



REJEKSİYON

Sezai YILMAZ
İnönü Üniversitesi
Karaciğer Nakli Enstitüsü
MALATYA



Transplantasyon immünolojisi



- İmmün sistem, yabancı bir patojenin tehditine karşı, birbirini ardına sıralanmış ve devamlı artan bir şiddette yanıtla ortaya çıkan, yasaklayıcı bir savunma sistemini temsil eder.



- **İmmün sistemin bir atak veya reaksiyon başlatabilmesi için 2 saptama yapması gerekir:**

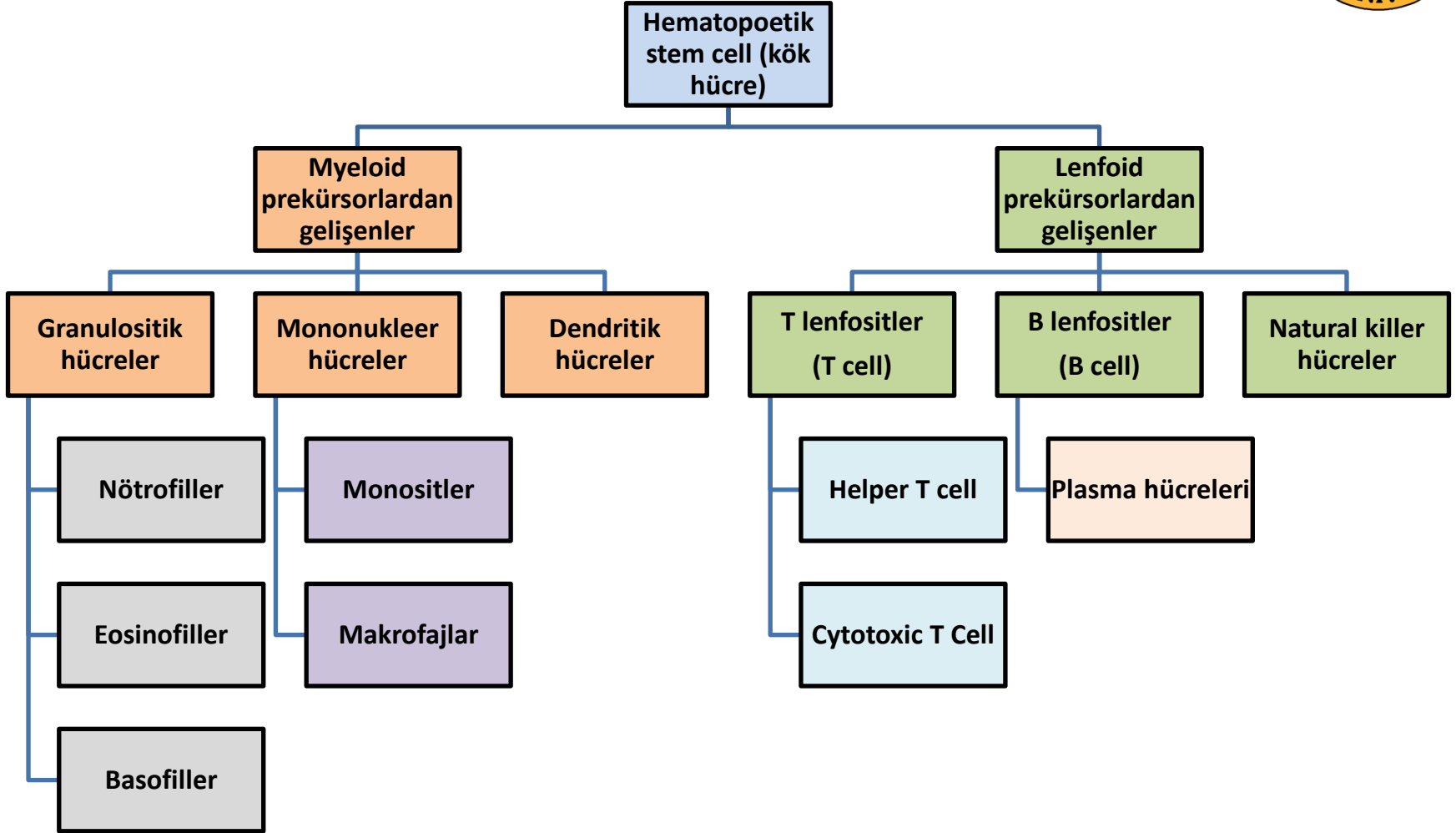
- **Birincisi, sunulan organizma yabancı mı veya kendinden değil mi?**
- **İkincisi, yabancı doku veya organizma kendisi için bir tehdit oluşturacak mı?**





- **İdeal olanı, immün sistemin bir organ allogreftini hiç bir tehdit yaratmayan bir yabancı doku olarak tanınması ve bir immün yanıt ortaya koymamasıdır.**
- **Maalesef olaylar böyle gelişmez**
- **İmmün sistem birçok atak stratejileri geliştirir. Transplante edilen organın yaşaması için bu atakların durdurulması gerekir.**

İmmün sistemin hücre ve organları



Rejection



- **Donör ve recipient arasındaki genetik farklılıktan dolayı, transplantasyon sonrası karşılaşılabilecek primer immünolojik kaygıdır**

Rejection



- Karaciğer greftinin vasküler anastomozlarının tamamlanmasını takiben donör hematolenfoid hücreler (passenger leukocytes) ve donör antijenleri, recipientin bütün vücuduna yayılırlar
- Recipient hematolenfoid hücreleri de karaciğer greftine girer
- Donör hücre ve antijenlerinin çoğu recipient'in dalak ve diğer central lenfoid dokularında birikir. Bunlar aşırı bir immün reaksiyonda önemli rol oynarlar

Rejection



- Recipient lenfoid dokuları içinde donör ve recipient hücrelerinin birbirine karışması iki yönlü immün yanıtı stimüle eder
- Direct stimülasyon canlı matur dendritik hücreler direkt olarak recipient lenfositlerini stimüle eder (karşılıklı etki)
- Ayrıca, non-viable donör hücrelerinden kaynaklanan donör antijenleri, antigen-presenting cells (APCs) tarafından hapsedilip veya yutulup indirekt olarak lenfositlere sunulur

Rejection



- İki yönlü immün yanıt recipient lenfositlerinde proliferasyona neden olur
- Recipient lenfoid dokularındaki reaksiyon “central sensitization” olarak adlandırılır

Rejection



- Sensitize lenfositler allograft'de 3-4 gün sonra birikmeye başlar. Bu daha sonra aktivasyon ve proliferasyonun daha da artmasıyla sonuçlanacaktır
- Allogreft'teki immune reaction "peripheral sensitization" olarak adlandırılır ve bu reaksiyon patolog tarafından "acute rejection" olarak tanınır

Rejection



- Hem central hem de peripheral reaksiyonlar transplantasyon sonrası erken dönemde çok güçlüdür. Çünkü donör hücre ve antijenlerinin büyük bir dalgası recipient lenfoid dokularına migrate olmuştur
- Bu nedenle immunosuppression gereksinimi transplantasyon sonrası ilk birkaç ayda oldukça fazladır
- Bunu takiben allograft'teki donör hematolenfoid hücrelerinin yerini kemik iliğinden köken alan recipient hücreleri alır, böylece allograft daha az immunogenic olur
- Sonuç olarak immunosuppression azaltılabilir hatta bazı hastalarda tamamen kesilebilir

Rejection



**Rejection in liver
grafts**

**Antibody-mediated
rejection**

**Acute cellular
rejection**

Chronic rejection

Hiperakut rejection

Ab-mediated rejection



- Yabancı MHC Ag taşıyan hücrelerle daha önceki karşılaşmalar (*kan transfüzyonu, gebelik, daha önce yapılmış transplantasyon gibi*), hastada long-lived memory B cells'in üretimi ve anti-MHC Ab'nın ısrarcı mevcudiyeti ile sonuçlanır

PRESENSITIZED STATE

Hiperakut rejection

Ab-mediated rejection



- Hastaya daha önce sahip olduğu Ab'a karşılık gelen MHC Ag'ni bulunduran bir organ transplante edilirse, Ab organ allogreftinin endoteline bağlanacak, complemant ve prokögülasyon kaskadı aktive olacak ve greft kısa sürede kaybedilecektir
- Pretransplant crossmatching sayesinde insidans belirgin olarak azalmıştır. Ancak crossmatching karaciğer transplantasyonunda gerekli değildir. Karaciğerin hyperacute rejection'u ile ilgili çok az rapor mevcuttur

Antibody-mediated rejection



- **ABO-incompatible greftlerde görülen klinik model, antibody-mediated liver allograft rejection'un önemli bir formunu temsil edebilir**
- **Bu greftlerde kısa süreli sonuçlar tatminkar olduğu halde uzun süreli sonuçlar özellikle erişkinlerde kötüdür**

Antibody-mediated rejection



- **Methylprednisolone, prostaglandin E1 ve gabexate mesylate'ın intraportal infüsyonu vasküler ve biliyer komplikasyonları azalttığı bildirilmişse de hala yaygın olarak kabul görmemiştir.**
- **ABO-incompatible karaciğer allograftler pediatrik hastalarda daha başarılıdır (özellikle 3 yaş altı çocuklarda). Bu başarı, küçük çocuklarda ABO antijenlerine karşı Ab yetersizliği ile izah edilebilir**

Antibody-mediated rejection



- ABO-incompatible recipientler splenectomy, cytoreductive therapy veya plasmapheresis (veya bunların kombinasyonu) ile acute antibody-mediated rejectionun sebep olabileceği graft failure'dan korunabilir
- Yine de bu hastalar antibody-mediated rejection'un geç komplikasyonlarına (ischemic cholangitis ve infarkt alanları) karşı riskli durumdadır



Abo-Incompatible Liver Transplantation in Acute and Acute-On-Chronic Liver Failure

