



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

SOLID ORGAN NAKLİ SONRASI GELİŞEN LÖKOPENİ
NEDENLERİ VE SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Burçak Evren ARIN TAŞDOĞAN

Ankara, 2007



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

SOLİD ORGAN NAKLİ SONRASI GELİŞEN LÖKOPENİ
NEDENLERİ VE SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Burçak Evren ARIN TAŞDOĞAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sema KARAKUŞ

Ankara, 2007

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi'ndeki beŐ yıllık İç Hastalıkları ihtisasım boyunca bizlere her türlü imkanı sunan Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e

Doktorluk ve Hematoloji nosyonumda bana büyük katkıda bulunan ve tezimin her aşamasında yardım ve ilgisini esirgemeyen Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Hocam,"ablam" Doç. Dr. Sema Karakuş'a

Eğitimimde katkısı bulunan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı üyesi hocalarım ve öğretim görevlilerine

Beni yetiŐtirip bugünlere getiren, hayatın her aşamasında desteklerini hissettiğim biricik annem ve babama

Tezimin oluşmasında çok emek ve desteği olan ve beni üç yıldır sabırla bekleyen sevgili eŐime

Teşekkür ederim

ÖZET

Homolog organ nakli son dönem böbrek ve karaciğer yetmezliğinde uygulanan, kabul görmüş bir tedavi yaklaşımıdır. Yeni ve daha güçlü immün sistemi baskılayan ilaçların kullanıma girmesinden sonra yapılan nakillerin sonuçları da önemli oranda gelişme kaydetmiştir. Bunun sonucu olarak immün sistem baskılanmasının yan etkilerinin sıklığı belirgin olarak artmıştır. Lökopeni bu yan etkilerden en sık görünenlerden bir tanesi olup birçok faktöre bağlı gelişebilir. Bu araştırmada, böbrek ve karaciğer alıcılarının lökopeni ataklarının sıklığı, nedenleri, hasta özellikleri ve organ reddi ile olan ilişkileri, ölüm ve kronik organ reddi üzerine olan etkilerini araştırmayı planladık.

Ocak 1996 ile Ekim 2006 tarihleri arasında yapılan 569 solid organ nakli alıcılarının dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 27 tanesi operasyon sonrası takipsiz olduklarından araştırma dışında bırakıldılar. 14 hastaya ise iki kez transplantasyon uygulandığından toplam olarak 556 nakil sonrası takip dönemi incelendi.

Değerlendirilen 556 olgudan 463'ü böbrek (%83), 92'si karaciğer (%16,5) ve 1'i böbrek ve karaciğer (%0,2) nakli hastasıydı. Karaciğer alıcılarının lökopeniye (Lökopeni lökosit sayısının <math><3500/\mu\text{L}</math> olması olarak tanımlandı.) böbrek alıcılarına göre daha sıklıkla girdikleri ve lökopeni ataklarının yaş, cinsiyet ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ile ilişkisiz olduğu saptandı. Diğer taraftan lökopeni varlığının virüs yükünden bağımsız olarak hepatit B virüs (HBV) enfeksiyon varlığı ile güçlü bir ilişkisi olduğu görüldü ($p=0,002$). Ayrıca splenomegali varlığı ($p<0,001$) ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliğinin lökopeni sıklığı üzerine etkisi saptandı. Her lökopeni atağı için nedenler incelendiğinde ilk üç sırayı immün sistemi baskılayıcı ilaçlar, bakteriyel enfeksiyonlar ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun aldığı gözlemlendi. Ayrıca lökopeni ile ölüm ($p=0,0001$) ve kronik doku reddi ($p=0,0023$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterildi.

Lökopeni nakil sonrası dönemde görülebilen, hasta ve greftin yaşam süresini etkileyen sık ve önemli bir komplikasyondur. Lökopeniye neden olan etken bakteriyel veya viral bir enfeksiyon ise ajana yönelik tedavi ile düzelir. Neden immün sistemi baskılayan ilaçların kullanımını ise enfeksiyon odağı gösterilmeden başlanacak bir antibiyotik lökopeninin süresini ve ciddiyetini artıracaktır.

Anahtar Sözcükler: Organ nakli, Lökopeni, Nötropeni

İNGİLİZCE ÖZET

Development of Leukopenia after Solid Organ Transplantation; It's Reasons and Results

Homologous organ transplantation is an accepted therapeutic modality for end-stage disease of the kidney and liver. The results of transplantation are significantly improved with the advent of more potent immunosuppressive drugs. As a counterpart, the incidence of the side effects of immunosuppression dramatically increased. Leukopenia is one of the most common problem with a wide differential diagnosis. Herein this research, we investigated leukopenia attacks of the kidney and liver transplantation recipients and it's prevalence, reasons, relationship with rejection and patient factors and it's influence on graft and patient survival.

We retrospectively evaluated the file records of 569 solid transplant patients between January 1996 and October 2006. Since 27 patients didn't come to their follow-up so their datas were excluded and 14 patients had two transplantations, we analysed totally 556 posttransplantation periods.

Of the 556 transplantation periods, 463 (%83) were kidney, 92 (%16.5) were liver and 1(%0.2) was both kidney and liver transplants. We found that liver transplantation recipients experience leukopenia (leukopenia accepted as leukocyte counts < 3500/ μ L) more common than kidney recipients and these attacks have no relationship with gender, age and HCV infection. On the other hand, they have a strong relationship with HBV infection independent of HBV DNA status. Splenomegaly ($p < 0.001$) and antinuclear antibody (ANA) positivity also increase the frequency of leukopenia periods. We evaluated the common reasons for leukopenia for each attack, the first three reasons are immunosuppressive drugs, bacterial infections and CMV infection respectively. Also we found statistically significant correlation between the leukopenia and death ($p = 0.0001$) and chronic rejection ($p = 0.0023$).

Leukopenia are common and important complications that can be seen during the posttransplant periods of recipients which can effect both graft and patient survival. The reason for leukopenia must be found because if the reason is a bacterial or viral infection, leukopenia improves with the treatment but if the reason is myelosuppression caused by immunosuppressive drugs, an initiation of antibiotic without showing any origin of infection may increase the severity and duration of leukopenia.

Key Words: Transplantation, Leukopenia, Neutropenia

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İç Kapak	ii
Teşekkür	iii
Özet	iv
İngilizce Özet	v
İçindekiler Dizini	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	vii
Şekiller ve Tablolar Dizini	viii
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1 Solid Organ Nakli	3
2.1.1 Böbrek Nakli	3
2.1.2 Karaciğer Nakli	5
2.1.3 İmmünsüpresif İlaçlar	8
2.1.4 Doku Reddi	13
2.2 Lökopeni ve Nedenleri	16
2.2.1 Edinsel Nötropeni	16
2.2.2 Birincil Nötropeni	20
3. Hastalar ve Yöntem	22
4. Bulgular	23
5. Tartışma	31
6. Sonuç ve Öneriler	35
7. Kaynaklar	36

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Adenozin monofosfat.....	AMP
Aktive T lenfositlerin nükleer faktörleri.....	NFAT
Antinükleer antikor.....	ANA
Acquired immune deficiency syndrome.....	AIDS
Cluster of differentiation.....	CD
Doğal öldürücü.....	NK
Granülosit- makrofaj koloni uyarıcı büyüme faktörü.....	GM-CSF
Guanozin monofosfat.....	GMP
Hepatit B virüs.....	HBV
Hepatit C virüs.....	HBC
İnsan lökosit antijen.....	HLA
İnterlökin.....	IL
Major histocompetibility complex.....	MHC
Mikofenolat mofetil.....	MMF
Mutlak nötrofil sayısı.....	MNS
Siklosporin A.....	CSA
Sistemik Lupus Eritematozus.....	SLE
Sitomegalovirüs.....	CMV
Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar.....	NSAID
T hücre reseptörü.....	TCR
Tümör nekrozis faktör.....	TNF

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Ülkemizde böbrek nakillerinin yıllara göre sayısı.....	4
Şekil 2.2. Ülkemizde kadavra kaynaklı böbrek nakillerinin yıllara göre değişimi.....	4
Tablo 2.1. Böbrek naklinin yapılmaması gereken durumlar	5
Tablo 2.2. Fulminan hepatik yetmezlik için King's Collage kriterleri.....	7
Tablo 2.3. Karaciğer nakline engel oluşturan durumlar.....	8
Tablo 2.4. Glukokortikoidlerin en sık görülen yan etkileri.....	10
Tablo 2.5. Lökopeni nedenleri.....	17
Tablo 2.6. Nötropeni nedenleri.....	18
Tablo 4.1. Hastaların son dönem organ yetmezlik nedenleri.....	23
Tablo 4.2. Görülen her lökopeni atağının nedenleri ve yüzdeleri.....	25
Tablo 4.3. Lökopeni gelişimi için kabul edilen risk faktörlerinin bir arada değerlendirilmesi.....	26
Tablo 4.4. Solid organ nakli sonrası ölüm sebepleri.....	27
Şekil 4.1.Lökopeni varlığı ile hasta sağkalımı arasındaki ilişki.....	27
Şekil 4.2. Lökopeni varlığı ile greft sağkalımı arasındaki ilişki.....	28
Şekil 4.3. Üç grupta hasta sağkalımı.....	29
Şekil 4.4. Üç grupta greft sağkalımı.....	30

1. GİRİŞ

Homolog organ nakli son dönem böbrek ve karaciğer hastalığında kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir. Daha güçlü immün sistem baskılayıcı ilaçların kullanıma girmesiyle organ nakli sonuçları belirgin olarak iyileşmiştir. Azotiyopürin ve prednizon 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlandığında, uyumlu akraba vericileriyle olan böbrek nakli sonuçları kadavra vericilerden olanlara göre belirgin üstün, bir yıllık greft sağ kalımı canlı vericide %75-90 iken, kadavrada %50-60 idi. 1980'li yılların başında siklosporinin kullanıma girmesiyle, kadavradan alınan greftlerdeki bir yıllık sağ kalım %70 ve hatta 1998 yılında %88'e ulaştı. İmmün sistemi baskılayan ajanlardaki gelişmelerle beraber yan etki sıklığında da dramatik bir artış gözlemlendi. Bu yan etkilerden en önemli ve sık olanları arasında nefrotoksitite, hepatotoksitite, hematolojik bozukluklar (anemi, lökopeni, trombositopeni), tekrarlayan bakteriyel, viral, protozoal, fungal infeksiyonlar, artmış sekonder malignite insidansı sayılabilmektedir.

Lökopeni (lökosit sayısı<3500/ μ L) sık görülen ve sebepleri açısından geniş bir ayırıcı tanı yapılmasını gerektiren bir laboratuvar bulgusudur. Lökopeninin nedeni ya azalmış üretime ya da artmış periferik yıkıma bağlıdır. Solid organ nakli hastalarında azalmış üretim ilaçlar, infeksiyonlar, vitamin B12 ve folik asit eksikliği gibi beslenme ile ilgili bozukluklara bağlı olabileceği gibi kemik iliğinin normal görevini engelleyen tümöral bir yayılıma bağlı olarak da gelişebilir. Artmış periferik yıkımın nedenleri ise yine infeksiyonlar, ilaçlar ve otoimmün hastalıklar veya hipersplenizm olabilir.

Solid organ nakli hastalarında lökopeni önemlidir çünkü gelişimiyle infeksiyona yatkınlık oluşturabileceği gibi antimikrobiyal ve immün sistemi baskılayıcı ajanların güçlü lökopenik etkilerinden dolayı klinisyenin gerekli ve yeterli tedavi vermesini de engelleyebilir. Bunların sonucunda yetersiz immün baskılanma veya ciddi infeksiyonlar ile greft ve hasta kaybı gelişebilmektedir. Bu nedenle lökopeninin *morbidite* ve ölüm üzerinde belirgin etkisi bulunmaktadır.

Literatürde, ulaşabildiğimiz kadarıyla, solid organ nakli hastalarında lökopeni hakkında ilaçların yan etkisi, sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu sırasında ve hipersplenizme bağlı gelişen bir bulgu olarak yayınlanmış kaynaklar mevcuttu. Ayrıca lökopeni varlığında granülosit-makrofaj koloni uyarıcı büyüme faktörü (GM-CSF) kullanımı ile ilgili yayınlar da görüldü. Ancak bu kaynakların çoğu olgu sunumları şeklindeydi. Lökopeni hakkında genel

olarak prevalans, nedenleri, hasta özellikleri, organ yetmezliğinin nedenleri, dalak uzunluğu, hepatit serolojisi ile olan ilişkisi, greft ve hasta sağ kalımı üzerine olan etkisi gibi konularda herhangi bir veriyi içeren bir çalışma bulunmamaktaydı. Bu nedenle, önemli bir solid organ nakli merkezi olan BÜTF’de son on yıl içerisinde uygulanan yetişkin böbrek ve karaciğer nakli olgularının dosyaları geriye dönük olarak lökopeni gelişimi açısından incelendi.

