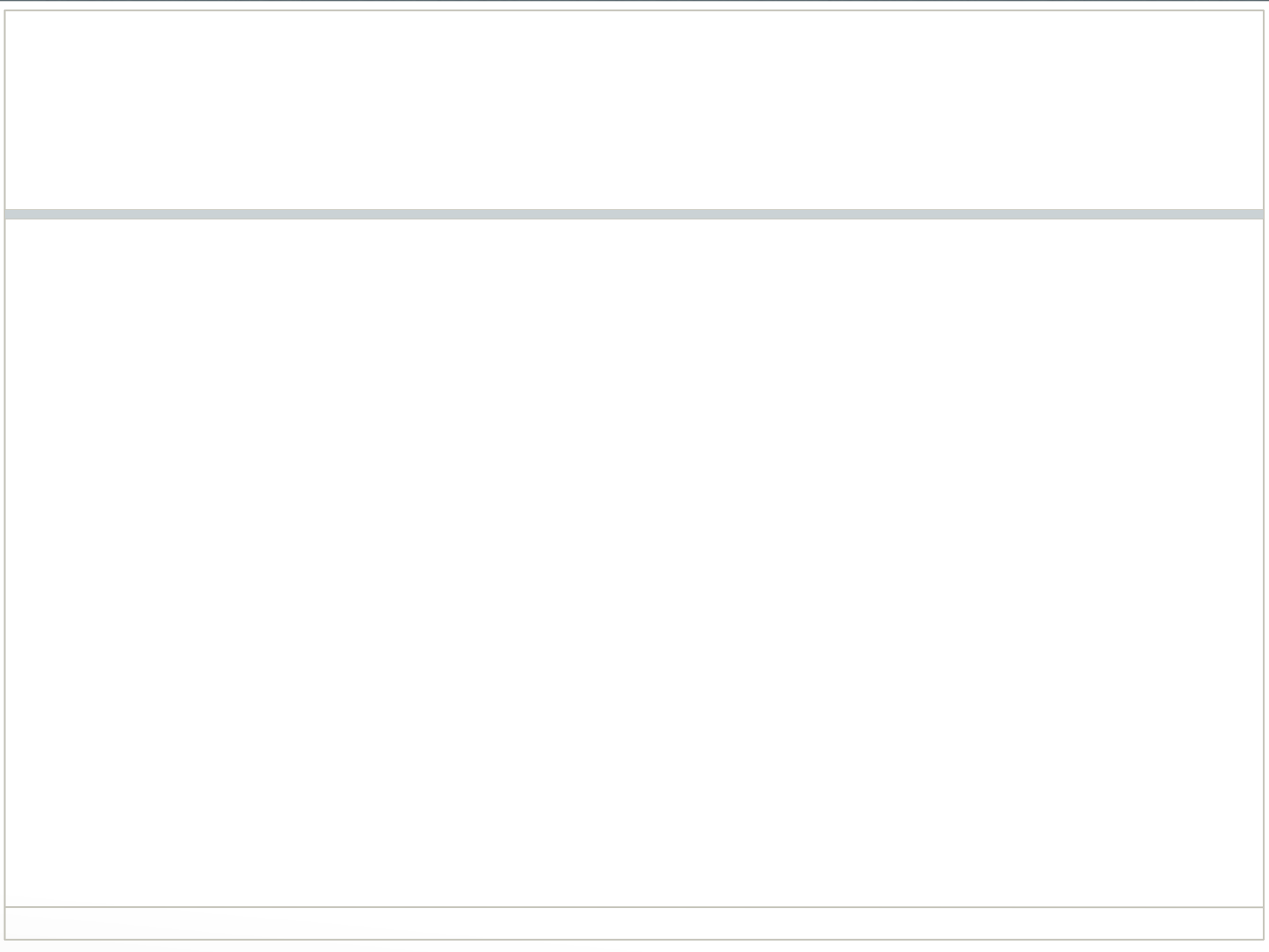
Hepatik Nekroz

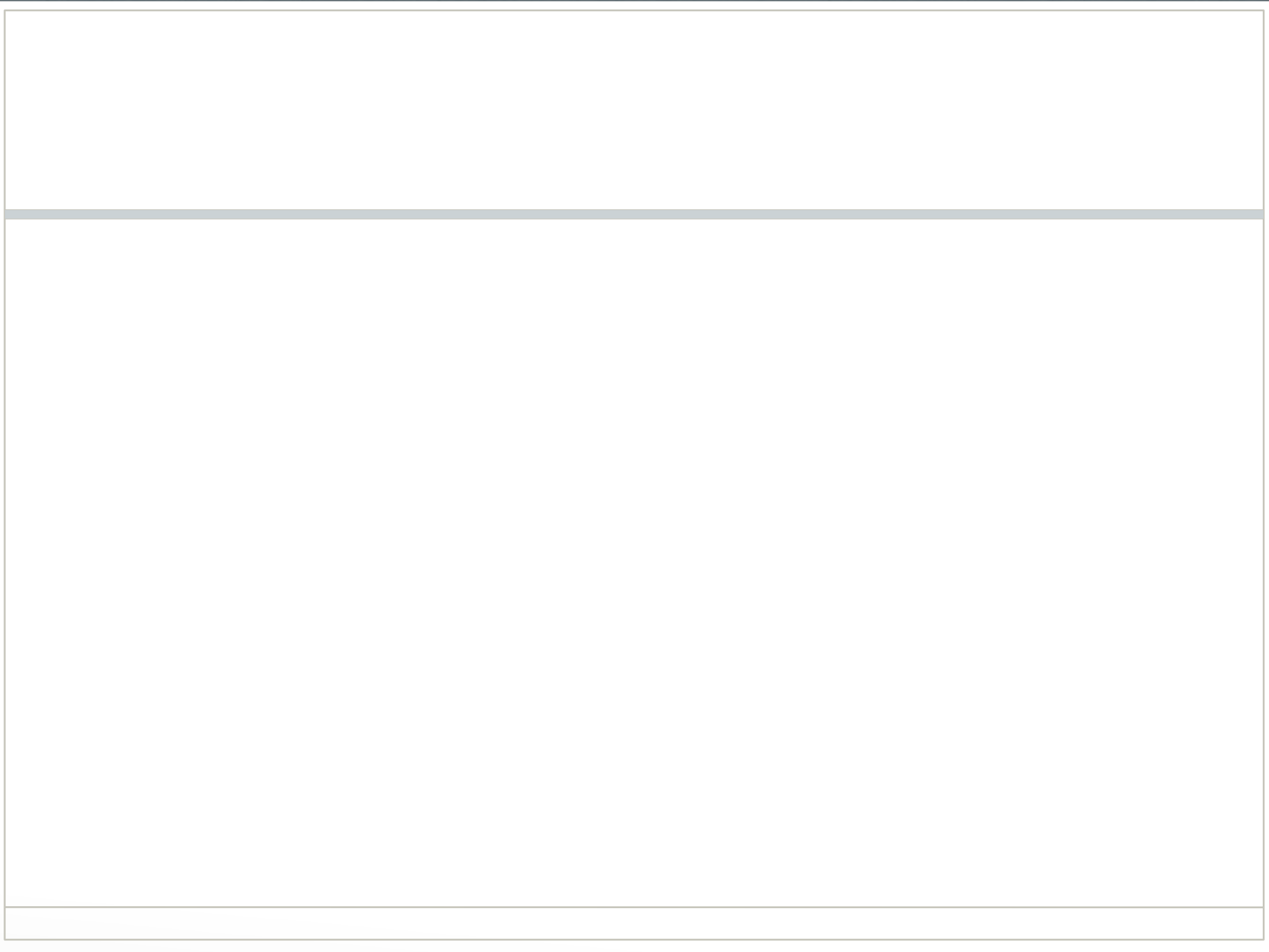