Sezai Yilmaz¹, Cemalettin Aydin¹, Buraklsik¹, Cuneyt Kayaalp¹, Mehmet Yilmaz¹, Cengiz Ara¹, Ramazan Kutlu², Yasar Bayindir³ and Veysel Ersan¹

¹Department of General Surgery, ²Department of Radiology, and ³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Inonu University, School of Medicine, Malatya, Turkey

Corresponding author: Prof. Sezai Yilmaz, MD, Department of General Surgery, Inonu University, School of Medicine, Turgut Ozal Medical Center, 44315, Malatya, Turkey; Tel.: +90-422-3410-660 (ext.3707), Fax: +90-422-3410-229; E-mail: sezai.yilmaz@inonu.edu.tr

ABSTRACT

Background/Aims: ABO-incompatible (ABO-I) liver transplantation (LTx) may be mandatory in urgent conditions such as acute liver failure (ALF) or acute-on-chronic liver failure (ACLF) when deceased donor (DD) is unavailable or living donor (LD) selection is limited. This study specifically addresses the problem of urgent ABO-I LTx in critically ill adult patients having ALF or severely decompensated end-stage liver disease. **Methodology:** This series included 16 patients, 10 underwent ABO-I LD LTx and 6 underwent 7 ABO-I DD LTx. Multiple sessions of plasmapheresis reduced isoagglutinin titres to 1/16 or below, before and after LTx. **Results:** Mean follow-up period was

10.37 months (1 to 38). Median for MELD scores was 22.5 (17 to 30). Median survival was 9 months and mean survival was 19.5 months. Hospital mortality was 3 (18.7%). Two patients died due to small for size graft syndrome and cerebrovascular bleeding respectively. Hepatic artery thrombosis developed in 3 patients. Two of them died at postoperative 4th and 9th months. Third patient is still alive with hepatic necrosis problem. **Conclusions:** ABO-I LTx remains an important and unavoidable therapeutic option in adult patients with ALF or ACLF and urgent need for an allograft without the possibility to allocate a blood group compatible liver graft.

Key Words:

ABO incompatible; Acute; Acute-on-chronic; Liver failure; Liver transplantation.

Abbreviations:

ABO-Incompatible (ABO-I); Liver Transplantation (LTx); Antibody Mediated Rejection (AMR); Living Donor (LD); Deceased Donor (DD); Plasmapheresis (PE).