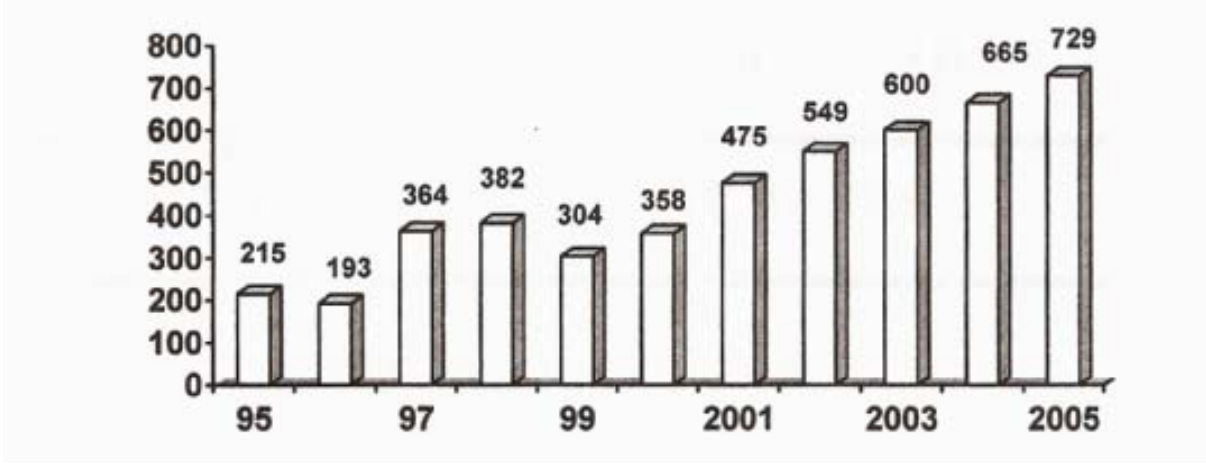
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Solid Organ Nakli

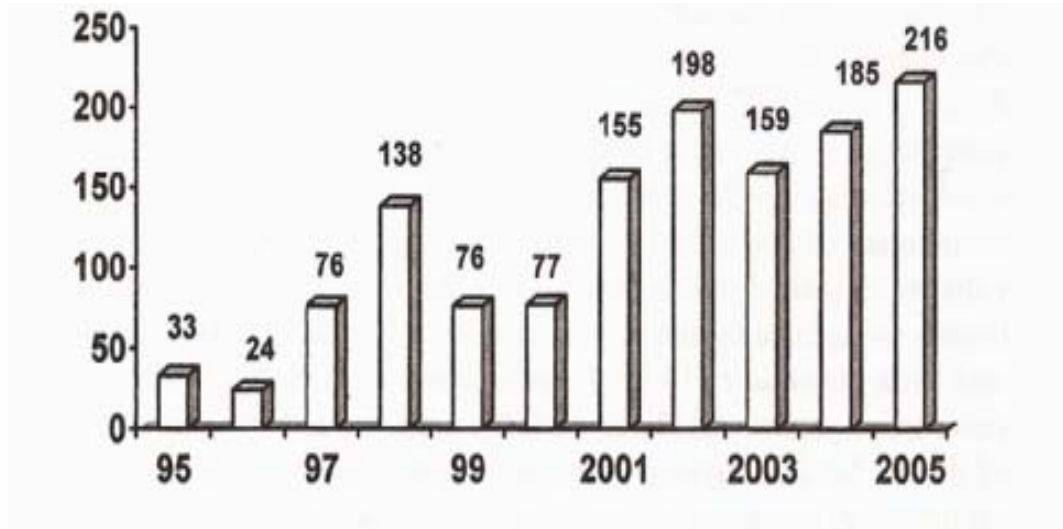
2.1.1 Böbrek Nakli

Nakil, son dönem böbrek yetmezliğinin önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Çünkü, gerek canlı vericiden, gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek nakillerinde diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir. Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini uzatır. Böbrek naklinden sonra 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık olarak %69 iken, diyaliz hastalarında bu oran ortalama %32'dir. En başarılı sonuçlar ise doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olan vericilerden yapılan nakillerde olmaktadır. Bu hastalarda 10 yıllık greft sağ kalım oranı %82'dir. Kadavra kaynaklı vericilerden yapılan nakillerde 10 yıllık greft yaşam oranı ise %47'dir. Tek haplotip uyumu olan vericilerden (anne, baba, kardeş) yapılan nakillerle, kan bağı olmayan vericilerden yapılan nakillerin 10 yıllık greft yaşam oranının benzer (% 64) olması nedeni ile son yıllarda doku uygunluk antijenlerinde hiç uyum olmayan vericilerden nakil yapılan merkez sayısı artmaktadır. Ülkemizde ise böbrek nakli rakamları ne yazık ki istenilen düzeyde değildir. Türk Nefroloji Derneğinin 31.12.2005 tarihli verilerine göre ülkemizde yapılmış böbrek transplantasyonu sayısı 7.643'tür (Şekil 2.1). Amerika Birleşik Devletlerinde ise sadece 2004 yılı içerisinde 15.671 (9025 kadavra, 6646 canlı) böbrek nakli yapılmıştır. Ülkemizde kadavra kaynaklı böbrek nakli oranı % 30'dur (Şekil 2.2). Son yıllarda bir artış gözlenmekle beraber toplam nakil sayısının düşük olduğu da göz önünde bulundurulursa kadavra kaynaklı nakil sayısının istenilen düzeyin çok altında olduğu kolaylıkla anlaşılmaktadır (1-3).

Böbrek nakli yapılabilmesi için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu uyumu olmalıdır; uyum kuralları kan transfüzyonundaki gibidir. Rh sisteminin ise bir önemi yoktur. Son yıllarda kan grubu uyumsuz böbrek nakilleri konusunda gelişmeler olmuştur. Alıcı ile verici arasında uyum aranan ikinci sistem doku grubu olarak bilinen insan lökosit antijen (HLA) sistemidir. HLA sistemi 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş doku uygunluk antijenlerini içerir. Bu antijenler sınıf 1 (A,B,C) ve sınıf 2 (D, DR, DP, DQ) olmak üzere ikiye ayrılır (1,2,4).



Şekil 2.1. Ülkemizde böbrek nakillerinin yıllara göre sayısı (3)



Şekil 2.2. Ülkemizde kadavra kaynaklı böbrek nakillerinin yıllara göre değişimi (3)

Böbrek naklinde önemli olan A, B, DR antijenleridir; her insanda ikişer tane bulunur. En iyi sonuç doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olduğu durumlarda alınmaktadır. Vericide alıcıda olmayan DR, A, B antijenleri arttıkça alıcının böbreği reddetme olasılığı artmaktadır. Alıcının takılan böbreği kabul etmesini minör doku uygunluk antijenleri de etkilemektedir. Hastanın altta yatan böbrek hastalığı, yapılan kan transfüzyonu sayısı, gebelik

sayısı ve daha önceki nakiller de başarıyı etkileyen unsurlardır. Böbrek naklinin yapılmaması gereken durumlar ise aşağıda sıralanmıştır (Tablo 2.1) (1,2,4).

Tablo 2.1. Böbrek naklinin yapılmaması gereken durumlar

HLA antijenlerine karşı sitotoksik antikor varlığı (Pozitif T hücresi cross-match)
Metastatik veya tedavi edilmemiş kanser
Aktif enfeksiyon
Kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu
Ciddi kalp yetersizliği veya koroner yetersizliği
Ciddi akciğer hastalığı
Aktif vaskülit veya glomerülonefrit
Düzeltilemeyen alt üriner sistem hastalığı
Aktif peptik ülser
Tedaviye uyumsuzluk
Tedavi edilemeyen psikoz
Primer oksalozis (Karaciğer ve böbrek nakli birlikte yapılabilir)

Gerekli hazırlıklardan sonra vericiden alınan böbrek koruyucu sıvıdaki işlemi takiben alıcının iliyak fossasına retroperitoneal olarak yerleştirilir ve renal arter, ven ve üreterin uygun teknikle anastamozu yapılır.

2.1.2 Karaciğer Nakli

Ortotopik karaciğer nakli akut veya kronik karaciğer hastalıkları sonucu gelişen son dönem karaciğer yetmezliği tabloları için en önemli ve etkin tedavi yöntemidir. Karaciğer nakli ile ilgili ilk deneysel çalışmalar 1955'de Welch ile 1956'da Cannon ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. İnsanda ilk karaciğer nakli Starzl ve arkadaşları tarafından 1963 yılında Denver'da gerçekleştirilmiştir (5).

Tüm dünyada kadavra sayısının yetersizliği, nakil listelerindeki çok sayıda hastanın bekleme döneminde kaybedilmesine yol açmaktadır. Uzun organ bekleme süreleri nedeniyle pek çok hasta çoklu organ yetmezliği veya infeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir. Hastaların bu tür komplikasyonların gelişiminden önce tedavi edilmesi son derece büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle canlıdan karaciğer nakli önemli bir tedavi yaklaşımı olarak kabul görmektedir. Diğer bir tedavi şekli ise *split* karaciğer naklidir ve bir vericinin karaciğerinin iki hastada kullanılması esasına dayanır. Çocuk hastaya sol lob ya da sol lob lateral segment nakli uygulanırken, erişkin hastada ihtiyacına göre segment 4-8 sağ üçsegment nakli gerçekleştirilir (5,6).

Cerrahi teknik, immün sistemin baskılanması, nakil sonrası bakım ve infeksiyonla mücadelede kaydedilen önemli gelişmeler günümüzde karaciğer nakli sonrası bir yıllık yaşam sürelerinin %85-90 oranlarına ulaşmasına neden olmuştur.

Yetişkinlerde karaciğer nakli için en sık karşılaşılan hastalıklar hepatit C infeksiyonuna ikincil gelişen siroz ve alkolik karaciğer hastalığıdır. Ülkemizde kronik B hepatiti sonrası gelişen siroz da ön sıralarda yer almaktadır. Pediatrik hasta grubunda en sık nedenler biliyer atrezi ve alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Karaciğer nakli için hasta seçiminde bazı faktörler mutlaka göz önüne alınmalıdır. Bu faktörler arasında kabul edilmiş nedenlerin bulunması, başka tedavi metodlarının olmaması, karaciğer nakli için engel oluşturacak unsurların olmaması ve hastanın karaciğer naklini kabul etmesi sayılabilir. Karaciğer nakli nedenleri temel olarak üç grupta toplanabilir;

1. Hepatoselüler Hastalıklar

- Postnekrotik siroz
- Alkolik siroz
- Hepatobiliyer malignensiler
- Fulminan karaciğer yetmezliği
- Otoimmün hepatitler
- Neonatal hepatitler
- Budd-Chiari sendromu
- Konjenital hepatik fibrozis

2. Kolestatik Karaciğer Hastalıkları

3. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar

Hepatik fonksiyon bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan ve hastanın yaşam kalitesini bozmakla birlikte yaşamı acil olarak tehdit etmeyen semptomlar da giderek artan bir sıklıkla nakil nedeni olarak değerlendirilmektedir. Bunlar kolestatik hastalıkta tedaviye cevap vermeyen kaşıntı, kırığa yol açan metabolik kemik hastalığı, tekrarlayan biliyer sepsis atakları, ksantomatöz nöropati ve hepatoselüler hastalıkta dirençli asit, hepatik ensefalopati, varis kanaması ve halsizliktir. Siroz hastalarında sentetik fonksiyon bozukluğu, asit, varis kanaması,

hepatik ensefalopati veya beslenme bozukluğu tesbit edildiğinde nakil yönünden ilgili merkeze yönlendirilmelidirler (5,6).

Fulminan karaciğer yetmezliği semptomların başlangıcından itibaren ilk 8 hafta içerisinde ensefalopati ve koagülopati gelişmesidir. Bu duruma yol açabilecek etkenler arasında asetaminofen entoksikasyonu, bazı ilaçların kullanımı, viral hepatit A ve B, hepatotoksinler ve Wilson hastalığı sayılabilir. Hastaların önemli bir kısmı yoğun destek tedavisi ile düzelebilmekle birlikte bir kısmında hastalık ölümcül seyredebilmektedir. Bu nedenle karaciğer nakli uygun ve gerekli durumlarda mutlaka gündeme getirilmelidir. Londra King's Collage kriterleri *fulminan* hepatik yetmezlikte nakil için en sık kullanılan kriterlerdir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Fulminan hepatik yetmezlik için King's Collage kriterleri (5)

Asetaminofen intoksikasyonunda;

PH < 7,3 veya INR > 6,5 ve serum kreatinini > 3,4 mg/dl

Asetaminofen dışı sebeplerde;

INR > 6,5 ve aşağıdaki değişkenlerden herhangi üç tanesi

- Yaş < 10 veya > 40
 - Non-A ve non-B hepatit, halotan hepatiti, idiyosenkratik ilaç reaksiyonu
 - Sarılığın ensefalopatinin başlangıcından 7 günden fazla zamandır olması
 - INR > 3,5
 - Serum bilirubin > 17,6 mg/dl
-

Karaciğer nakli için engel oluşturan nedenler mutlak ve göreceli olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 2.3). Göreceli nedenler, mutlak nedenler kadar olmasa da ortotopik karaciğer naklinin başarısını azaltabilir ve maliyeti artırabilir. Hastanın karaciğer nakli yönünden aciliyeti yok ise bu faktörlerin ortadan kaldırılmasının beklenmesi uygun olacaktır (5,6).