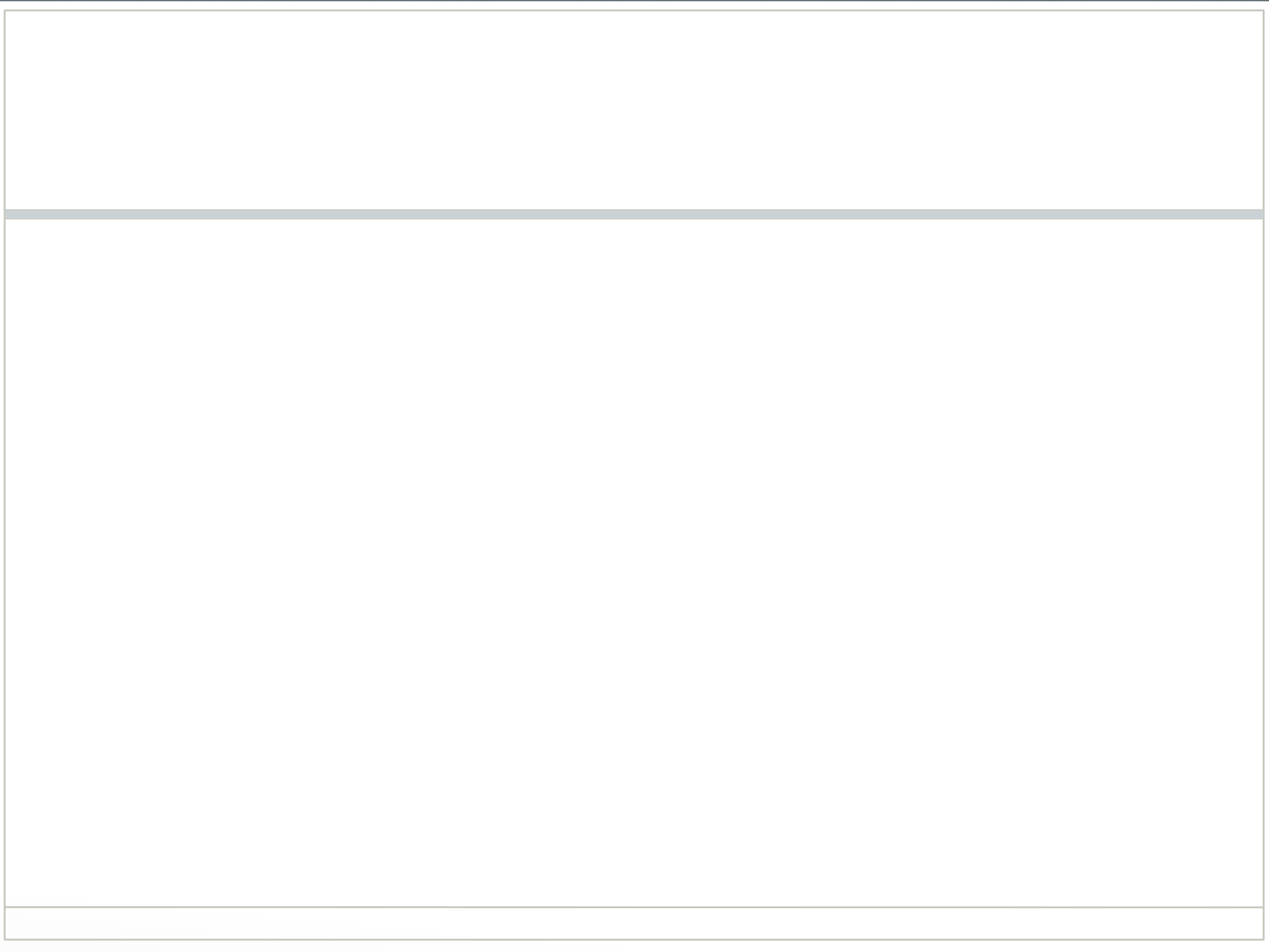
Sonuç olarak...

ABO uyumsuz karaciğer naklinde plazmaferez, immunsupresif tedavi rejimleri, splenektomi gibi yöntemlerin desteğinde hayat kurtarıcı olabilir.