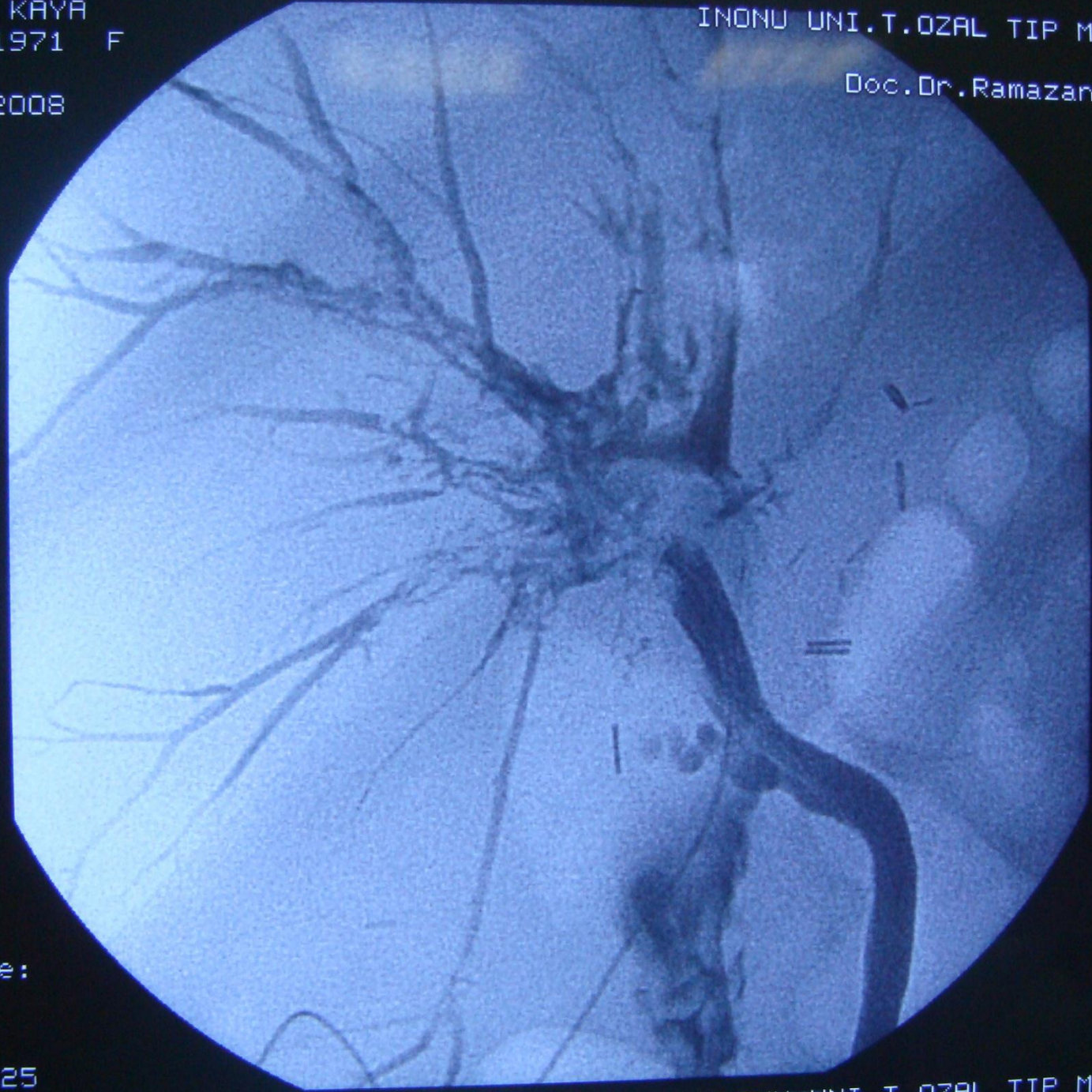
ZEYNEP KAYA
01-01-1971 F

19-06-2008

INONU UNI.T.OZAL TIP MERK

Doc.Dr.Ramazan

58



ROT
-22

ANG
1

8
PHOTO
5

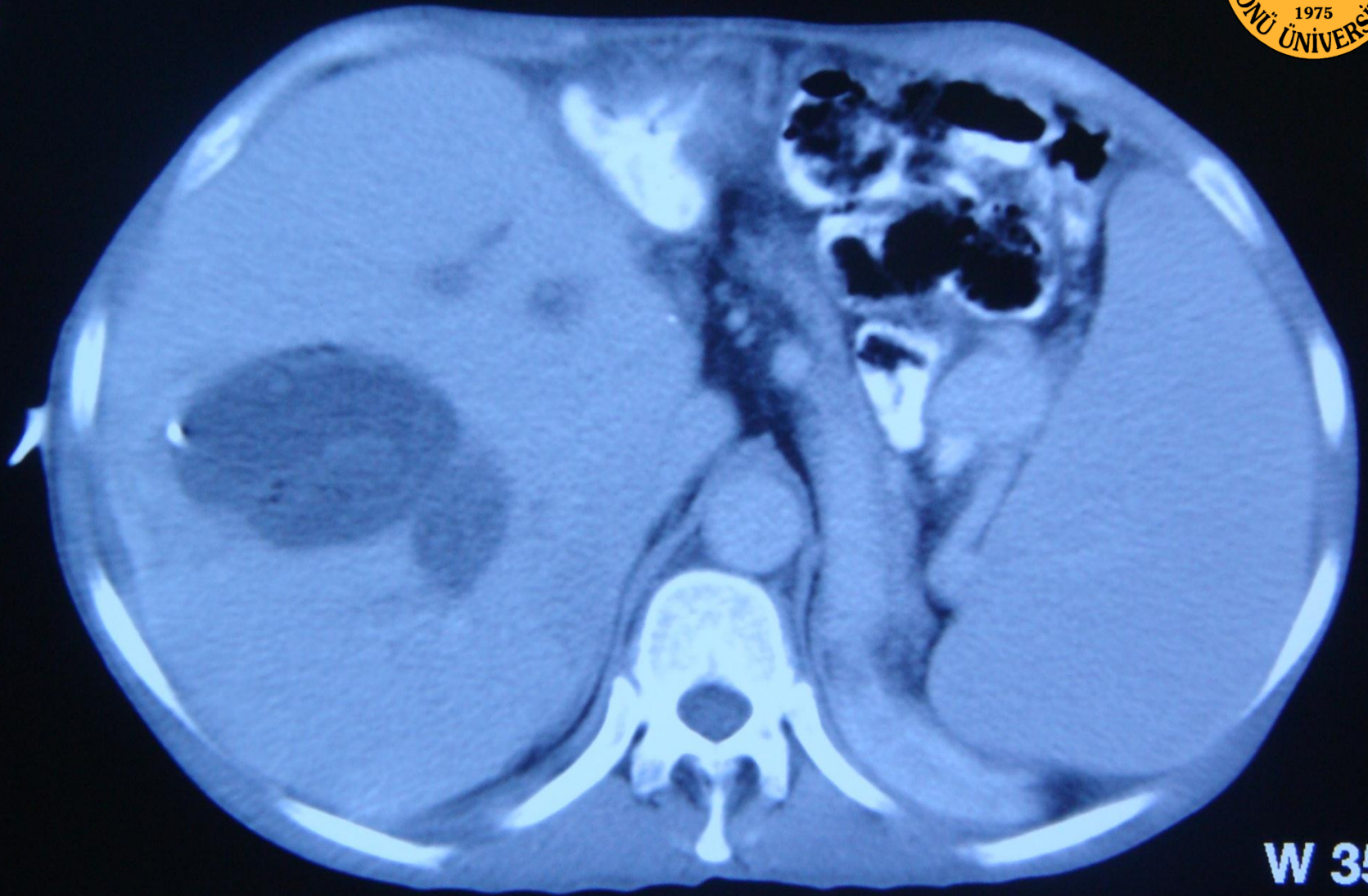
RUN
4
151
IMAGE
105

T-image:
8.32
T-run:
13:03:25

İNÖNÜ UNI.T.OZAL TIP MERKEZİ

CV Sc 2/1/13

C



L

Pos 391.5

13

W 353

L 48

Pos 401.5

12

L 48

Pos

CV Sc 2/1/16

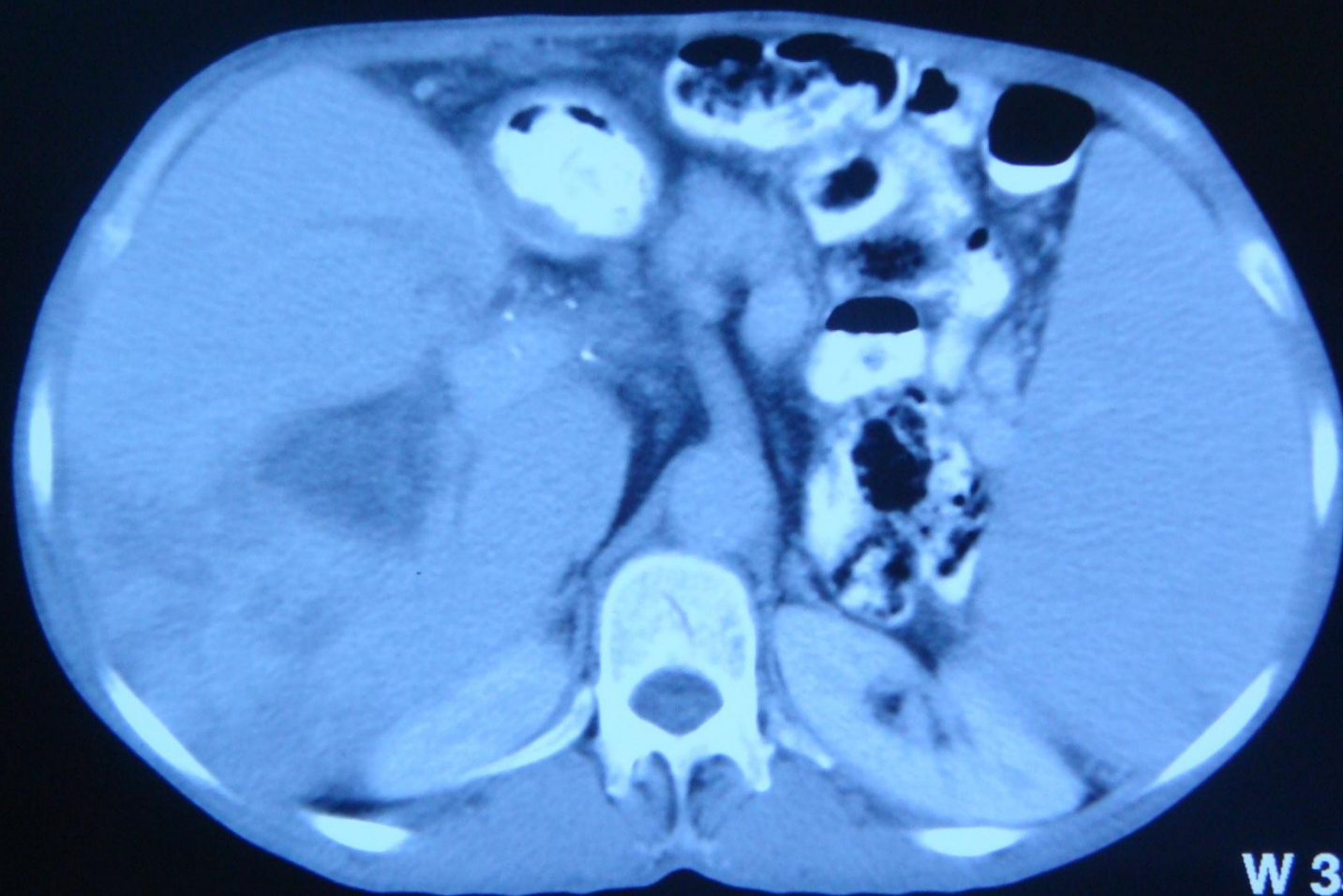
C



<

CV

C



L



Pos 361.5

16

W 353

L 48

Pos



Antibody-mediated rejection, klinik özellikleri

- **Erken allograft dysfunction saatler ve günler içerisinde ortaya çıkar. Bu durum kidney allogreftlerde dakikalar ve saatler içinde görülür**
- **Karaciğer allogrefti düzgün bir şekilde reperfüze olur, safra üretimi başlar fakat daha sonra sertleşir, şişer safra üretimi yavaşlar ve durur**
- **Hemostazı sağlamada güçlük, aşırı platelet kan ürünlerinin gereksinimi, intrahepatic consumptive coagulopathy'nin başlangıç işaretleridir**



Antibody-mediated rejection, klinik özelli

- **İntraoperatif olaylar, prosedürü sonlandıracak veya hemen retransplantasyona kalkışılacak kadar şiddetli değildir**
- **İlk birkaç gün içinde KCFT'nin insafsız bir şekilde yükselmesi ve hepatik failure'ın diğer bulguları antibody-mediated rejection'un işaretleridir**

Rejection after transplantation



- Hepatik allograft rejectionu *acute* ve *chronic* rejection diye 2'ye ayrılabilir. Timing, reversibility ve inflamatuvar infiltratın histopatolojik özellikleri belirleyicidir
- Rejeksiyonun her 2 tipi herhangi bir zaman ve kombinasyonda karşımıza çıkabilir.
- Akut veya kronik rejeksiyon terimini zamanla ilişkilendirmek uygunsuzdur

Acute (cellular) rejection



- Diğer solid-organ transplant hastalarıyla karşılaştırıldığı zaman AR atakları karaciğer allogreftinde daha fazla sıklıkta gelişir
- Ancak karaciğer greftlerindeki AR atağı sonrası sekel daha az önemlidir
- Bu farklılık karaciğerin protektif mekanizmaları ve regeneratif yeteneğine bağlı olabilir

Acute (cellular) rejection



- Karaciğerin kendisi immune modulator'dur
- Kombine transplantlardaki koruyucu etkisi rejeksiyonun daha düşük insidansı ile kendini gösterir

Potential causes of rejection



- **Malabsorption *****
 - Vomiting
 - Diarrhea
 - T-tube loses
 - Fistula output
- **Immunosuppression *****
 - Underdosing
 - Steroid-weaning protocols
 - Noncompliance
 - Adverse effects
- **Psychosocial issues**
- **Concomitant disease**
- **Infection**
- **Recurrent disease**
- **Drug interactions**

Acute (cellular) rejection



- Risk faktorleri
 - Yetersiz immunosuppressive rejim
 - Pediatrik ve genç recipient ***
 - Sağlıklı recipientler (lower MELD score)
 - Erkek donör organın bayan recipiente transplantasyonu
 - Donor/recipient HLA-DR mismatch
 - Immuno-dysregulated syndromes (PSC, PBC, autoimmune hepatitis)
 - Long cold ischemic time
 - Artmış donör yaşı
 - Fulminant hepatic failure ***
 - Cold ischemia time > 15 hours or longer
 - Hepatitis C infectionlu recipientler

Acute (cellular) rejection



- Transplantasyon sonrası ilk yılda akut rejeksiyon insidansı % 30-70
- Transplantasyon sonrası 5-30. günler arası görülür (peak insidans 8-10. günler; büyük çoğunluğu ilk 3 ayda). AR'un ilk epizoduna maruz kalanlar % 20 oranında ikinci atağa, % 5 oranında üçüncü atağa maruz kalırlar.
- Akut sellüler rejeksiyon geliştiren karaciğer allogreftlerinin yaklaşık % 10'u şiddetli ductopenic (kronik) rejection geliştirecektir

Acute (cellular) rejection, klinik özellikler



- Erken ve hafif derecede AR ataklarında klinik bulgu yok denecek kadar azdır. Geç ve şiddetli ataklarda ateş, allogreftin şişmesi ve hassasiyeti sıklıkla vuku bulacaktır
- Biliyer kateterlerden safra drenajı soluk, su rerginde olup, akım azalacaktır
- Ascite bazen gelişebilir (artmış intrahepatic basınç ve karaciğer şişmesi nedeniyle)

Acute (cellular) rejection, laboratuva



- **KCFT'nde yükseklik**
 - **Total bilirubin**
 - **ALT, AST, Gamma-GTP ve alkaline phosphatase**
- **Peripheral blood leukocytosis ve eosinophilia**
- **Çeşitli IL seviyeleri veya IL reseptörlerinde artış, neopterin, amyloid A protein, anti-donor class I MHC antibodies**
- **Core needle biopsy specimen tanıda “gold standart”**

Acute (cellular) rejection, histopathological findings



- **AR is characterized by:**
 - Portal inflammation containing blastic or activated lymphocytes, neutrophils, and eosinophils
 - Subendothelial inflammation of portal or terminal hepatic venules
 - Bile duct inflammation and damage
- **Minimal diagnostic criteria needed to establish the diagnosis of AR include at least two of the aforementioned hispathological findings**



Acute (cellular) rejection, differential diagnosis

- **First several days**
 - Preservation injury
 - Acute cholangitis
- **Between 3 and 10 weeks**
 - Recurrence of viral hepatitis B or C
- **More than 10 weeks**
 - Recurrence of viral hepatitis B or C
 - Recurrence of autoimmune hepatitis
- **More than 6 months**
 - Biliary tract structures
 - PTLD
 - Recurrence of viral or autoimmune hepatitis