Tablo 2.3. Karaciğer nakline engel oluşturan durumlar

Mutlak kontraindikasyonlar:

- Ekstrahepatik kanser
- İleri derecede akciğer veya kalp hastalığı
- Sepsis
- Aktif madde veya alkol kullanımı
- HIV seropozitivitesi
- Cerrahiye engel anatomik anomaliler

Göreceli kontraindikasyonlar:

- İleri derecede malnütrisyon
 - Ekstrahepatik veya hepaobilyer infeksiyon
 - Portal ven trombozu
 - Cerrahi portokaval şant
-

Genel görüşe göre, beklenen bir yıllık yaşam oranı %90 yada altında değil ise hasta listeye alınmamalıdır. Child Pugh skoru 7 yada daha fazla olan, portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanaması geçiren veya spontan bakteriyel peritonit atağı geçiren olgular Child Pugh skoru ne olursa olsun karaciğer nakli listesine alınmalıdırlar (5,6).

2.1.3 İmmünsüpressif İlaçlar

Solid organ naklinin ilk yapıldığı yıllarda immün sistemi baskılamak amaçlı kortikosteroidler ve azotiyopürin kullanılmaktaydı. Yeni ilaçların geliştirilmesi ve kullanıma girmesiyle, doku reddini kontrol etmek ve nakil edilen organa karşı immüntoleransı oluşturmak için elimizdeki ilaçların sayısı da çoğaldı. İmmün sistemi baskılamanın amacı, grefte karşı alıcıda gelişebilecek cevabı önlemek ve yan etkiler ortaya çıkmadan greftin uyumunu sağlamaktır. Doku reddinin patofizyolojisi daha iyi anlaşıldıkça bu amaca ulaşmak için geliştirilen yöntemler de artmıştır (4).

Birçok merkez birkaç ilaçtan (genelde kortikosteroidler, azotiyopürin, kalsinörin inhibitörleri) oluşan kombinasyonlar kullanmakla beraber dünya çapında genel olarak kabul görmüş temel bir immün sistemi baskılayıcı tedavi bulunmamaktadır (4-6). Tedavi seçenekleri arasından; hastanın mevcut diğer hastalıkları ve akut veya kronik doku reddi için gösterilmiş

risk faktörlerinin varlığına göre seçim yapılmalıdır. Örneğin, osteoporozu olan bir hastada uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid tedavisinden kaçınılırken nakil nedeni otoimmün hepatite bağlı karaciğer yetmezliği olan hastada kortikosteroid tedavisinin kesilmesi hastalığın tekrarına neden olabilir (6).

Hem karaciğer hem de böbrek naklinde kullanılan ilaçlar aynıdır. Bu nedenle her iki organ için immün sistemi baskılayan ilaçlar ve yan etkilerinden klinik kullanımda en sıklıkla yer alan ilaçlardan bahsedilecektir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler uzun süre hem doku reddini önlemede hem de akut doku reddinin tedavisinde temel bir ilaç olarak kullanılmıştır. Hem immün baskılanma hem de inflamasyon önleyici etkileri bulunmaktadır. Steroidlerle uzun süreli tedavinin oluşturduğu yan etkilerin farkına varılmasıyla, günümüzde birçok merkez nakil sonrası birinci yılda uygun hastalarda bu ajanı tedaviden uzaklaştırmaktadır (4,6).

Temel olarak kullanılan glukokortikoidler; prednizon, prednizolon ve metilprednizolondur. Bu ajanlar hızlı olarak emilirler. Plazma yarı ömürleri 60-180 dakika olmasına rağmen biyolojik yarı ömürleri oldukça uzundur (18-36 saat). Perioperatif dönemde *indüksiyon* tedavisi olarak yüksek dozlarda intravenöz uygulanmasının ardından operasyon sonrası dönemde peroral idame dozuna düşülür. Nakli izleyen aylarda ise azaltılarak 5-15 mg/gün veya gün aşırı alınması şeklinde ayarlanır. Akut doku reddi tedavisinde de yine yüksek dozlarda ve intravenöz uygulanmaktadır.

Etkilerini esas olarak, T lenfositlerden salınıp makrofaj ve lenfosit cevabını belirginleştiren sitokinlerin yapımını engelleyerek gösterirler. Normalde stoplazma içerisinde *heat şok* proteinlerle inaktif bir kompleks halinde bulunan glukokortikoid reseptörlerine bağlanırlar. Bu bağlanma sonucunda reseptör-glukokortikoid kompleksi proteinlerden ayrılarak çekirdeğe gider ve cevap oluşturacak DNA bölgelerine bağlanır. Böylece bazı genlerin *transkripsiyonu* uyarılır veya baskılanır. Diğer bir etkilerini lipokortin isimli bir düzenleyici proteinin salınımı ile yaparlar, bu protein fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. Ayrıca dolaşımdaki T lenfositlerin damar içi alandan lenfoid dokuya göçünü de uyararak lenfopeni, monositopeni yaparlar (4).

Karaciğer ve böbrek naklinde diğer immün sistemi baskılayan ilaçlarla birlikte de kullanılmaktadırlar. İlaç etkileşimi açısından, yüksek doz metilprednizolonun siklosporinin

serum düzeyini artırdığı ve siklosporinin de kan prednizolon düzeyini artırdığı bilinmektedir. Steroid yan etkileri Tablo 2.4’de özetlenmiştir. Malignite riskini artırmadıkları bilinmektedir (6).

Tablo 2.4. Glukokortikoidlerin en sık görülen yan etkileri

Kardiyovasküler Sistem	Sodyum ve tuz retansiyonu, hipertansiyon
Endokrin Sistem	Glukoz intoleransı, gelişme geriliği, kuşingoid görünüm, menstruel düzensizlikler
Oftalmik	Posteriyor subkapsüler katarakt, glokom, ekzoftalmus
Kas-İskelet Sistemi	Osteoporoz, kemik kırıkları, aseptik femur başı nekrozu, miyopati, kas güçsüzlüğü
Nörolojik Sistem	Psikolojik değişiklikler, baş ağrısı, psödotümör
Deri	Kolay berelenme, gecikmiş yara iyileşmesi
Gastrointestinal Sistem	Pankreatit, peptik ülser

Kalsinörin İnhibitörleri: Siklosporin A ve Takrolimus

Siklosporin A (CSA) onbir aminoasitlik lipofilik siklik bir peptiddir. İlacın farklı formları ile emilimi değişkendir. Karaciğerde sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilerek safra ile atılır. Başlangıçta 8-10 mg/kg dozunda, ilk altı ay boyunca hedef kan düzeyi 150-300 µg/L olacak şekilde uygulanır. Sonrasında ise 4-6 mg/kg dozuna düşülerek kan düzeyi olarak 75-125 µg/L hedeflenir. Takrolimus ise bir makrolid antibiyotiktir ve karaciğerde aynı şekilde metabolize edilir. Siklosporine göre 20-30 kat daha potent olan bu ilaç 0,2 mg/kg dozunda kullanılarak 5-20 µg/L kan düzeyi hedeflenir (4).

Kalsinörin kalsiyum bağımlı bir serin fosfatazdır ve T lenfosit aktivasyonunda hız kısıtlayıcı olarak işlev görür. T hücre reseptörüne (TCR) bağlanma ile aktive olan kalsinörin aktive T lenfositlerin nükleer faktörleri (NFAT) adı verilen transkripsiyon faktörleri üzerindeki düzenleyici bölgelerin defosforilasyonunu sağlar. Bu faktörlerle beraber hücre çekirdeğine giren kalsinörin hedef olan sitokin genlerinin *promotor* bölgelerine bağlanır. İnhibisyonuyla NFAT proteinleri çekirdeğe giremez ve sitokin sentezi için gerekli gen transkripsiyonu olamaz. Her iki ilaç da hücre membranını rahatlıkla geçerek immünofilinlere

(siklosporin siklofiline, takrolimus FK bağlayıcı protein 12'ye) bağlanırlar. Oluşan aktif kompleks kalsinörin üzerinde belli bölgelere bağlanarak diğer moleküllerle etkileşimini önler. Böylece T lenfosit aktivasyonu ile ilişkili interlökin (IL) 2, interferon- γ , GM-CSF, tümör nekrozis faktör (TNF) α , IL4, *Cluster of differentiation* (CD)40L gibi önemli maddelerin sentezi için gerekli gen transkripsiyonu engellenir (4).

Her iki ilaçla yan etkiler olarak nefrotoksisite, hiperkalemi, hiperürisemi, hipomagnezemi, hipertansiyon, diyabet gelişimi, tremor gibi nörotoksisite görülebilirken dişeti hiperplazisi, hirsutizm, hipertansiyon ve hiperlipidemiye siklosporin ile daha çok rastlanır. Takrolimus ile ise bozulmuş glukoz toleransı ve tremor daha sıktır. Sitokrom P450 sistemiyle metabolize edildiklerinden, bu sistemle metabolize edilen birçok ilaçla beraber kullanımlarında kan düzeylerinde sapmalar görülür, bu nedenle diğer ilaçlarla beraber kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Azotiyopürin

Karaciğerde 6-merkaptopürine metabolize olan bir pürin analogudur. Normal pürin yolağına girerek DNA ve RNA sentezini inhibe eden proliferasyonu önleyen bir ajandır. Böylece aktive T ve B lenfositlerin çoğalmasını önler. Ayrıca azotiyopürin kemik iliğindeki promiyelositlerin hücre döngüsünü kırarak dolaşımdaki monositlerin sayısını azaltır. Eğer beraberinde kalsinörin inhibitörü verilmiyorsa oral yoldan 2-3 mg/kg/gün dozundan uygulanır. Kalsinörin inhibitörüyle birlikte kullanıldığında daha düşük dozlar verilmelidir (4-6).

En sık görülen yan etkisi tüm hücre gruplarını etkileyen kemik iliği baskılanmasıdır. Bu etki doz bağımlı ve ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesiyle geriye dönüşlüdür. Diğer önemli yan etkileri ise, infeksiyonlara yatkınlık, artmış malinite riski, hepatotoksisite ve saç dökülmesidir. Yıkımından sorumlu enzimlerden bir tanesi ksantin oksidaz olduğundan allopürinol ile beraber kullanımı artmış yan etkiye neden olur.

Mikofenolat Mofetil (MMF)

Mikofenolik asitin yarısentetik etil esteridir, hızlı ve tamamen emilerek esterazlarla hidrolizasyon sonucu aktif ilaç olan mikofenolik asite dönüşür. Dozu 1-3 gr/gün olup, kan seviyesi takip edilmez. Karaciğerde β -glukuronidaz enzimi ile metabolize edilip idrarla ve daha fazla olarak safra ile atılır.

Etkisini lenfositlerdeki de novo pürin sentezini inhibe ederek gösterir. Hücreler pürini iki şekilde elde ederler, birincisi *de novo* sentez, diğeri ise tekrardan kullanım yoluyla.

Lenfositler birinci yolu tercih ederler. Mikofenolik asit guanozin monofosfatın (GMP) *de novo* sentezindeki hız kısıtlayıcı enzim olan inozin monofosfat dehidrogenazı inhibe ederek GMP'nin azalıp adenozin monofosfatın (AMP) göreceli olarak artmasına neden olur. GMP ve AMP düzeylerindeki bu değişiklik T ve B lenfositlerin çoğalması için gerekli *de novo* pürin sentezini inhibe eder. Diğer dokularda ise tekrardan kullanım yoluyla pürin eldesi devam ettiği için hücre çoğalması etkilenmez. Bu da bize MMF'in lökositler üzerindeki selektif etkisinin nedenini gösterir.

Diyare, lökopeni, hafif anemi ve artmış CMV enfeksiyonu riski yan etkileri olup gebelerde kullanılmamalıdır (4,6).

Rapamisin ve Analogları

Streptomyces hygroscopicus'tan izole edilen makrosiklik bir laktondur. Takrolimusa benzer bir molekül olan rapamisin, takrolimus gibi FK bağlayıcı protein 12'ye bağlanarak aktif hale gelen bir ilaçtır. Fakat kalsinörünü inhibe etmez. Rapamisin IL-2'ye bağlı sinyal iletimi ve hücre çoğalmasını inhibe eder, lenfositlerin IL-4, IL-7, IL-15 gibi büyüme faktörleri ve sitokinlere vereceği cevabı önler. Siklosporin ile *sinerjistik* etkisi mevcuttur ayrıca siklosporinin kan düzeyini de artırır. Kullanım dozu 2 mg/gün olan ilaçla beraber pnömosistis carinii pnömonisine yönelik profilaksi de uygulanması gerekmektedir. Yan etkileri arasında hafif trombositopeni, hiperlipidemi, oral ülserler bulunmaktadır (4,6).