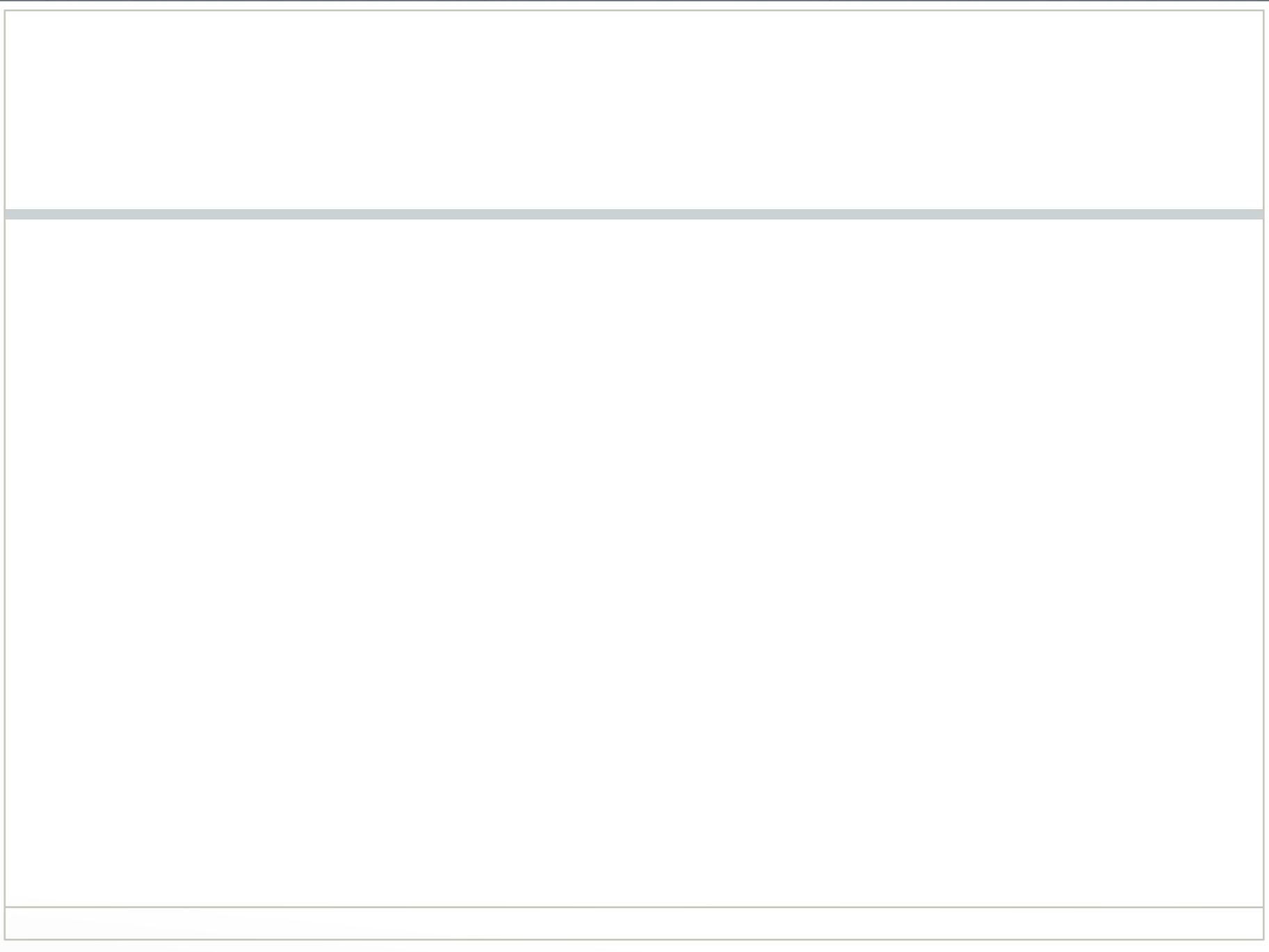








- **ABO-INCOMPATIBLE LIVER TRANSPLANTATION IN ACUTE AND**
- **ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE**
- **RUNNING TITLE: ABO INCOMPATIBLE LIVER TRANSPLANTATION**
- Sezai Yilmaz¹, Cemalettin Aydin¹, Burak Isik¹, Cuneyt Kayaalp¹, Mehmet Yilmaz¹,
- Cengiz Ara¹, Ramazan Kutlu², Yasar Bayindir³, Veysel Ersan¹
- ¹Department of General Surgery, Inonu University, School of Medicine, Malatya, Turkey
- ²Department of Radiology, Inonu University, School of Medicine, Malatya, Turkey
- ³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Inonu University, School of Medicine, Malatya, Turkey



Greft Yetmezliğinde*

- Sinuzoidal ve arteriolar endothelium Antikoru birikimi
- Karaciğer parenkiminde hemorajik nekroz

*Demetris AJ et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. Am J Pathol 1998; 132: 489-502

Mortalite

- 16 vakanın 8'inde mortalite gözlemlendi.
- 6 vakada ölüm nedeni enfeksiyon idi. Diğer 2 hasta ise “small for size” ve serebrovasküler kanama nedeniyle exitus.
- 2 hastada geç dönemde (4. ve 9. aylarda) hepatik arter trombozu gözlemlendi.