Acute (cellular) rejection, differential diagnosis (bana göre)



- **First several days**
 - Safra kaçağı ***
 - Preservation injury
 - Kötü greft ***
 - Greftte vaskuler problemler ***
- **Between 3 and 10 weeks**
 - Hepatik arter problemleri ***
 - Safra kaçağı ***
 - Safra yolu darlıkları ***
- **More than 10 weeks**
 - Safra yolu darlıkları ***
 - CMV, EBV ***
- **More than 6 months**
 - Biliary tract structures ***
 - PTLD
 - Recurrence of viral or autoimmune hepatitis
 - CMV
 - Kronik rejeksiyon ***

Pediatric populusyonda akut rejeksiyon



- Diare ve kusma oral verilen immunosuppressive ajanlarla malabsorbsiyonuna yolaçabilir
- Çocuğun gelişimi ve yeterli immünsüpresyon arasındaki denge önemlidir. Steroidlerin kesilmesi AR'un artmış riskine neden olabilir
- Steroidli veya steroidsiz uzun süreli high-dose immunosuppression çocukları PTLD'ye predispose edebilir
- Çocuklar büyüdükçe, ergenlik çağına geldikçe, noncompliance önemli bir sorun haline gelebilir
- Cyclosporine-based immunosuppression alan çocuklarda AR atakları, tacrolimus-based rejime switch sonrası % 80 başarı elde edilmiştir



- **Pediatric LT postoperative rejection incidence % 47.6 - 60.3**
- **Pediatric transplant recipient's % 5.8'inde graft loss cause**
- **Rejection**
 - Portal hypertension
 - Plasma protein loss and massive ascites
 - Coagulation factor synthesis failure
 - Hypoglobulinemia and sepsis

Treatment of acute rejection



- **İdame immunosuppression optimal olmalıdır (doz artırma)**
- **Olası sebepler ortaya konmalı**
- **Biyopsi !!!**
- **Intravenous steroid bolus therapy**
- **Infection ve yanıt monitörize edilmeli**
- **Steroid tapering dozlar**
- **Yanıt alınamamışsa tanıyı gözden geçir, re-biopsy, ikinci steroid bolus tedavisi, OKT3 !!!**
- **Yanıt alınamazsa extreme önlemler (re-transplantation, graft irradiation güçlü lymphotoxic ilaçlar, exchange reçineler)**

Steroid treatment protocol for acute rejection



- **Day 1** **Solu-Medrol, 1000 mg IVPB x 1 over 1 hr**
- **Day 2** **Solu-Medrol, 1000 mg IVPB x 1 over 1 hr**
- **Day 3** **Solu-Medrol, 50 mg IVP q6h x 4 doses**
- **Day 4** **Solu-Medrol, 40 mg IVP q6h x 4 doses**
- **Day 5** **Solu-Medrol, 30 mg IVP q6h x 4 doses**
- **Day 6** **Solu-Medrol, 20 mg IVP q6h x 4 doses**
- **Day 7** **Solu-Medrol, 20 mg IVP q12h x 2 doses**
- **Day 8** **Resume prednisone, 20 mg PO qd**

Steroid dosing for treatment of acute cellular rejection



- **Hepatitis B and C**
 - Postoperative day 1, 1 g methylprednisolone IV
 - Postoperative day 2, 1 g methylprednisolone IV
 - Day 3 to 10, Taper IV: 100-80-60-40-20-15-12.5-10 mg/day
- **All other patients**
 - Postoperative day 1, 1 g methylprednisolone IV
 - Postoperative day 2, 1 g methylprednisolone IV
 - Day 3 to 8, Taper IV: 200-160-120-80-40-20 mg/day



Pediatric patient acute rejection treatment

- 1. day 20 mg/kg (maximum 1 g) MP
- 2. day 10 mg/kg (maximum 500 mg) MP
- 3. day 5 mg/kg (maximum 250 mg) MP
- Then 1 mg/kg/day prednisolone



Çocuklarda kortikosteroid rejimi

- **1 mg/kg IV postoperatif 1-3 gün**
 - 0.5 mg/kg IV postoperatif 4-6 gün
- **Akut sellüler rejeksiyon tedavisi**
 - 10 mg/kg IV metilprednizolon 3 gün, sonra normal dozlara tapering
 - Sadece 1. gün 300 mg/kg hidrokortizon

Akut rejeksiyon tedavisinin komplikasyonları



- **Opportunistic infection**
- **Posttransplant lymphoproliferative disease**
- **Steroid withdrawal, adrenal insufficiency, hypotension**
- **Malaise, depression**

Akut rejeksiyon



- **AR'un efektif tedavisi hastanın semptomlarını iyileştirir, yaşam kalitesini düzeltir**
- **İlginç olarak erken hafif AR'un artmış hasta ve greft sağkalımı ile beraber olduğu rapor edilmiştir**

Late acute rejection



- Late acute rejection transplantasyondan 30 gün sonra vuku bulur ve insidans % 15-20 kadardır
- AR ile karşılaştırıldığında daha virulandır
- Bu hastalar genellikle overimmunosuppression komplikasyonlarına sahiptir ve baseline immünosüpressifler azaltılmış veya kesilmiştir.



Kronik rejection

- Şiddetli ve ısrarcı acute rejection atakları sonrası karaciğer allograft'te gelişen immünolojik hasar kronik rejeksiyon olarak tanımlanır
- Safra yolları, arter ve venlerde irreversible hasar sözkonusudur
- Transplantasyon sonrası 5 yıla kadar karaciğer allogreftlerinin % 3'ünden daha azını etkiler. İnsidans 1980'lerde % 15-20 idi.

Chronic rejection



- ***“Vanishing bile duct syndrome”* veya *“ductopenic rejection”* gibi terimler bugün kullanılmaz !!! Çünkü *“bile duct loss”* chronic rejectionun histopatolojik özelliklerinden sadece biridir**

Chronic rejection, risk faktörleri



**Alloantigen-
dependent,
immunological, or
rejection-related
factors**

- Number and severity of acute rejection episodes ***
- Cyclosporine treatment
- Late-onset AR episodes ***
- Younger recipient age ***
- Male-to-female sex mismatch
- Immune-dysregulated syndromes (PBC,PSC,AH) ***
- Interactions between HLA-DR3, TNF-2 status, and CMV

**Non-alloantigen-
dependent or non-
immunological
factors**

- Donor age older than 40 years

Chronic rejection, clinical features



- **Kronik rejeksiyon 3 klinik tablo şeklinde karşımıza çıkar:**
 - **Tedavi edilememiş acute rejection epizodunun end-stage'i**
 - **Multipl acute rejection epizodlarını takiben**
 - **Klinik olarak tanınmış acute rejection epizodları olmaksızın sessiz gelişim**
- **İlk 2 senaryo sıklıkla görülür ve transplantasyonun ilk 2 yılı içinde görülür**

Chronic rejection, clinical features



- **Biliyer çamur, striktürler, hepatik infarktlar ve hepatik sentetik fonksiyon bozuklukları (coagulopathy and malnutrition) allograft yetmezliğinin bulgularıdır**
- **Progressif kolestaz, kanaliküler enzimlerde artış (gamma-GTP ve alkaline phosphatase), antirejection tedaviye yanıtızsızlık ve öyküde akut rejeksiyon atakları kronik rejeksiyon tanısını düşündürmelidir**

Chronic rejection, diagnosis



- **Kronik rejeksiyonun final tanısı klinik, radiolojik, laboratuvar ve histopatolojik bulguların kombinasyonuyla konur**
- **Biyopsi örneklerinde kronik rejeksiyon için minimal diagnostik kriterler:**
 - **Safra ductus kaybı olsun olmasın, safra duktuslarının çoğunda degenerasyon, yaşlanma bulguları**
 - **Obliterative arteriopathy**
 - **Portal traktların % 50'sinden daha fazlasını etkileyen bile duct loss**

Chronic rejection, ayırıcı tanı



- **Obstructive cholangiopathy (biliyer trakt striktürleri, reccurent PSC)**
- **Hepatic artery strictures or thrombosis**
- **Adverse drug reactions**
- **CMV infection**
- **Venous outflow obstruction**

Chronic rejection, treatment



- Intravenöz high-dose corticosteroid tedavisinin CR tedavisinde yeri yoktur
- Cyclosporine-based idame tedavi, tacrolimus-based idame tedavisine switch edilebilir
- Tacrolimus dozları ve serum seviyeleri artırılabilir
- Başka bir immunosuppressive ajan idame tedavisine ilave (mycophenolate mofetil, azathioprine, rapamycin)
- Re-transplantation







İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL
FACULTY OF MEDICINE















DÜNYAYI VERELİM ÇOCUKLARA

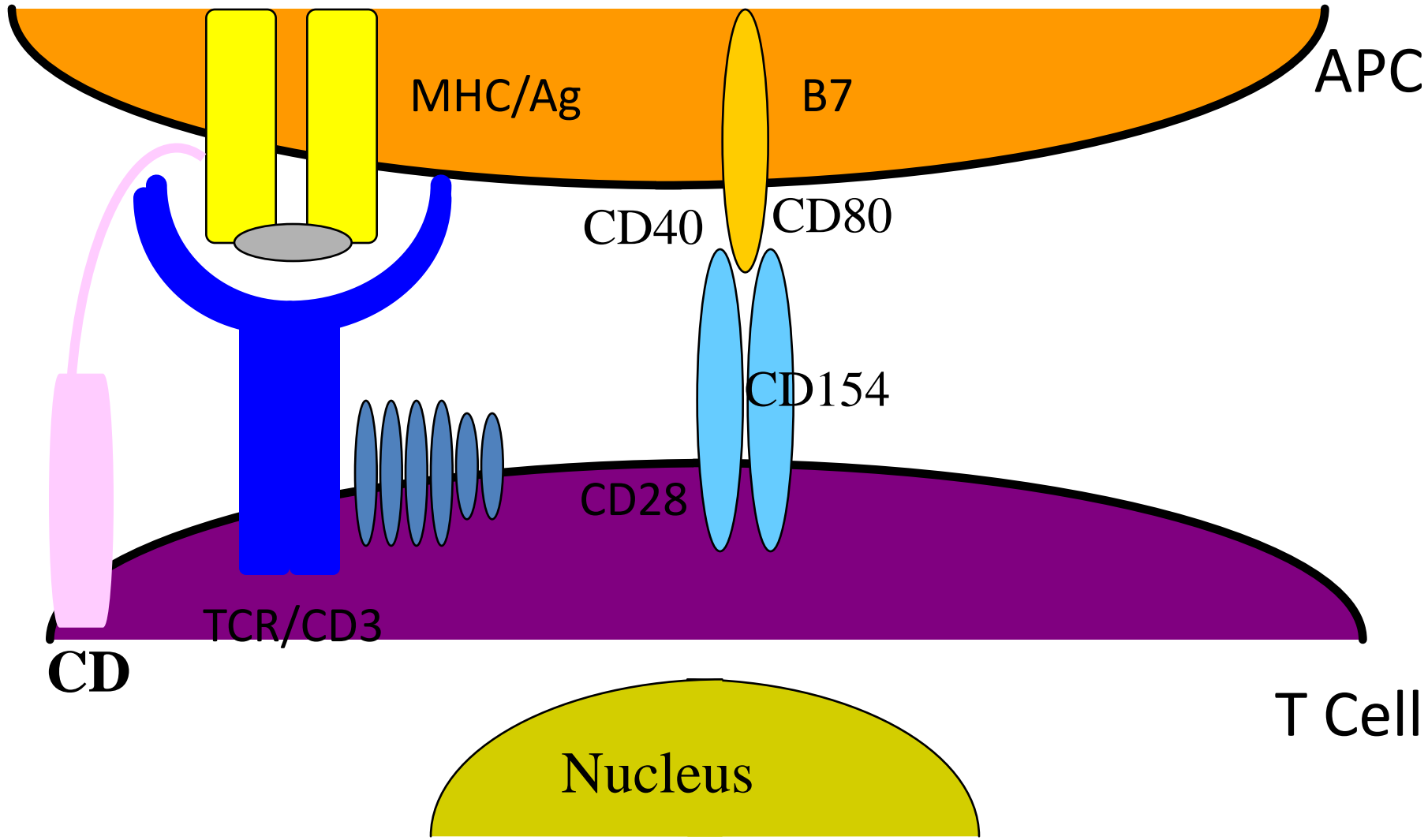
Dünyayı verelim çocuklara hiç değilse bir günlüğüne
allı pullu bir balon gibi verelim oynasınlar
oynasınlar türküler söyleyerek yıldızların arasında
dünyayı çocuklara verelim
kocaman bir elma gibi verelim sıcacık bir ekmek somunu gibi
hiç değilse bir günlüğüne doysunlar
bir günlük de olsa öğrensin dünya arkadaşlığı
çocuklar dünyayı alacak elimizden
ölümsüz ağaçlar dikecekler

Nazım HİKMET





T-hücre Aktivasyonu



T-hücre Aktivasyonu

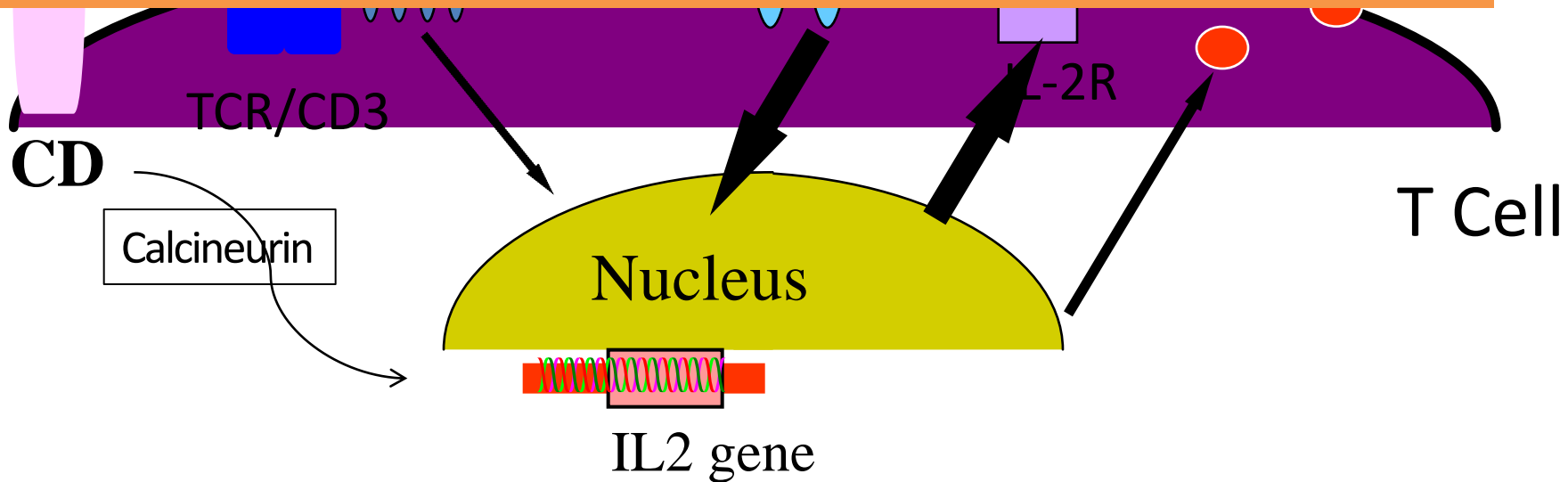
KO-STİMULASYON FAMILİYASI...

B7:CD28 superfamily: B7.1/B7.2:CD28/CTLA4; ICOSL:ICOS; PD-L1/PD-L2:PD-1; B7-H3:?

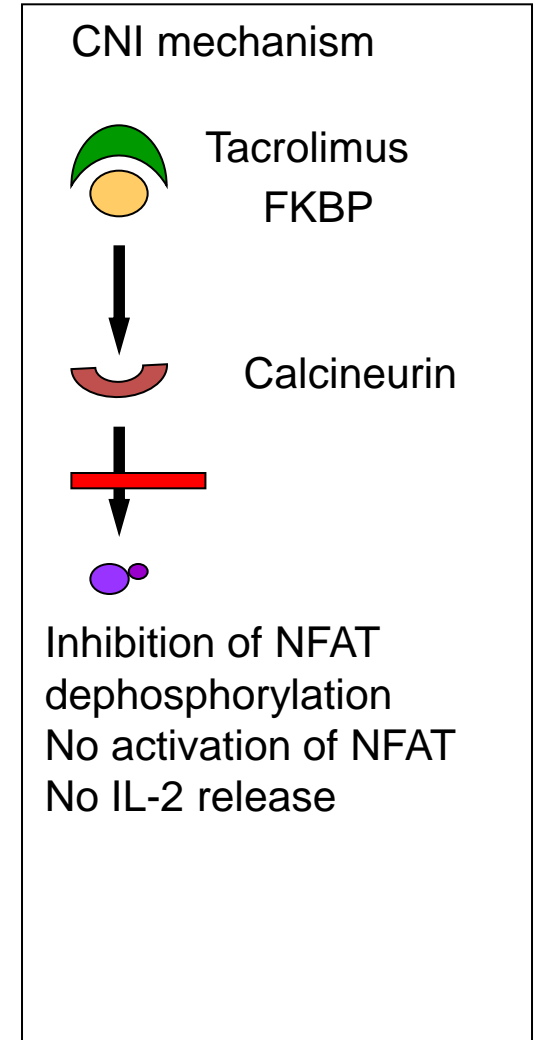
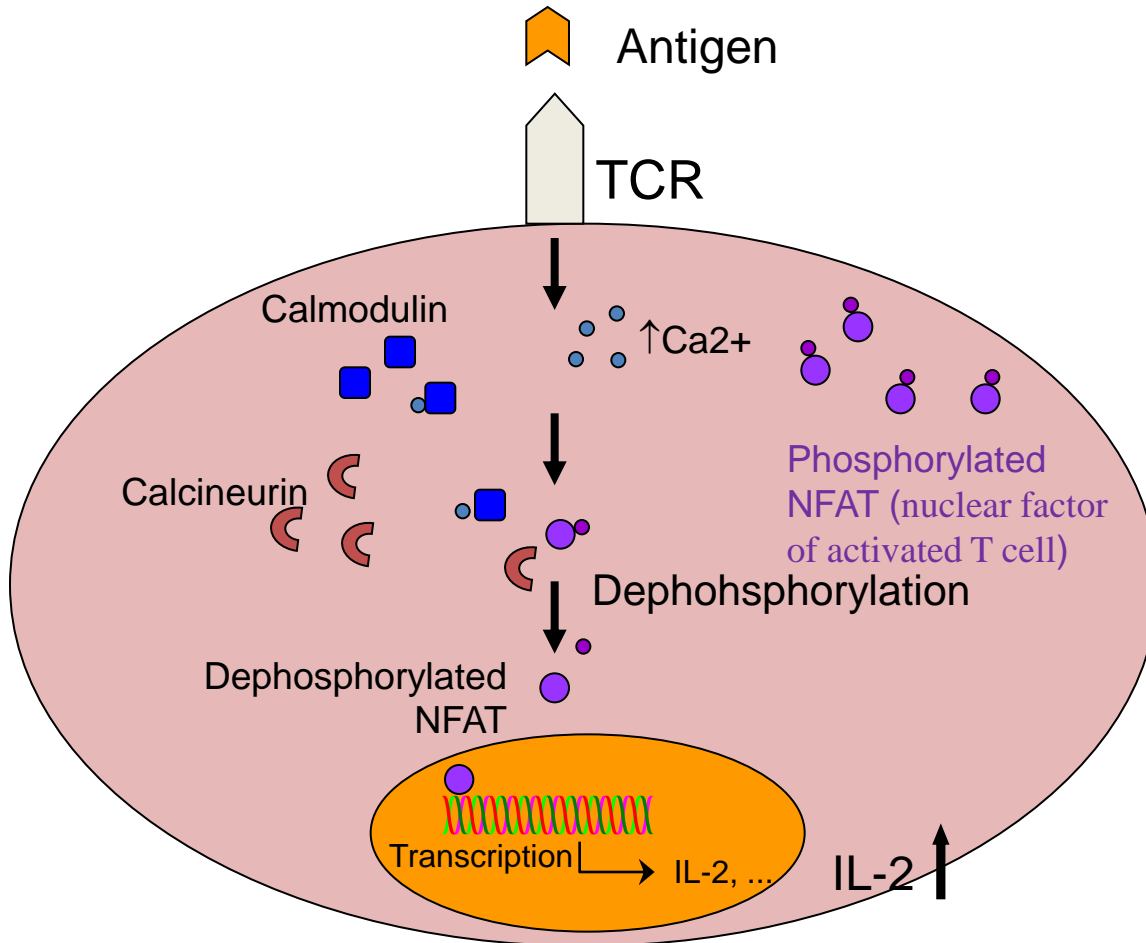
TNF/(R) superfamily: CD134 (OX40):CD134L; CD27:CD70; 4-1BB:4-1BBL; CD30:CD30L; RANK (OPG):RANKL; LIGHT:HVEM, GITR:GITRL