Poliklonal Antikorlar

Bunlar poliklonal Ig G preparatları olup etkin fakat selektif olmayan ilaçlardır. Atlar veya tavşanların insan lenfoid hücreleri veya timositlerine karşı birkaç kez immünize edilmesiyle elde edilirler. Üç şekilde etki gösterirler; lenfositlerin aktivasyonunu etkileyerek, lenfoid hücreleri yıkıma uğratarak ve lenfoid hücrelerin dağılımını değiştirerek. Özellikle ilk doz uygulamalarında T lenfositleri uyararak sitokin salınımıyla ciddi yan etkiler oluşturabilmektedirler (4,6).

Monoklonal Antikorlar

İlk kullanıma giren OKT3 adı verilen mürin anti-CD3 monoklonal antikorudur. CD3 kompleksi T lenfositin aktive olması için gereklidir ve OKT3 de bu kompleksin ϵ kısmına bağlanarak hücrenin sinyali algılamasına engel olur. Fakat bir fare proteini olduğu için, uygulandığında antikor cevabı oluşturup sonraki kullanımlarda nötralize edici antikorlarla etkisi engellenebilir. İntravenöz olarak 5 mg dozunda 7-14 gün uygulanır.

Yakın zamanda kullanıma girecek diğer monoklonal antikorlar IL-2 reseptörünün üç transmembran proteininden biri olan CD25 molekülüne karşı geliştirilmiş olan tam humanize olan dakluzimab ve kimerik baziliksımabdır. Bu molekül tüm aktif T lenfositler üzerinde bulunur ve antikorların bağlanmasıyla IL2'nin etkilerinin ortaya çıkması önlenir (4,6).

2.1.4 Doku Reddi

Organ nakli ile, greft dokusu üzerindeki yabancı antijenlere karşı immün cevap gelişir. Bu cevap doğal (özgül olmayan) bağışıklık sistemi ve edinsel (özgül) bağışıklık sistemi ile meydana gelir. Doğal sistem antikorlar, komplemanlar, doğal öldürücü (NK) hücreler, makrofajlar ve nötrofillerden oluşur ve antijenle ilk karşılaşıldığında devreye girer, antijene özgül değildir. Edinsel sistemde ise makrofaj, T ve B lenfositlerin etkileşimiyle antijene spesifik bir yanıt oluşturulur. Edinsel sistemin temel hedefi insanda *major histocompatibility complex* (MHC) antijenleridir (6).

Greftin vericiden alınması sırasında iskemi ve reperfüzyonla doku hasarı oluşur ve normalde bulunmayan bazı antijenler doku yüzeyinde ifade edilir. Öncelikle endotel hücreleri aktive olarak adezyon moleküllerinin ifadesini artırır ve sitokinlerle uyarılan lökositlerin endotele tutunmasını sağlarlar. Tutunan lökositler dokuya doğru ilerleyerek infiltrasyona sebep olurlar. Ayrıca iskemiyle kompleman sistemi de uyarılarak yangıyı alevlendirir. Bunların hepsi doğal bağışıklık sistemi ile oluşan ve antijene spesifik olmayan cevaptır (6).

Spesifik immün yanıt greftin üzerindeki verici MHC sınıf II antijenlerinin alıcı T lenfositleri tarafından fark edilmesiyle başlatılır. Aktive olan T lenfositler çoğalmaya, farklılaşmaya ve sitokin salgılamaya başlarlar. Bu sitokinler damar endoteli üzerinde daha fazla antijen ifade edilmesine, sitotoksik T lenfositlerin, makrofaj ve NK hücrelerinin uyarılmasına, B lenfositlerden antijene spesifik antikor salınımına neden olurlar (6).

Transplante edilen organa karşı her iki bağışıklık sistemi ile gelişen immün cevap temel olarak üç tipte doku reddi oluşturur.

1. Hiperakut doku reddi: Dakikalar veya saatler içinde oluşur, antikor ve komplemana bağlı gelişir. Genelde geri dönüşsüzdür.

2. Akut doku reddi: Günler veya aylar içerisinde gelişir, hücrel immün cevaba bağlıdır. Mevcut bazı ilaçlarla geri döndürülebilir.

3. Kronik doku reddi: Aylar-yıllar içerisinde oluşur, greft kaybına neden olur.

Hiperakut Doku Reddi

Nadir görülen ve ilaçlarla tedavisi mümkün olmayan bu red tipi revaskülarizasyondan hemen sonra ortaya çıkar. Daha önceden alıcı kanında bulunan sitotoksik antikorlar nakil edilen organın endoteliyle reaksiyona girerek kompleman aktivasyonu, hücre yıkımı, pıhtılaşma sisteminin uyarılmasına neden olurlar. Histolojik olarak akut yangı cevabı ile yaygın tromboz görülür. Yoğun fibrin birikimi ve vazoaktif peptidlerle meydana gelen iskemi ile organ hasarı daha da artar. Bu olaylar böbrek naklinde belirgin olurken karaciğer naklinde organın çift kaynaktan kanlanması nedeniyle iskemi önemsiz olabilir (4-6).

Hiperakut rejeksiyonun bir alt tipi olan hızlanmış akut rejeksiyon 7-10 gün içerisinde, alıcıdaki hafıza T ve B lenfositlerinin grefte karşı antikor oluşurmasıyla oluşur. Daha önceki nakillerle duyarlanmış olan, çoklu transfüzyon uygulanmış, birçok gebelik geçirmiş alıcılar risk oluştururlar (4).

Tedavi edilebilir bir durum olmadığından ve önceden mevcut antikorlar tarafından oluşturulduğundan dolayı dikkatli *cross-match* ile önlenir. Tek tedavisi acil yeniden nakildir.

Akut Doku Reddi

Hüresel doku reddi adı da verilen akut doku reddi nakilden 7-10 gün sonrasında görülmeye başlanır. Klinik başlangıcı çok farklı olabilmekle beraber karaciğer alıcılarında billuribinler ve safra kanalı enzimlerinin yükselmesi, nadir olarak da aminotransferazların yükselmesiyle kendini belli eder (5,6). Böbrek alıcılarında ise kalsinörin inhibitörlerinin devam tedavisi altında klasik klinik olan ateş yüksekliği, oligüri, transplant böbrek üzerinde ağrı artık nadir olarak görülmektedir. Çoğu zaman bireyler hafif kreatinin yüksekliğiyle asemptomatik olarak başvururlar. Bu hastalarda kreatinin yüksekliği yapabilecek diğer nedenler de laboratuvar ve görüntüleme teknikleriyle ekarte edilmelidir. Tanıda altın standart organ biyopsisidir. Böbrek biyopsisinde diffüz lenfositik infiltrasyon, hasar görmüş tübüllerin duvarlarında lenfositler (emperipoezis), endotelit, kompleman ve immünglobulin depolanmasını gösterir pozitif immünhistoloji görülür (4). Karaciğer biyopsisinin patolojik incelenmesinde ise portal alanların baskın olarak lenfositler olmak üzere lökositlerce *infiltrasyonu*, hücre yayılması ve hasarı, portal vende endoflebit saptanır. Aktive lenfositlerin

öncelikli hedefi safra kanalı epitel hücreleri ve endoteldir, direkt hepatosit invazyonu nadir olarak görülür (6).

Akut rejeksiyonun tedavisi yüksek doz intravenöz steroid ve bazen beraberinde poliklonal/monoklonal antikor uygulamasıdır. Bunlara cevapsız olgularda hastanın almakta olduğu immün sistemi baskılayıcı ajanlar değiştirilmelidir.

Kronik Doku Reddi

Karaciğer nakli için kronik doku reddi *duktopenik* rejeksiyon ile eş anlamlı kullanılır. Nakilden birkaç hafta sonrası ile yıllar sonrasına kadar geçen süre zarfında görülebilir. Erken dönemde, baskın olarak sitotoksik CD8(+) T lenfositleri içeren infiltrasyon görülür. Damarlardaki intimal kalınlaşma ve total veya subtotal oklüzyon safra kanalı epitel hücrelerinde iskemik hasar ve yıkıma neden olur, ayrıca immünolojik hasar da söz konusudur. Bu yıkımın belirginleşmesiyle parankimal *infiltrasyon* çözünür. Esas tipik bulgu kanaliküllerdeki hasar ve sayılarındaki azalmadır. Kronik rejeksiyon ile hepatosit apopitozisinde artış izlenir fakat bunun doku reddine mi yoksa iskemiye bağlı mı olduğu konusunda tartışma mevcuttur.

Birçok risk faktörü ortaya atılmıştır. Geçirilmiş akut rejeksiyon atakları, primer biliyer siroz veya primer sklerozan kolanjit nedeniyle nakil uygulanması suçlanmış fakat etkileri kesinleşmemiştir. CMV enfeksiyonu ve doku uyumsuzluğunun etkisi olmadığı düşünülmektedir. Kesin olarak, kronik doku reddi nedeniyle yeniden nakil uygulanması tekrardan kronik doku reddi gelişimi için risk faktörüdür. Tedaviye yanıt kötüdür. Bu nedenle yeniden nakil mutlaka akılda tutulmalıdır (5,6).

Böbrek naklinde ise tanı diğer böbrek fonksiyon bozukluğu yapabilecek nedenlerin dışlanmasıyla konulur. Histolojik olarak, glomerüler sklerozis, interstisyel fibrozis ve arterlerde fibrointimal proliferasyonla karakterizedir. Fakat bu patolojik bulgular önceden geçirilmiş akut rejeksiyon ataklarına, ilaçlara, enfeksiyona, yaşa da bağlı olabilir, bu nedenle hasta kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir.

Patogeneizde suçlanan etkenler antijenik olan ve antijenik olmayanlar şeklinde ikiye ayrılır. Antijenik faktörler arasında bulunan doku uyumsuzluğu ve alıcı lenfositlerine karşı gelişmiş antikorların bulunmasının greft sağkalımını azaltarak kronik doku reddine yol açtığı gösterilmiştir. Diğer antijenik faktörler olarak immün sistemin baskılanması ve geçirilmiş akut doku reddi atakları sayılabilir. Tüm akut doku reddi atakları suçlanmamaktadır. Ciddi, böbrek

fonksiyon testlerinde belirgin kötüleşme görülen, histolojik olarak damarsal tutulum izlenen ve nakil sonrası 2-3 aydan sonra görülen atakların kronik doku reddine daha belirgin yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca tekrarlayan akut ataklar kronik doku reddi ihtimalini artırmaktadır. Yeni çıkan immün sistemi baskılayıcı ajanlar akut doku reddi gelişimini önlemektedir fakat uzun dönemde kronik doku reddini önlediklerine dair bir veri bulunmamaktadır. Bu ilaçların nefrotoksik etkileri de göz önüne alındığında akut doku reddi ataklarını semptomatik olarak düzelttikleri, temelde süregelen kronik değişikliklere etkilerinin bulunmadığı düşünülmektedir. Antijenik olmayan etkenler ise kadavra vericilerinde gelişen beyin ölümü, iskemî-reperfüzyon hasarı, CMV enfeksiyonu, verici yaşı, hiperlipidemi veya hipertansiyon varlığı, proteinüridir.

2.2 Lökopeni ve Nedenleri

Dolaşımdaki lökositlerin sayısındaki değişiklikler birincil olarak yapımla ilgili ya da hastalık veya toksinlere ikincil cevap olarak ortaya çıkabilir. Temel olarak lökopeni azalmış üretim ve/veya artmış periferik yıkıma bağlı olarak gelişebilir (Tablo 2.5) (7).

Lökositler polimorfonükleer ve mononükleer hücrelerden oluşup lökosit formülünde %40-75 oranında nötrofil hakimiyeti vardır. Bu nedenle lökopeniyle nötropeni çoğu kaynakta eş anlamlı olarak değerlendirilmektedir

Nötropeni genelde ateş yüksekliği nedeniyle veya *insidental* olarak yapılan tam kan sayımı sonucu ortaya çıkar. En önemli sonucu ise enfeksiyona yatkınlık yaratmasıdır. Nötropeni sebepleri birincil ve edinsel olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo2.6). Esas olarak azalmış yapım, nötrofillerin dolaşımdan dokuya yer değiştirmesi, periferik yıkım, apoptozis veya bunların birkaçının birarada bulunmasıyla nötropeni oluşmaktadır (8).

2.2.1 Edinsel Nötropeni

Nötropeni özellikle çocuklarda viral enfeksiyonlar sonrasında görülebilir. Enfeksiyonun başlangıcından birkaç gün sonra gelişip birkaç hafta sonrasına kadar devam edebilir. Viremi geçince nötrofil sayısı genelde normale döner. Birkaç mekanizma birarada nötropeni gelişiminden sorumludur; azalmış üretim, artmış yıkım ve yeniden dağılım. Ek olarak virüse karşı oluşan antikorlar da nötrofillerin immün yıkımına neden olabilmektedir. Varisella, kızamık, kızamıkçık, hepatit A ve B, enfeksiyöz mononükleoz, influenza, parvovirus, sitomegalovirüs bilinen etkenlerdir. *Acquired immune deficiency syndrome* (AIDS)'li hastalarda %70 oranında görülen nötropenin nedenleri ise hipersplenizm, antinötrofil

antikorları ve T hücre fonksiyon bozukluğudur. Bruselloz, tularemi, riketsiya, tüberküloz, leişmanyoz ve bazı stafilokok infeksiyonlarında da orta derecede nütropeniye rastlanabilir. Ayrıca özellikle yeni doğan ve yaşlılarda sepsis ile ciddi nütropeni izlenebilir. Bunun nedeni kemik iliği rezervinin yeterli olmaması ve kompleman aktivasyonu ile nütrofillerin endotele yapışması ve damar duvarına komşu birikmesidir (8).

Tablo 2.5. Lökopeni nedenleri

1. Azalmış yapım

- İlaçlar:
azotiyopürin, mikofenolat-mofetil, siklofosfamid, metotreksat, gansiklovir, takrolimus, vb.
- İnfeksiyonlar:
virüsler (sitomegalovirüs, EBV, herpes simpleks virüs, varisella zoster virüs, HIV, hepatit virüsleri, influenza A ve B, kızamık, kabakulak), Fungal ve protozoal infeksiyonlar
- Nutrisyonel eksiklikler:
vitamin B12, folik asit, bakır

2. Periferik yıkım

- İlaçlara bağlı
- İnfeksiyonlar
- Otoimmün bozukluklar:
Felty sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Wegener Granülomatozisi
- Antinütrofil antikorların varlığı
- Splenik sekestrasyon

Tablo 2.6. Nötropeni nedenleri

<p>Birincil Nötropeni</p> <ul style="list-style-type: none">-Etnik nötropeni-Ciddi konjenital nötropeni (Kostmann sendromu)-Miyelokateksi/ Tetraploid çekirdekli nötropeni-Siklik nötropeni-Schwachman-Diamond-Oski sendromu-Chediak-Higashi sendromu-Retiküler disgenezi-Diskeratozis konjenita
<p>Edinsel Nötropeni</p> <ul style="list-style-type: none">-Postenfeksiyöz-ilaç bağımlı-Kronik benign nötropeni-Çocukluk çağının kronik benign nötropenisi-Nonimmün kronik idiyopatik nötropeni-Otoimmün nötropeni-İzoimmün nötropeni (yenidoğanda)-Saf beyaz küre aplazisi-İmmünolojik hastalıkların seyrinde nötropeni-Lenfoproliferatif hastalıkların seyrinde nötropeni-Metabolik hastalıklarla nötropeni-Artmış marjinyasyona bağlı nötropeni-Nütrisyonel eksiklikler

Birçok ilaç nötropeniye neden olabilir. Bunlar ya direk kemik iliği baskılanması veya öncül hücrelerde antikor ve kompleman aracılı hasar yoluyla ya da periferik yıkım yoluyla nötropeniye neden olurlar. En sık neden olanlar ise fenotiazin, yarısentetik penisilinler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), aminopirin deriveleri, benzodiyazepinler, barbitüratlar, altın bileşikleri, sülfonamidler, antitiroid ajanlar, propranolol, digoksin,

dipiridamol, asetildigoksindir. Genelde nütropeni ilacın başlanmasından 1-2 hafta sonra ortaya çıkıp, ilacın bırakılmasıyla birkaç gün içerisinde normale döner. Nütropeni geliştiğinde en güvenilir yol ilacı kesmektir; fakat çoğu zaman ilacın gerekliliği nedeniyle kesilememektedir. Böyle durumlarda mutlak nötrofil sayısı 500-700/mm³ altına düşmedikçe yakın takip ile ilaca devam edilebilir (8).

İleri yaş çocuklar ve yetişkinlerde görülen, nötrofil sayısı ortalama 200-500/mm³ civarında seyreden kronik benign nütropenin kemik iliği incelemesinde miyeloid öncüllerin normal veya artmış sayıda olduğu ve metamiyelosit-band evresinde duraklama olduğu görülür. Hepatosplenomegali olmayan, infeksiyon veya maligniteyi düşündürecek bir bulgu saptanmayan hastalarda periferik kanda monositöz görülebilir. Bu hastalar aynı derecedeki ilaca bağlı miyelosüpresyona kıyasla nötrofillerini gerekli olduğunda dokulara daha fazla yönlendirebildiklerinden daha nadir infekte olurlar. Steroidler, splenektomi, sitotoksik ilaçlar, büyüme faktörleri bu hastalarda nötrofil sayısını yükseltmek için kullanılabilir. Hastaların seyri iyi gidişli olduğundan ilaç tedavisi tekrarlayan infeksiyonları olan hastalara saklanmalıdır (8).

Otoimmün nütropeni; infeksiyonların seyri, ilaç kullanımı ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Bazı hastalarda kronik benign nütropeni ile birarada görülmektedir. Ayrıca beraberinde otoimmün trombositopeni ve immün hemolitik anemi de saptanabilir. Ig G veya Ig M yapısında, nötrofil antijenlerine karşı gelişmiş özgül antikorlar gösterilmişse de tanıda yeterli değildir. Birçok insanda bu antikorlar olmasına rağmen nütropeni gelişmeyebilir. Ancak antikorların yokluğu tanının dışlanmasına neden olamaz. Antikorların yanı sıra dolaşımda immün kompleksler de gösterilmiştir. Tedavi ciddi nütropeniyle beraber tekrarlayan infeksiyonu olan hastalarda uygulanmalıdır. Romatoid artrit, SLE gibi otoimmün hastalığı olanlarda sitotoksik ilaç tedavisi planlanabilir. Splenomegalisi olan %50'lik hasta grubunda splenektominin yararı geçicidir ve enfeksiyona yatkınlığı artırmaktadır. Yüksek doz gamaglobulin, steroidler ve büyüme faktörleri diğer tedavi seçenekleridir (8).

Saf beyaz küre aplazisi; ciddi piyojenik infeksiyonlar ve nütropeniyle seyreden nadir bir sendromdur. Bu hastaların %70'inde beraberinde timoma saptanmaktadır, bazı hastalarda ise timoma operasyonu sonrası yıllar içerisinde gelişmektedir. Kemik iliği incelemesinde normal eritroid ve megakaryositer serilere rağmen miyeloid seri gelişimi yoktur. İbuprofen ve

klorpropamid ile de geliştiği gösterilmiştir. Tedavide siklosporin A, steroidler ve intravenöz immunoglobulin kullanılmaktadır (8).

Nötropeni, ayrıca immün yetmezlik sendromlarıyla beraber de görülebilir. X'e bağlı agamaglobülinemi, hiper-Ig M sendromu, sık değişken immune yetmezlik sendromuyla birlikte bulunabilir. Nötropeni kronik/siklik/epizodik olabilir. Neden azalmış kemik iliği üretimi veya otoimmün nötropenidir. Bu hastalarda tekrarlayan ve toplumda nadir görülen enfeksiyonlar gelişir. Tedavide kemik iliği nakli uygulanabilir.

Granüler lenfositlerin lenfoproliferatif bozuklukları heterojen bir gruba olup nötropeni görülebilmektedir. Büyük granüler lenfositik lösemi, Felty sendromu, T-gama lenfositosis, T ve NK hücreli büyük granüllü lösemi bu grup içerisinde. Periferik kanda lenfositoz ve nötropeni görülür. Kemik iliği ise erken miyeloid evrede duraklama gösteren hiponormoselüler ilik örneği ile uyumludur. Nötropenin nedeni granülositlerdeki hızlanmış apoptozdur. Bu hastalarda nötropeniye bağlı enfeksiyon gelişmesi tedavi başlama nedenidir. Metotreksat ve siklosporin A verilebilir (8).

Nötropeni metabolik hastalıkların seyrinde de görülebilir. Diyabetik ketoasidoz, hiperglisinüri, orotik asitüri, metilmalonik asitüri ve Tip Ib glikojen depo hastalığında nötropeni saptanabilir. Kemik iliği normo/hiperselülerdir. Esas sorun dolaşımdaki nötrofillerin apoptozisidir. Tedavi büyüme faktörleriyle yapılır.

Bu nedenler dışında nötropeni hemodiyaliz uygulamaları, transfüzyon reaksiyonları ve yanık gibi nedenlerle kompleman sisteminin active olması ve böylece nötrofillerin damar duvarına yakın birikmesiyle de gelişebilir. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri gibi kompleman bağımlı yıkım bir diğer nedendir. Hipersplenizm, vitamin B12/folik asit/bakır eksikliği ve hereditör transkobalamin II eksikliğinde de nötropeniye rastlanabilir. Hipersplenizmde genelde anemi ve trombositopeni de nötropeniye eşlik eder. Nütrisyonel nedenlerde ise sebep inefektif miyelopoezdir. Kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler saptanabilir (8).

2.2.2 Birincil Nötropeni

Etnik yada ailesel benign nötropeni bazı ırklarda görülen, hafif derecede nötropeniye neden olan, enfeksiyon riskini artırmayan bir durumdur. Nötrofil sayısı genelde 800-1400/mm³ olup kemik iliği normoselülerdir.

İmmün olmayan kronik idiyopatik nütropeni, erişkinlerde hafif derecede nütropeniyle kendini belli eden, kemik iliğinde miyeloid seride hipoplazi ile karakterize bir patolojidir. İnfeksiyon nadir görülür ve ciddi değildir. Her iki hastalık da tedavi gerektirmez.

Siklik nütropeni, 14-35 (%90 hastada 21) günde bir ortaya çıkan nütropeni, ateş yüksekliği, faranjit, stomatit ve bakteriyel infeksiyonlarla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık kalıtsaldır ve genelde benign seyretmekle beraber birkaç hastada enfeksiyon nedeniyle ölüm gelişmiştir. Tanı 8 hafta boyunca haftada 2 veya 3 kez tam kan sayımı yapılmasıyla konulur. Genelde nütropeni 3-5 gün içerisinde düzelir. Nütrofillerde tüm siklus boyunca apopitoza eğilim vardır (8).

Bunlar dışında yeni doğan ve çocukluk çağında görülen Kostmann Sendromu, miyelokateksi, Shwachman-Diamond-Oski Sendromu, Chediak-Higashi Sendromu, retiküler disgenez, diskeratozis konjenita ve izoimmün neonatal nütropeni gibi nadir görülen ve çoğu erken yaşta ciddi infeksiyonlarla ölüme neden olabilen patolojiler de mevcuttur.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu araştırmada Ocak 1996 ile Ekim 2006 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Ankara Hastanesi'nde böbrek ve karaciğer nakli uygulanan erişkin hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Bunlardan 27 tanesi nakil sonrası takiplerine gelmediğinden bu hastaların verileri kullanılmamıştır. Veriler nakil tarihinden başlayarak kronik doku reddi ortaya çıkıncaya veya hasta ölünceye kadar geöen sürede toplanmış, kronik doku reddi sonrası eğer hasta bir kez daha nakil olmuş ise bu ikinci nakile dair datalar ayrı bir nakil sonrası dönem içinde değerlendirilmiştir. Tekrarlanan nakiller ile (14 hasta) toplam 556 nakil sonrası dönem lökopeni ve nötropeni gelişimi aöısından gözden geçirilmiştir. Her lökopeni atağında atağın nedeni, lökosit ve nötrofil sayıları, yapılmışsa kemik iliği incelemesinin patoloji sonucu kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların hepatit markerları, ultrasonografik olarak dalak uzunlukları, geöirdikleri biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon atakları ve hepatit markerları pozitif hastaların viral yükleri kaydedildi. Lökopeni için lökosit sayısı $\leq 3500/\mu\text{L}$, nötropeni için nötrofil sayısı $\leq 1500/\mu\text{L}$ olarak, radyologların ultrasonografide splenomegali tanısı koymak için kullandıkları limit olan 120 mm ve üstü dalak longitudinal uzunluğu splenomegali olarak kabul edildi.

Biyostatistiksel değerlendirme için "SPSS 11.0 for Windows" programı kullanıldı. Hastaların demografik, hastalıkları ve transplantasyon ile ilgili verilerinden rakamsal olanlar ortalama \pm standart sapma, kategorik olanlar yüzde oran şeklinde ifade edildi. Transplantasyon sonrası gelişen lökopeni ataklarına neden olabilecek risk faktörleri tek değerşkenli (univaryant) ve çok değerşkenli (multivaryant) istatistiksel analizlerle belirlenmeye öalışıldı. İstatistiksel analizler için, öapraz tablolar, ki-kare, student T-test, Mann-Whitney test, Pearson korelasyonu, multivariet lojistik regresyon analizleri, koks regresyon ve Kaplan-Meyer sağkalım eğrileri kullanıldı.