CD2 superfamily: CD2:CD58/CD48; CD48:CD244, CD150, CD84, CD299, Ly-108, BLAM

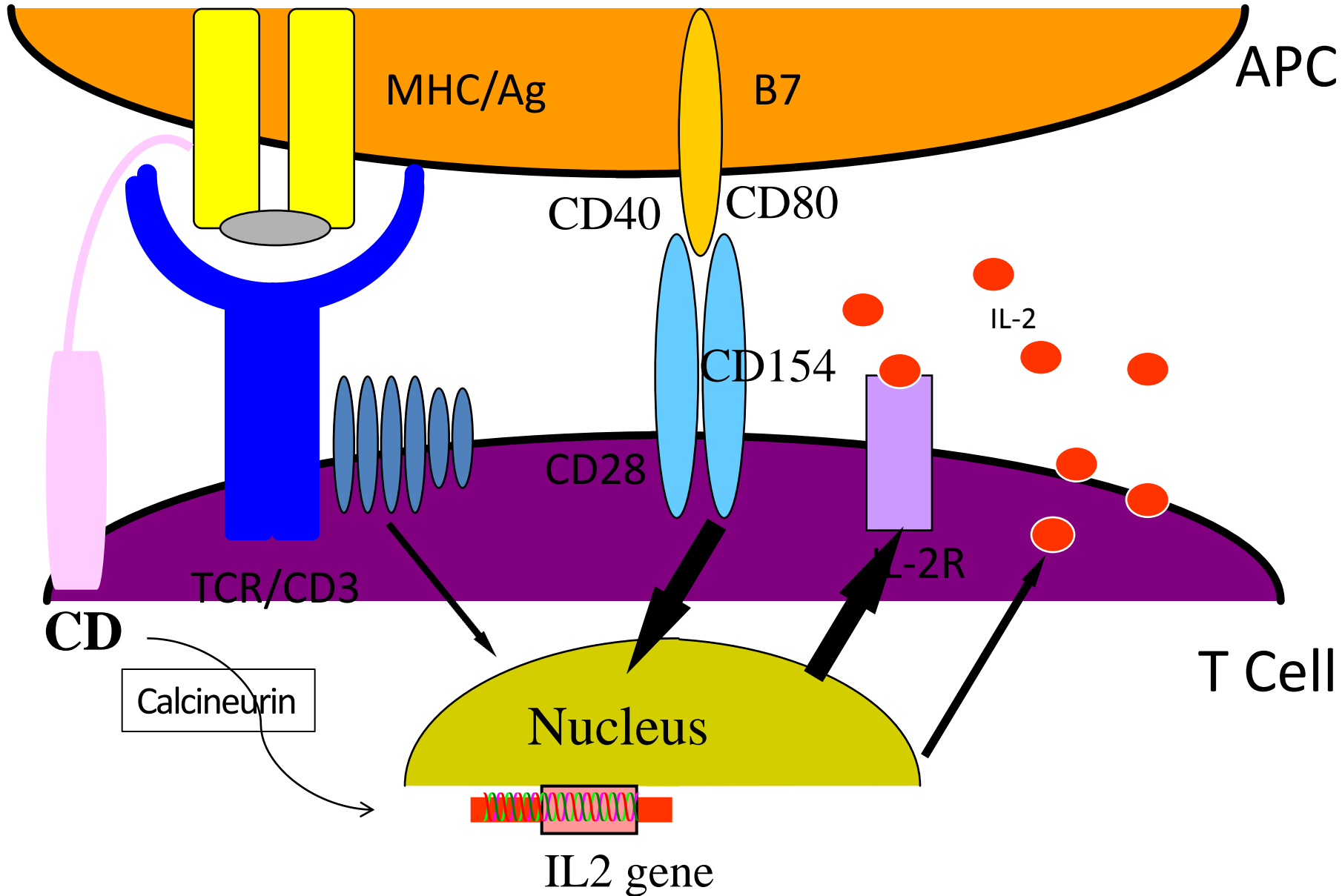
İntegrins: CD44, CD43, and heat-stable antigen (HSA).

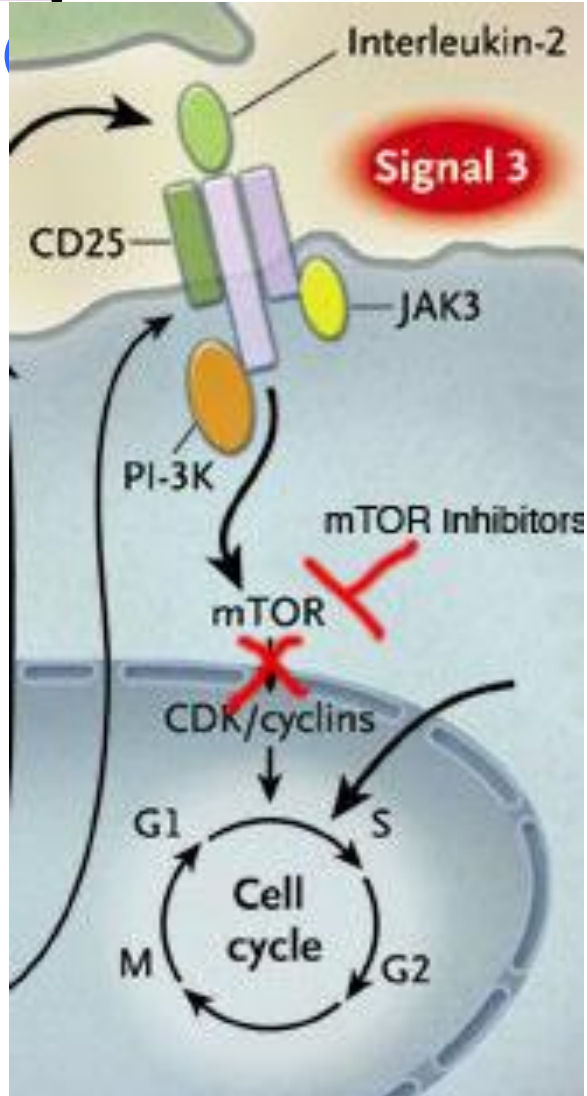
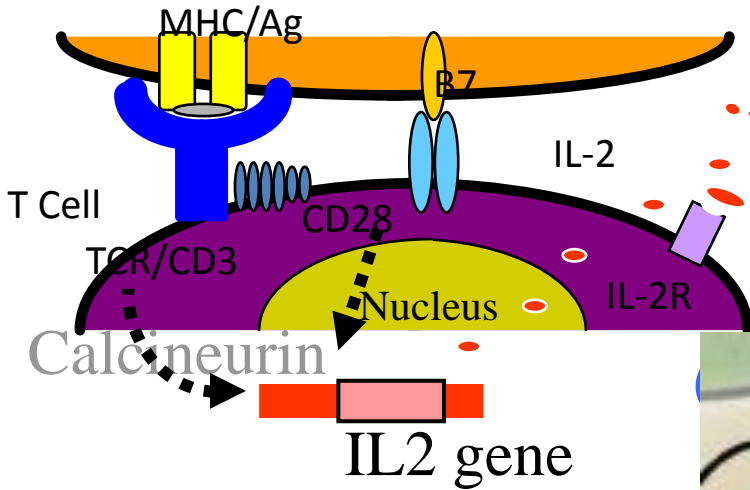


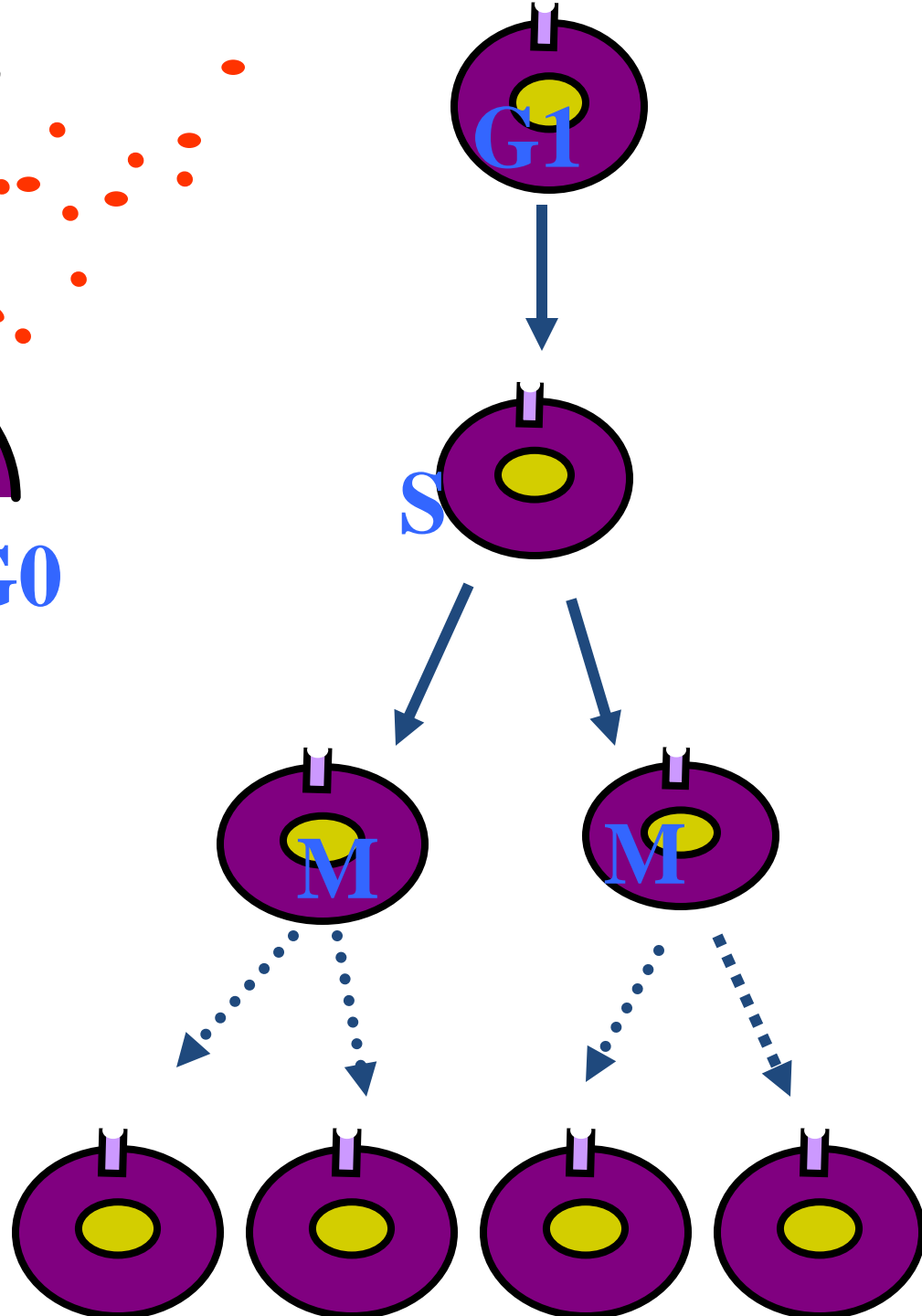
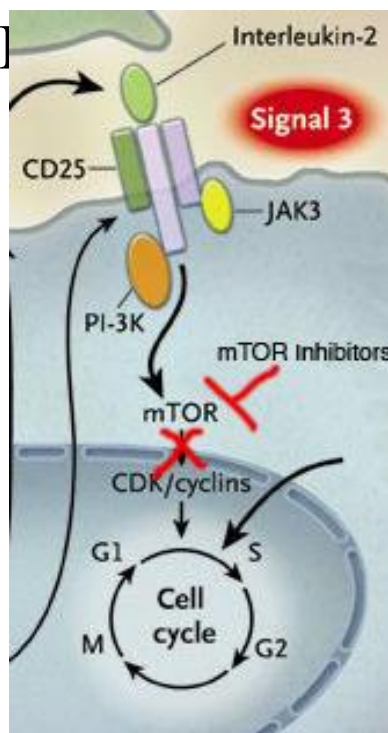
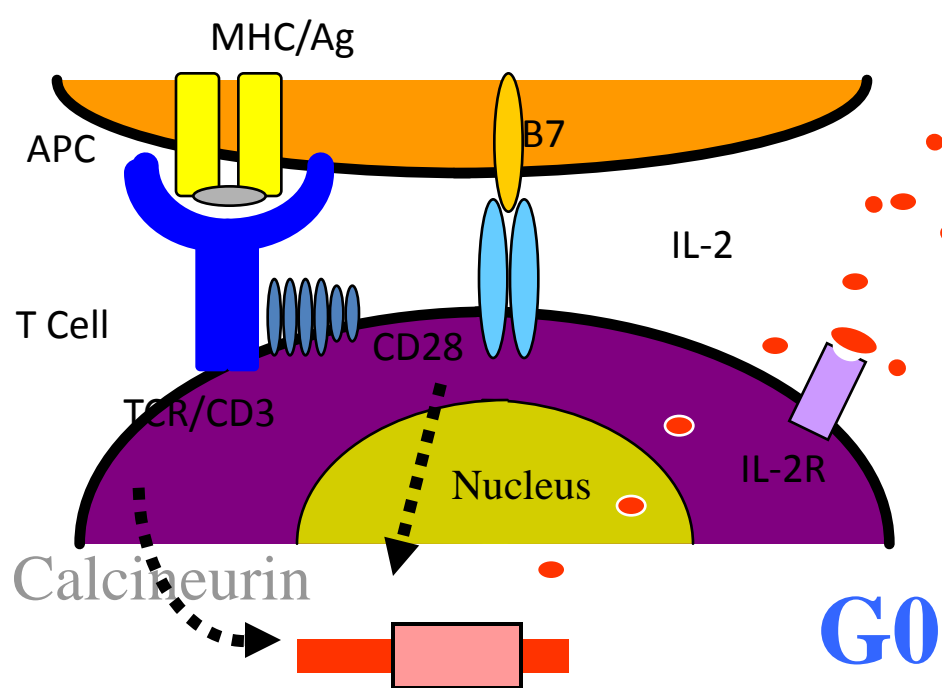
T-hücre Aktivasyonu



T-hücre Aktivasyonu







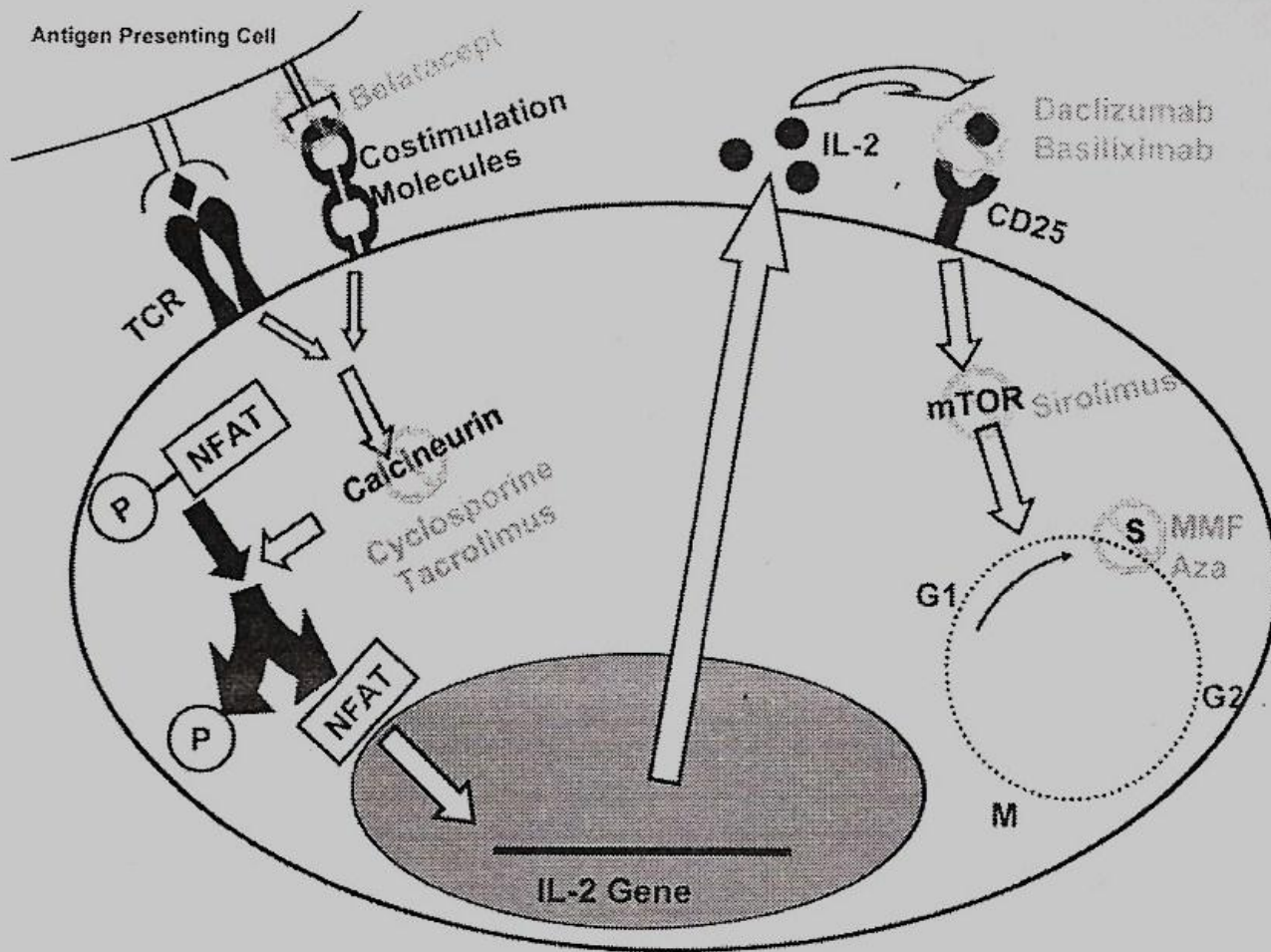


Fig. 5. Molecular sites of action of current immunosuppressive agents. Cyclosporine and tacrolimus bind to an immunophilin and this complex prevents the generation of nuclear factor of activated thymocytes (NFAT) by inhibiting the activity of calcineurin. Sirolimus bind to an immunophilin and then combines with mTOR. This complex inhibits cell cycle progression by blocking S6 kinase activity. MMF and azathioprine (AZA) inhibit lymphocyte proliferation by restricting the supply of guanosine available for DNA synthesis. Daclizumab and basiliximab block interaction between IL-2 and CD25. Belatacept blocks the interaction between CD28 on the T cell and CD80/CD86 on the antigen-presenting cell.