4. BULGULAR

İncelenen nakil sonrası dönemlerin 451'i (%82,8) böbrek, 90'ı (%17) karaciğer ve 1'i (%0,2) karaciğer ve böbrek nakli sonrasıydı. Organ vericilerine bakıldığında, böbrek nakillerinin %24'ü (n=110) kadavradan, %76'sı (n=341) canlı vericiden iken karaciğer nakillerinin %47'si (n=42) kadavradan, %53'ü (n=48) canlılandı. Hastaların 140 tanesi (%26) kadın iken, 402 tanesi (%74) erkek olup ortalama yaş $33,7 \pm 11,3$ (17-66) olarak saptandı. Karaciğer ve böbrek nakline giden hastaların son dönem organ hasarı nedenleri Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların son dönem organ yetmezlik nedenleri

Nakil tipi	Son dönem organ hasarı nedenleri	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Böbrek	Hipertansiyon	23	5,1
	DM	9	2,0
	Nefrolitiazis	39	8,6
	GMNF+TIN	97	21,5
	Amiloid	24	5,3
	Bilinmeyen	175	39,8
	Polikistik böbrek	14	3,1
	Pyelonefrit	46	10,2
	ATN	4	0,9
	Alport send	17	3,8
Karaciğer	HBV	41	45,6
	HCV	10	11,1
	HBV+HDV	1	1,1
	Alkolik siroz	7	7,8
	Fulminan hepatit	2	2,2
	Wilson hast	9	10,0
	Otoimmün hepatit	5	5,6
	Bilinmeyen	1	1,1
	Kriptojenik siroz	6	6,7
	Konjenital hepatik fibrozis	3	3,3
	PBS	4	4,4
	Kist Hidatik	1	1,1
	Karaciğer+Böbrek	Metabolik	1

İncelenen dönemlerde, toplam 200 hastada 351 lökopeni atağı saptandı. Bir hastada en fazla görülen lökopeni atağı sayısı 8 idi ve karaciğer nakli olmuş iki hastada izlenmişti. Temel olarak ilaçlar ve bakteriyel/viral infeksiyonlar en sık lökopeniye sebep olurken, her atak için detaylı neden listesi Tablo 4.2’de belirtilmiştir. Lökopeni ataklarının %82,4’ünde lökopeniye nötropeninin de eşlik ettiği görüldü. Bu nedenle lökopeni için belirtilen risk faktörleri nötropeni için de geçerliydi.

Böbrek alıcılarında lökopeni sıklığı %31,7 (n=147) iken, karaciğer alıcılarında bu oran %56,5 (n=52) idi. Bu nakil edilen organ tipi açısından anlamlı bir farklılık oluşturuyordu [$p<0,0001$, OR=2,7 (%95CI:1,7-4,4)]. Karaciğer nakli yapılanlarda nakil sonrası dönemde lökopeni atağı sayısı $1,4\pm 1,8$ iken böbrek nakillilerde bu sayı $0,5\pm 0,8$ idi ($p<0,0001$). Lökopeni izlenen hastaların %38,2’si (n=55) kadın iken, %35,2 (n=145) erkekti ($p>0,05$). Lökopeni atağı geçiren hastaların yaş ortalaması $34,0\pm 12,4$ iken, geçirmeyenlerin $33,5\pm 10,6$ idi ($p>0,05$). Yaş ve cinsiyet ile lökopeni gelişimi arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı.

Hastaların 76’sında (%14) HbsAg pozitif iken, 79 hastada (%15) anti-HCV antikoru pozitif. Lökopeni HbsAg pozitif olan hastaların %51’inde gelişirken, negatif olanlarda bu oran %33,5 idi [$p=0,002$, OR=2,0 (%95 CI 1,2-3,3)]. Nötropeni gelişimi açısından da HbsAg pozitif ile negatif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,04$). HbsAg pozitif hastaların nakil sonrası dönemlerinde lökopeni atağı sayısı $1,0\pm 1,5$ iken, negatiflerde bu sayı $0,5\pm 1,0$ idi ($p<0,0001$). Böylece analizlerde HBV infeksiyonun nötropeni gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu belirlendi. Diğer taraftan HCV infeksiyonu ile lökopeni oluşumu arasında belirgin ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hepatit B veya hepatit C ile infekte hastaların 17 (%11) tanesinin viral yük (HBV DNA veya HCV RNA) verileri olmamakla beraber 76’sında (%49) viral yük pozitif. Viral yükün etkisine bakıldığında virüs yükü pozitif olan ve olmayan hastalarda lökopeni gelişimi açısından farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Lökopenisi olmayan hastaların ortalama dalak uzunluğu 119 ± 26 mm iken, bu ortalama uzunluk lökopenisi olanlarda 132 ± 35 mm idi ($p<0,0001$). Hastaların ultrasonografik olarak ölçülen dalak uzunluğu ile lökopeni sıklığı arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($p<0,0001$, $r=0,289$).

Tablo 4.2. Görülen her lökopeni atağının nedenleri ve yüzdeleri

Lökopeni Nedenleri	Lökopeni 1 (n:200)	Lökopeni 2 (n:83)	Lökopeni 3 (n:34)	Lökopeni 4 (n:17)	Lökopeni 5 (n:9)	Lökopeni 6 (n:4)	Lökopeni 7 (n:2)	Lökopeni 8 (n:2)
ilaç	%37	%26,5	%11,8	%23,5	%22,2	%25		
Pnömoni	%4	%2,4	%8,8	%11,8				
İntraabdominal İnfeksiyon	%5	%14,5	%17,6	%5,9	%44,4		%50	%50
idrar yolu inf.	%6,5	%6	%8,8					
üst solunum yolu inf.	%4,5	%2,4		%5,9			%50	
Gastroenterit	%6,5	%8,4	%5,9				%50	
CMV	%10	%6	%8,8	%5,9		%25		
Megaloblastik	%3	%3,6		%5,9				
Hepatit	%0,5		%2,9		%11,1	%25		
Rejeksiyon	%8,0	%10,8	%8,8	%17,6	%11,1	%25		
Kemik iliği Patolojisi	%1,5		%2,9					
Sepsis	%12,5	%13,3	%17,6	%5,9				%50
Hipersplenizm	%1,2		%2,9		%11,1			
zona zoster	%1	%2,4						

Splenomegalisi olan hastaların %51'inde lökopeni gelişirken dalak boyutu normal olanlarda bu sıklık %29 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı [$p<0,0001$, OR=2,5 (%95 CI 1,7-3,6)] . Nötropeni gelişimi açısından da splenomegalisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$).

Antinükleer antikor (ANA) müspet olan hastaların sayısı 12 (%2,2) idi. ANA pozitif olan hastalarda lökopeni %69 oranında gelişirken, negatif olan hastalarda bu oran %35 idi [$p=0,01$, OR=4,1 (%95 CI 1,2-13,6)]. Lökopeni için kanıtlanmış risk faktörleri olan karaciğer nakli, HbsAg (+)'liği, splenomegali ve ANA (+)'liği bir araya getirilerek oluşturulan model ile yapılan multivaryant lojistik regresyon analizinde splenomegalinin en güçlü risk faktörü olduğu belirlendi [$p=0,009$, OR=1,8(%95 CI 1,1-2,8)] (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Lökopeni gelişimi için kabul edilen risk faktörlerinin bir arada değerlendirilmesi

	p değeri	OR	%95 CI
Karaciğer nakli	0,092	1,63	0,9-2,9
HbsAg (+)'liği	0,383	1,28	0,7-2,2
ANA (+)'liği	0,128	2,60	0,7-8,9
Splenomegali varlığı	0,009	1,8	1,1-2,8

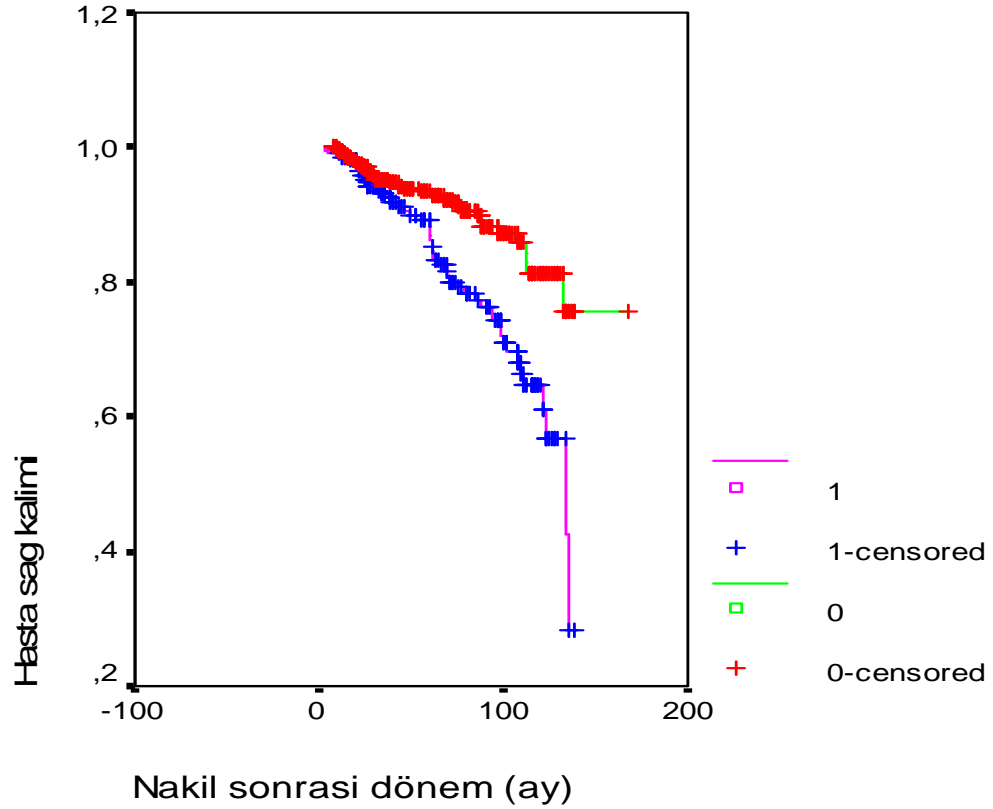
Saptanan 351 lökopeni atağının 44 tanesinde yapılan kemik iliği örneklemeğinde %52'si (n=23) hiposellüler, %36'sı (n=16) normo/hipersellüler olarak saptandı. Hastaların %11'inin (n=5) kemik iliği incelemesi aplastik anemi (n=1), displazi (n=1) ve tüberküloza bağlı granülomatöz tutulumla (n=3) uyumluydu.

İncelenen 556 nakil sonrası döneminin %14,6'sı (n=81) ölümle sonuçlandı. Ölüm nedenleri Tablo 4.4'de ayrıntılı şekilde verilmiştir. Lökopeni ölen hastaların %59'unda varken, yaşayanlarda bu oran %32 idi [$p<0,0001$, OR=3,0 (%95 CI 1,9-5,0)]. Hastanın her yaşadığı lökopeni atağının ölüm riskini artırdığı gözlemlendi ($p<0,0001$,RR=1,3). Kaplan-Meyer analizlerinde lökopeni gelişen hastalarda yaşam oranı %76 iken, lökopeni olmayanlarda %91 idi (Log Rank=0,0001) (Şekil 4.1). Bu dönemde lökopeni atağı geçirmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 148 ay iken, lökopeni atağı geçirenlerde bu sürenin 111 ay olduğu görüldü. Greft sağkalımına bakıldığında, %23 (n=128) hastada kronik doku reddi geliştiği saptandı. Tecrübe edilen her lökopeni atağı ile greftin kronik rejekte olma riski artıyordu ($p=0,016$, RR=1,15). Kaplan-Meyer analizlerinde lökopenisi olan hastalarda greft sağkalımı

%67 iken, lökopeni olmayanlarda %83'dü (Log Rank=0,0023) (Şekil 4.2). Lökopeni atağı geçirmeyen hastalarda ortalama greft ömrü 112 ay iken, geçirenlerde bu süre 99 ay olarak bulundu.