Rejection

- Donör dendritic hücreler potansiyel olarak en immunogenic/antigenic donör passenger lökositlerdir. Ancak onlar total passenger lökosit havuzunun sadece küçük bir kısmını oluşturur
- Karaciğer kökenli dendritic hücrelerin çoğu nisbeten immatur ve non-antigenic'tir. Lokal injury (preservation injury, necrosis gibi) ile cytokine'ler ortaya çıkınca maturasyon ve differensiasyon söz konusu olur
- Dendritic hücre maturasyonu antijeniteyi artırır

Rejeksiyonda hedef dokular ve antijenler

- **En önemli antijenik hedefler MHC tarafından kodlanmış dokular ABO kan gurubu antijenleridir:**
 - portal microvasculature
 - portal ve central ven ve hepatic arter endothelium
 - bile ducts

Acute rejection

- **Acute rejection oldukça sık görülür ve ilk birkaç ay içinde şiddetlidir. Donör lökositlerinin recipient lenfoid dokularına massif migrasyonu ile presipite edilen central immün reaksiyonla aynı zamana denk gelir**
- **Allogrefti hasardan korumak için immünsüpressiflerin yüksek dozları gereklidir. Bu durum transplantasyon sonrası ilk 6-8 haftada opportunistic infeksiyonları davet eder**

Acute rejection

- İmmünsüpresyonu azaltmak rejeksiyon veya orijinal hastalığın nüksü gibi (primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis gibi immune-dysregulated syndromes) problemlerden sorumlu immünolojik mekanizmaların ortaya çıkmasına sebebiyet verir

Rejection

- Tüm hastalar potansiyel olarak rejection riski taşıdığı halde belli bir hasta gurubunda rejection'un insidansı ve şiddeti fazladır
 - Genç hastalar
 - Hastalığı daha az şiddetli olanlar (Child's type A, renal failure yokluğu, kas kitesi atrofiye gitmemişler)
 - Siyah ve bayan recipient'ler
 - İmmün disregülasyon hastalıkları (PBC, PSC, autoimmune hepatitis)

Antibody-mediated rejection

- **Karaciğer allograft'ler preformed lymphocytotoxic antibodies nedeniyle diğer solid-organ allograft'lerine nazaran antibody-mediated rejection'a daha az duyarlıdır Bu nedenle cross-match sonuçları donör organlarının seçimini etkilemez**

Antibody-mediated rejection, pathophysiology

- **Isoagglutininler (IgG sınıfında ve 1:32'nin üzerinde titrelerde), lymphocytotoxic antikorlardan daha fazla zarara sebebiyet verebilirler.**
- **Positive cross-match sonuçlara recipientlerin % 8-12'sinde rastlanır ve bunların % 30'u nisbeten yüksek titrelerde dir**
- **Yılda 100 LTx'den daha az volümlü merkezlerde yılda 1-2 olguda vuku bulursa dysfunction veya failure'ın sebebi olarak görmemezlikten gelinebilir**

Antibody-mediated rejection

- **ABO mismatch karaciğer nakillerinden genellikle kaçınılır. Eğer recipient belli bir protokolda hazırlanmamışsa antibody-mediated rejection insidansı % 60 kadardır**
- **Bazı gruplar, fulminant hepatic failure ve pediatric recipientlerde ABO-incompatible LTx kabul edilebilir sonuçlarla yapmaktadır (acil koşullar ve donör havuzunun kısıtlı olduğu durumlar)**

Antibody-mediated rejection

- **Hepatic angiogram**
 - Segmental narrowing –sausage link
 - Diffuse luminal narrowing
 - Poor peripheral circulation
- **Biopsy specimen**
 - Changes similar to those described for “preservation injury or biliary obstruction
 - Following onset of acute cellular rejection
 - Ischemic biliary necrosis (biliary sludge, obstructive cholangiopathy, small bile duct lose)

Antibody-mediated rejection, differential diagnosis

- **Hemorrhagic liver necrosis**
 - Severe hypotension
 - Sepsis
 - Vascular thrombosis
- **Preservation injury**

Rejection after transplantation

- **Akut sellüler rejeksiyonun histopatolojik özellikleri (*Snover's triad*)**
 - portal-based hepatitis
 - nonsuppurative destructive cholangitis
 - endotheliitis
- **Kronik rejeksiyonun histopatolojik özellikleri**
 - interlobular ve septal bile duct sayısında azalmaya yol açan progressive bile duct destruction (ductopenia)
 - obliterative endarteritis
- **Akut sellüler rejeksiyon geliştiren karaciğer allogreftlerinin yaklaşık % 10'u şiddetli ductopenic (kronik) rejection geliştirecektir**

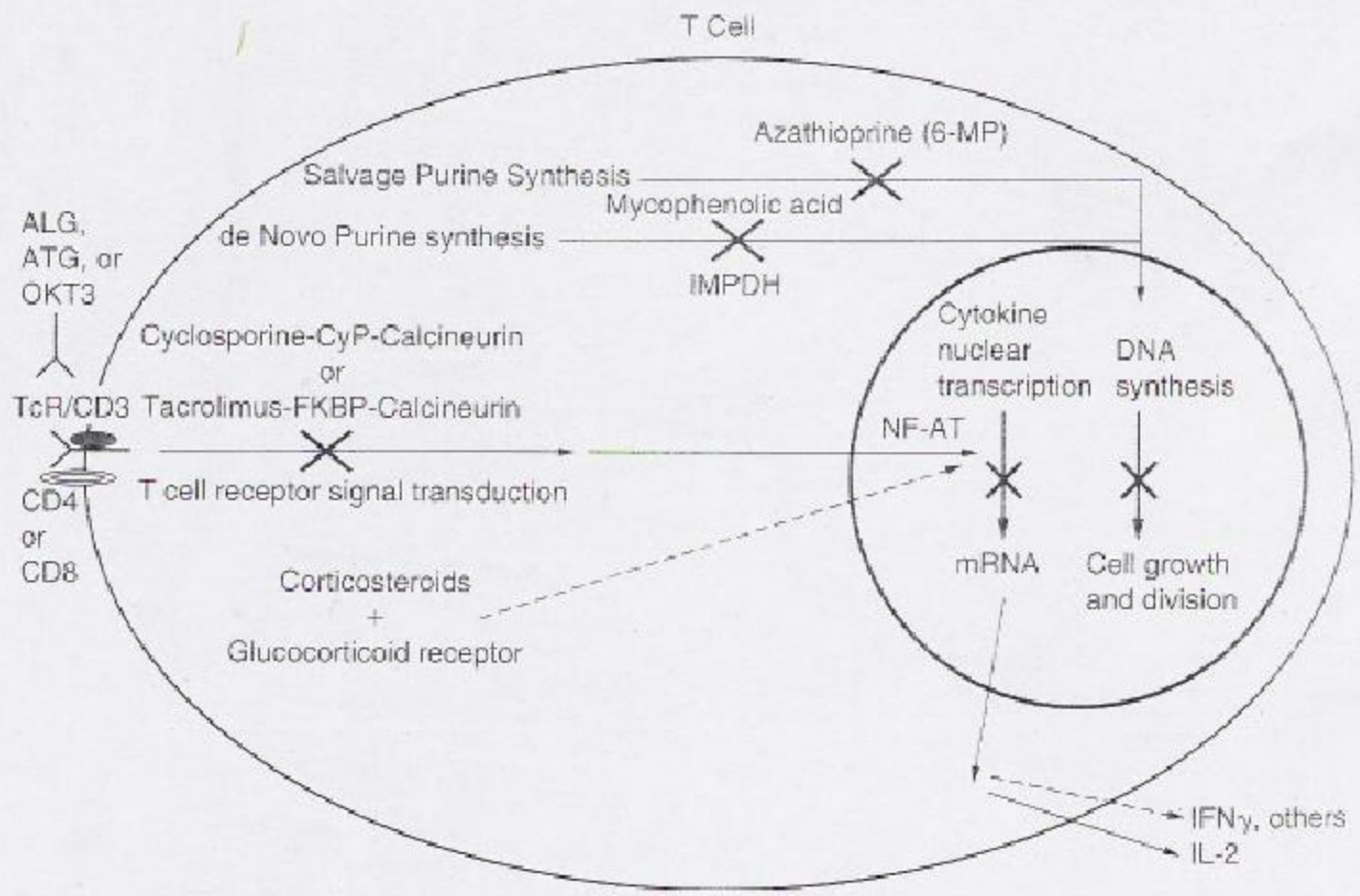


FIGURE 75-1
Mechanism of immunosuppressive agents.

HLA matching karaciğer naklinde faydalı mı?

- “HLA-A lokusu sıfır mismatch donör” den alınan bir graft erken akut rejeksiyonun azalmış insidansı ile beraberdir
- DR matching kronik rejeksiyonu hızlandırır (CMV aracılığı ile)
- Operasyonda daha fazla kan transfüzyonu, postoperatif akut rejeksiyon insidansını azaltır
- Lenfosit cross-match negatifliği transplantasyon için öngereksinimdir