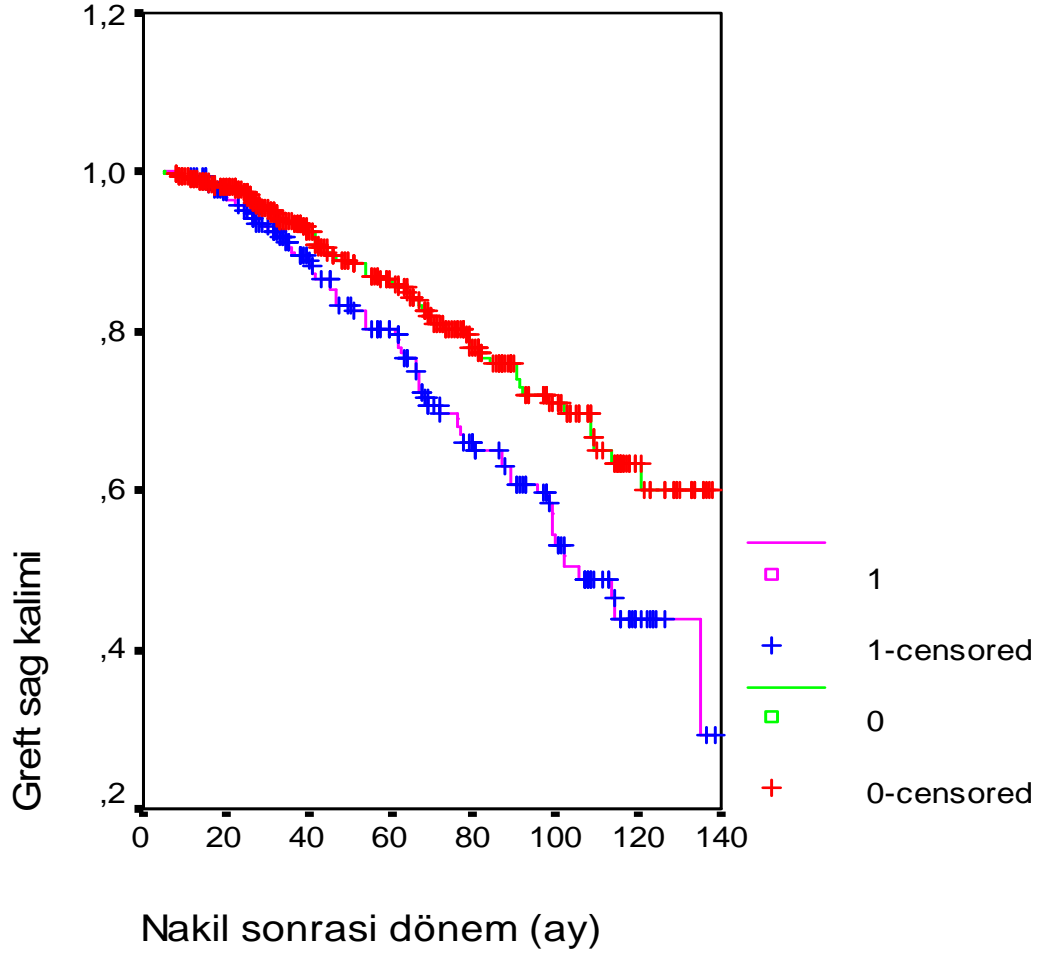
Tablo 4.4. Solid organ nakli sonrası ölüm sebepleri

Ölüm nedeni	Sayı	Yüzde %
Sepsis	48	59,2
Kanama	6	7,4
Serebrovasküler olay	7	8,6
Doku reddi	3	3,7
Malignite	4	4,9
Bilinmiyor	13	16



Şekil 4.1.Lökopeni varlığı ile hasta sağkalımı arasındaki ilişki

— Lökopeni saptanan hastaların sağkalım çizgisi
— Lökopeni saptanmayan hastaların sağkalım çizgisi



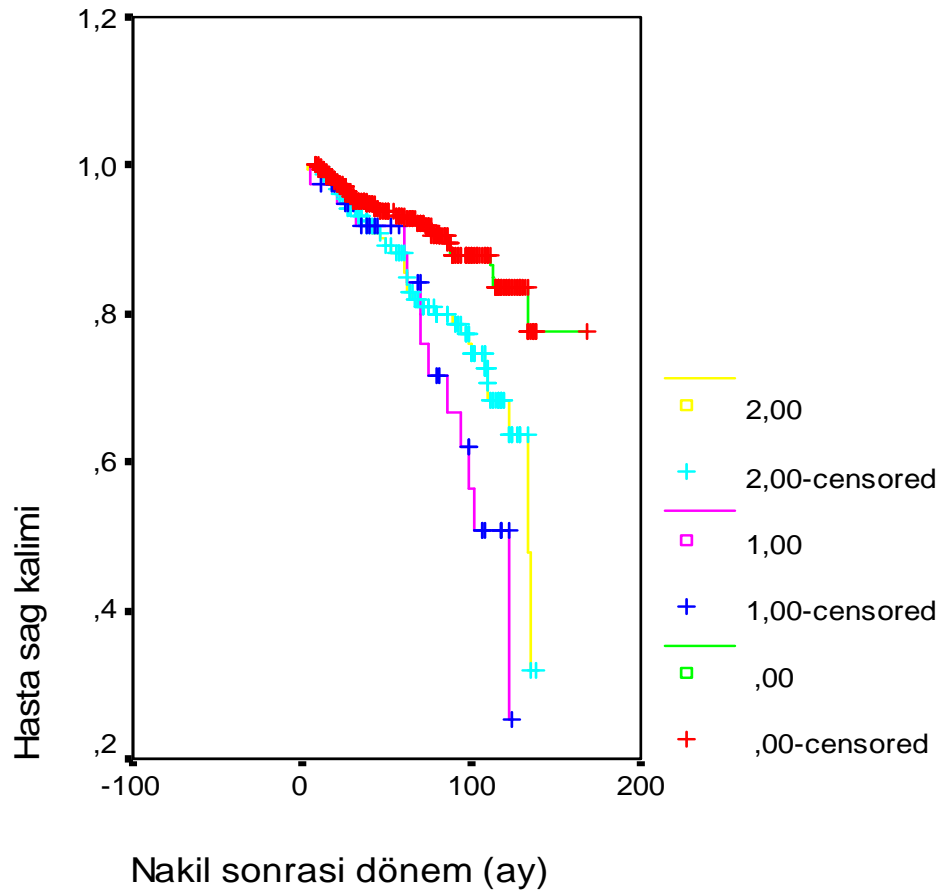
Şekil 4.2. Lökopeni varlığı ile greft sağkalımı arasındaki ilişki

— Lökopeni saptanan hastalardaki greft sağkalım çizgisi

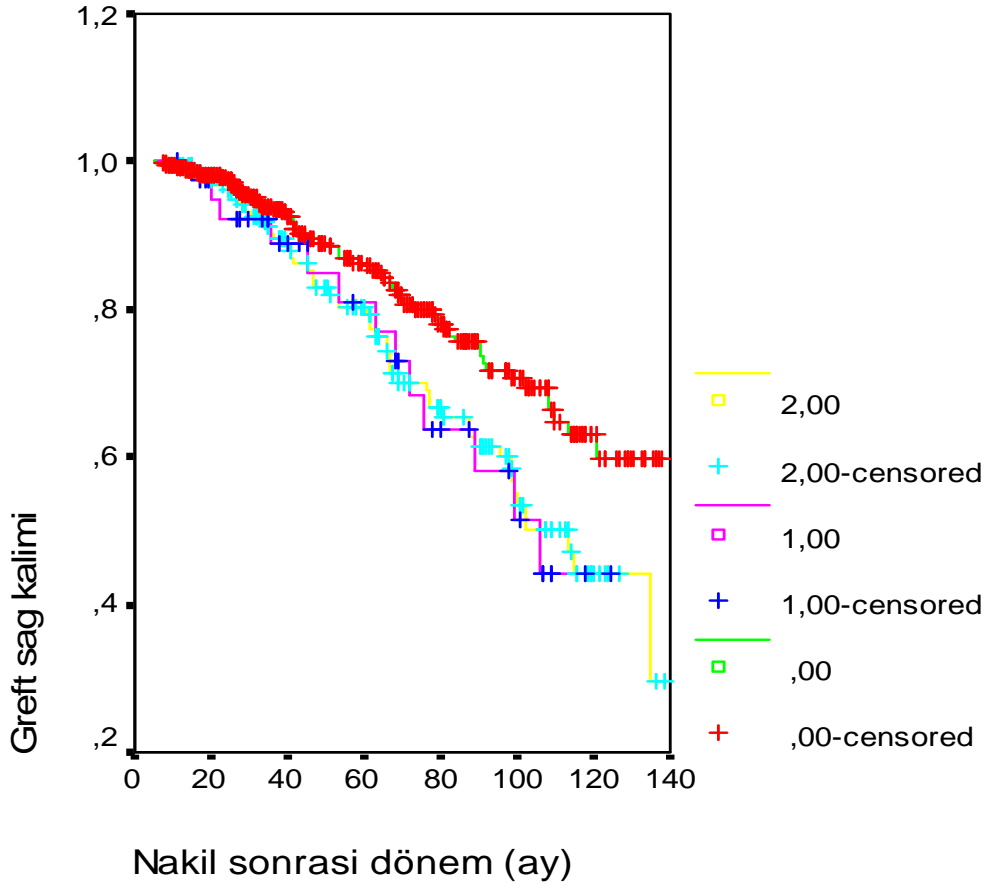
— Lökopeni saptanmayan hastalardaki greft sağkalım çizgisi

Nötropenin sağkalım üzerine olan etkisine bakıldığında, nötropeni saptanan hastaların %23'ünün öldüğü, nötropeni olmayanlarda ise bu oranın %10,5 olduğu saptandı [$p < 0,0001$, $OR = 2,5$ (%95 CI 1,5-4,1)]. Nakil sonrası dönemde hiç lökopenisi olmayan, nötropeni olmadan lökopeni saptanan ve nötropenisiz olan hastalar model oluşturularak birarada değerlendirildiğinde nötropeni gelişmeden sadece lökopeninin de hasta sağkalımı üzerine etkisi olduğu görüldü [($p < 0,0001$) $OR = 3,6$ (%95 CI 1,9-6,9) ve ($p = 0,001$) $OR = 2,1$ (%95 CI 1,3-3,5)]. Yapılan Kaplan-Meier analizlerinde lökopeni atağı hiç olmayanlarda sağkalım %91 iken, nötropenisiz lökopeni olanlarda %68 (Log Rank $< 0,0001$), lökopeni ile beraber nötropeni olanlarda ise %77 (Log Rank = 0,001) idi (Şekil 4.3). Greft sağkalımına

bakıldığında, nötropeni olan hastalarda %33 kronik rejeksiyon gelişirken, nötropeni olmayanlarda bu oran %19'du [p=0,001, OR=2,0 (%95 CI 1,3-3,1)]. Yine lökopenisi hiç olmayan, nötropeni olmadan lökopenisi olan ve nötropeni olan bu üç grup bir arada değerlendirilip, nötropenisiz lökopeni gelişimiyle nötropenik lökopeni gelişimi karşılaştırıldığında nötropenisiz lökopeninin greft sağkalımı üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi [(p>0,05) OR=1,7 (%95 CI 0,9-3,1) ve (p=0,006) OR=1,1 (%95 CI 1,1-2,4)]. Kaplan-Meyer analizlerinde, lökopeni hiç olmayanlarda greft sağkalımı %82 iken, sadece lökopeni olanlarda %68 (Log Rank>0,05), nötropenik olanlarda ise %66 (Log Rank=0,005) bulundu (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. Üç grupta hasta sağkalımı
— Nötropenik lökopenili hastaların sağkalım çizgisi
— Nötropenisiz lökopenisi olan hastaların sağkalımı
— Lökopenisi olmayan hastaların sağkalımı



Şekil 4.4. Üç grupta greft sağkalımı
 — Nötropenik lökopenili hastaların greft sağkalım çizgisi
 — Nötropenisiz lökopenisi olan hastaların greft sağkalım çizgisi
 — Lökopenisi olmayan hastaların greft sağkalımı çizgisi

5. TARTIŞMA

Organ nakli sonrasında doku reddini önlemek ve nakil edilen organa karşı immüntolerans oluşturmak için immün sistemin baskılanması gereklidir. İlaçlarla yapılan immün baskılanma ile bir yandan greft reddinden korunurken diğer yandan immün baskılanmanın istenmeyen yan etkileri de oluşturulmamalıdır. Bu yan etkiler içerisinde her türlü enfeksiyona yatkınlık, artmış malignite gelişme riski, organ toksisiteleri ve hiperlipidemi, hiperglisemi gibi metabolik bozukluklar bulunmaktadır. Genel olarak nakil hastalarında lökopeni/nötropeni yapabilecek birçok etken bir aradadır. Bu hastalarda toplumda sık olarak görülen veya çok nadir bulunan oportunistik bakteriyel/fungal/viral/protozoal enfeksiyonlar varolan baskılanmış immün sistem nedeniyle sıklıkla görülür. Bu enfeksiyonlar tek başına lökopeniye neden olabilecekleri gibi bunların tedavisinde kullanılan ilaçlar da lökopeni/nötropeni yapabilmektedirler. Ayrıca immün sistem baskılanması nedeniyle ortaya çıkan maligniteler de direkt kemik iliği baskılanması, tutulumu ya da immün yıkım ile lökopeniye neden olabilmektedir. Bu hastalarda ayrıca lökopeni yapabilecek splenomegali, kronik viral enfeksiyonlar, primer hastalıklarıyla ilgili metabolik bozukluklar ve otoimmün antikolar gibi başka nedenler de bulunmaktadır.

Literatürde, ulaşabildiğimiz kadarıyla, solid organ nakli hastalarında lökopeni gelişimiyle ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Daha çok olgu sunumları şeklinde olan bu makaleler ilaç yan etkileri (7,9,10,11), CMV enfeksiyonu seyrinde (12) veya hipersplenizm ile gelişen lökopeni (13), büyüme faktörlerinin nakil sonrası lökopeni gelişen hastalarda kullanımı (14) ve bu hastalarda gelişen miyelodisplazi (15,16) ile ilgilidir. Lökopeni oluşumundaki risk faktörleri ve lökopeninin hasta ve greft sağkalımı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmamızda karşılaştırma yapılabilecek bir makaleye ulaşamadık.

Bu çalışmada toplam 556 nakil sonrası dönemi geriye dönük olarak lökopeni gelişimi açısından değerlendirdik. İki yüz hastada toplam 351 lökopeni atağı saptanmış olup, bunların %82,4'ünde lökopeniye nötropeni de eşlik etmekteydi. Lökopeni için belirtilen bütün risk faktörleri ve lökopeninin hasta ve greft sağkalımı üzerindeki etkileri nötropeniyle benzer olarak saptandı. Bu nedenle lökopeni nötropeniyle eş anlamlı olarak kullanılmıştır.

En sık sepsis dahil bakteriyel enfeksiyonlar (%37,2), ilaçlar (%30,9), zona zoster, viral gastroenteritler ve CMV dahil viral enfeksiyonlar (%16) lökopeniye neden olan etkenler olarak saptandı. Karaciğer nakli sonrası görülen lökopeninin böbrek nakli sonrası saptanan

lökopeniye göre daha sık geliştiği saptandı ($p<0,0001$). Karaciğer nakli hastalarında ortalama lökopeni sayısı $1,4\pm 1,8$ iken, böbrek nakil hastalarında bu sayı $0,5\pm 0,8$ idi ($p<0,0001$). Lökopeni gelişiminin cinsiyet ve yaşla ilişkisi bulunamadı ($p>0,05$).

Nakil yapılan hastalarda görülen viral infeksiyonların başında hepatitlerin geldiği ve bu viral etkenlerin de lökopeni yapabileceği bilinmektedir (7,8). Hepatitler gibi viral infeksiyonlar kemik iliğinde azalmış veya etkisiz lökosit yapımına ve dolaşımdaki lökositlerin de *marjinal* havuza kaymasına neden olurlar. Aynı zamanda, immünolojik olan ve olmayan yollarla lökositlerin periferik yıkımından sorumlu olabilirler. Çalışmamızda HbsAg ve Anti-HCV pozitifliğinin ve bu virüslerin oluşturduğu aktif vireminin lökopeni gelişimi üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde HBV infeksiyonunun viremiden bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlendi ($p=0,002$). HbsAg pozitif hastalar $1,0\pm 1,5$ lökopeni atağı geçirirken, negatif olanlar $0,5\pm 1,0$ atak geliştiriyorlardı ($p<0,0001$). HCV infeksiyonu ile herhangi bir ilişki gösterilemedi ($p>0,05$).

HbsAg pozitif olup virüs yükü negatif olan hastaların da bu viral infeksiyonu taşıdığı bilinmektedir. Virüs yükünün negatif olması aktif viremi olmadığını göstermezken, kanda mevcut yöntemlerle gösterilebilecek kadar viral genom kopyasının bulunmaması demektir. Bu nedenle viral yükü farklı bir ilişki saptanmaması beklenen bir bulgudur.

Hipersplenizm lökopeni nedenleri arasında yer aldığından (7,8,13) hastaların ultrasonografik olarak ölçülen dalak uzunluğu ile lökopeni gelişimi arasındaki ilişki de değerlendirildi. Dalak boyutu arttıkça lökopeni sıklığının arttığı ve splenomegalisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı lökopeni olduğu gösterildi ($p<0,0001$). İmmün yıkım ile lökopeni yapan ve otoimmün hastalıkların taramasında kullanılan ANA pozitifliği ile lökopeni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ($p=0,01$).

Lökopeni yapıcı etkileri gösterilmiş dört risk faktörü bir araya getirilerek yapılan istatistikte splenomegalinin en güçlü risk faktörü olduğu belirlendi ($p=0,009$). Hipersplenizmin kanıtlanması için hastalardan dalak sekestrasyon zamanı çalışılması istenmiş fakat bu tetkik altı hasta dışında takip eden bölüm tarafından yaptırılmamıştır. İncelenen lökopeni ataklarından sadece 44 tanesinde kemik iliği örnekleme yapılmış ve bunlardan 5 tanesinde primer kemik iliği ile ilgili patolojiye (1 displazi, 1 aplastik anemi, 3 kemik iliği tüberkülozu) rastlanmıştır.

Lökopeninin uzun dönemdeki etkilerine bakıldığında greft ve hasta sağkalımı üzerinde önemli etkileri olduğu görüldü. İncelenen 556 nakil sonrası dönemin %14,6'sı (n=81) ölümlerle sonuçlandı. Bu dönemde lökopeni atağı geçirmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 148 ay iken lökopeni atağı geçirenlerde bu sürenin 111 aya gerilediği görüldü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hastanın her yaşadığı lökopeninin ölüm riskini 1,2 kat artırdığı gözlemlendi. Greft sağkalımına bakıldığında, %23 (n=128) hastada kronik doku reddi geliştiği saptandı. Lökopeni atağı geçirmeyen hastalarda ortalama greft ömrü 112 ay iken, geçirenlerde bu sürenin 99 aya indiği gözlemlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0023$). Gelişen her lökopeni atağı ile greftin kronik rejekte olma riski 1,15 kat artıyordu. Nötropeni de greft ve hasta sağkalımını istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif yönde etkiliyordu. Lökopeniye en sık sepsis dahil bakteriyel enfeksiyonlar, ilaçlar ve viral enfeksiyonların neden olduğunu düşünürsek, lökopeni/nötropenin hasta ve greft sağkalımı üzerine olan negatif etkisi şaşırtıcı değildir. Organ nakli olmuş hastaların immün sistemi baskılanmıştır. Bu nedenle normal bireylerde kısa süreli, basit antibiyotik tedavisi ile tedavi edilen bakteriyel enfeksiyonlar ve destekleyici tedaviyle düzelen viral enfeksiyonlar bu hastalarda septik şoka varabilen ciddi, hayatı tehdit edici klinik tablolar oluşturabilir. Ayrıca toplumda nadir görülüp bu hastalarda sık görülen, dirençli, birçok antibiyotiğe cevapsız enfeksiyonlar tedaviye cevap vermeyip ölüme neden olabilirler. İmmün sistemi baskılayıcı ilaçların hepatotoksik ve nefrotoksik yan etkileri bilinmektedir. Bu ilaçların yüksek dozları kemik iliğini baskılayıp lökopeniye neden olurken nakil edilen organda da hasar yaratabilir. İnfeksiyonlar sırasında kullanılan antimikrobiyal ajanların da böbrek ve karaciğer üzerinde toksik etkileri mevcuttur. Ayrıca lökopenik bir hasta infekte olmaya yatkın olup, infekte olduğunda da mikroorganizmayla etkin bir şekilde savaşamayacaktır. Diğer yönden mevcut immün sistemi baskılayıcı ilaçların lökopeni yapıcı yan etkileri nedeniyle klinisyen hastaya yeterli immünsüpresif tedavi veremeyecektir. Bu olayların hepsi tabii ki hasta ve greft sağkalımına negatif olarak yansıtacaktır.

Lökopenisi hiç olmayan, nötropeni olmadan lökopenisi olan ve nötropenik lökopenisi olan hastalar üç grup olarak karşılaştırıldıklarında hem nötropeni olmadan lökopeni hem de nötropenik lökopeninin hasta sağkalımını üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü. Bu da bize özellikle enfeksiyon varlığında lökopenik nakil alıcılarında, derin nötropeni (mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\leq 500/mm^3$) gelişimi beklenmeden büyüme faktörü

kullanımının gerekliliğini işaret etmektedir. Ayrıca nütropenik lökopeninin, nütropenisiz lökopeniyle karşılaştırılmasıyla kronik doku reddi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur, yani nütropenik lökopeni sadece lökopeniye göre greft fonksiyonunu daha belirgin bozmaktadır. Bunu da şu şekilde açıklayabiliriz. Nütropenik lökopeni sepsis/bakteriyemi ve birçok ilacın bir arada kullanımını gibi nedenlerle meydana gelen ileri derecede miyelosüpresyon ve CMV gibi viral enfeksiyonlarla görülürken, nütropeni olmadan lökopeni tek ilaca bağlı, kısa süreli, ilaç dozunun azaltılmasıyla düzelen ilaç etkisiyle veya basit idrar yolu ve üst solunum yolu gibi lokalize enfeksiyonlarla görülmektedir. Nütropeni gelişen durumlarda birçok nefrotoksik ve hepatotoksik ilacın bir arada kullanılması ve enfeksiyona yönelik güçlü immün mekanizmaların devreye girmesi gerekecektir. Ayrıca CMV enfeksiyonunun da greft böbrek üzerinde rejeksiyonu tetikleyici rolü bilinmektedir. Bu da bize neden nütropenin lökopeniye oranla kronik rejeksiyon üzerinde etkisinin belirgin olduğunu açıklamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Solid organ nakli sırasında gelişen lökopeni, nedenleri ve sonuçlarını araştırmak üzere yapılan bu çalışmada temel olarak şu sonuçlara varılmıştır.

1. Nakil sonrası gelişen lökopeni hasta yaşam süresi ve kalitesini etkilemektedir. Bundan dolayı altta yatan neden bulunarak nötropeni derinleşmeden ve süresi uzamadan tedavi edilmelidir.
2. Nakil sonrasında gelişen lökopeninin en sık üç nedeni bakteriyel infeksiyonlar ve sepsis, ilaçlar ve viral infeksiyonlardır.
3. Lökopeni nedeni mutlaka bulunmalıdır çünkü eğer neden bakteriyel veya viral bir infeksiyon ise etkenin tedavisi ile düzelir. Ama eğer sebep immün sistemi baskılayıcı ilaçların neden olduğu kemik iliği baskılanması ise infeksiyon odağı gösterilmeden başlanacak bir antibiyotik lökopeninin süresini ve ciddiyetini artıracaktır.
4. Karaciğer nakli sonrasında böbrek nakline göre daha sıklıkla lökopeni gelişmektedir.
5. Lökopeni gelişimiyle hasta cinsiyeti, yaşı arasında bir ilişki mevcut değildir.
6. Lökopeni gelişimiyle HBV infeksiyonu, splenomegali, ANA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur.
7. Bulunan risk faktörleri arasında en kuvvetlisi splenomegalidir. Bu nedenle özellikle nakil öncesi dönemde MNS $500/\text{mm}^3$ ve altında seyreden veya dalak sekestrasyonu pozitif olan olgularda nakil cerrahisi sırasında splenektomi uygulanması veya nakil öncesinde splenik arter embolizasyonu yapılması önerilebilir.
8. Nötropeni gelişmeden lökopeninin de hasta sağkalımı üzerinde etkisi vardır. Özellikle infeksiyonu olan lökopenik hastalarda mutlak nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altına indiğinde, erken dönemde büyüme faktörüyle destek verilmesi planlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. N Eng J Med 1994;331:365-376
2. Danovitch GM . Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams&Wilkins, Philedelphia, 2001
3. Türk Nefroloji Derneği Verileri, 2006
4. Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. Second edition. Elsevier Limited, 2003, USA
5. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Gastroenteroloji. Ankara, Eylül 2002
6. Maddrey WC, Schiff ER, Sarrell MF. Transplantation of the Liver. Third edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philedelphia, 2001
7. Schaub S, Dickenmann M, Cynke E, Bircher A, Steiger J. Prednisone-induced neutropenia after cadaveric kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 :1119-1121
8. Hoffman R, Benz,Jr EJ, Shattil Sj et al. Hematology Basic Principles and Practice.Fourth edition. Elsevier Limited, 2005,USA
9. Nogueras F, Espinosa A, Mansilla A et al. Mycophenolate mofetil-induced neutropenia in liver transplantation. Transplantation Proceedings 2005;37:1509-1511
- 10.Hong JC, Kahan BD. Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management.Transplantation 2000;69:2085-2090
11. Singh N, Yu VL, Miele LA, Wagener MM. β -Lactam antibiotic-induced leucopenia in severe hepatic dysfunction: risk factors and implications for dosing in patients with liver disease. The American J of Medicine 1993;94:251-256
12. Pour-Reza-Gholi F, Labibi A, Farrokhi F et al. Signs and symptoms of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. Transplantation Proceedings 2005;37:3056-3058
13. Gerlock AJ Jr, MacDonell RC Jr, Muhletaler CA et al. Partial splenic embolization for hypersplenism in renal transplantation.AJR Am J Roentgenol. 1982 Mar;138(3):451-6.
14. Moghal NE, Milford DV, Darbyshire P. Treatment of neutropenia in a renal transplant recipient with granulocyte colony-stimulating factor. Pediatr Nephrol. 1998 Jan;12(1):14-5.
- 15.Okamoto T, Okada M, Itoh T, et al.Myelodysplastic syndrome with B cell clonality in a patient five years after renal transplantation.Int J Hematol. 1998 Jul;68(1):61-5.
- 16.Clatch RJ, Krigman HR, Peters MG, Zutter MM.Dysplastic haemopoiesis following orthotopic liver transplantation: comparison with similar changes in HIV infection and primary myelodysplasia. Br J Haematol. 1994 Dec;88(4):685-92.