

XIII. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatit Eliminasyonu Sürecinde Özel Hasta Grupları

29 EYLÜL - 1 EKİM 2023
Kayseri Şehir Hastanesi

 **VHÇG** KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



HCV'ye Bağlı Karaciğer Nakli ve Takip

Dr.Öğr.Üy. Gülten Can Sezgin
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Vaka

N.T, 60 yaş, kadın, İstanbul

şikayeti:

- 3-4 aydır ara ara sağ üst kadran ağrısı
 - Sırt ağrısı
 - Halsizlik, yorgunluk
 - Aralıklı bulantı (+) ile başvurdu.
-
- Kolelitiazis? Koledokolitiazis? Ön tanıları verilerek ileri tetkik ve tedavi amacı ile gastroenteroloji servise yatırıldı.

Özgeçmiş

- Bilinen herhangi bir alt hastalığı yok
- Operasyon öyküsü yok
- Kolelitiazis
- Yeni tanı HCV pozitifliği (3 ay önce)
- İlaç öyküsü yok

FM

- A: 36.5°C, N: 88/dk, TA: 135/80 mmHg, SS:18/dk
- GKS: 15/15
- Skleralar hafif ikterik
- LAP yok
- AC de dinlemekle SS doğal
- KVS doğal
- Batın doğal HSM, hafif sağ subkostal hassasiyet pozitif

Labaratuvar parametreleri

	Yatış	7. gün	30. gün
WBC (4,8-10,7 10 ³ /μL)	2,15	2,9	2.29
Hb (14-18 g/dL)	11,7	11,9	12.1
Nötrofil (2,2-4,8 10 ³ /μL)	1.2	1,06	1,84
PLT (10 ³ /μL)	37000	34000	57000
PT (10-14)	17.7	17.9	17.2
INR (0,8-1,2)	1.52	1,53	1.51
Total bilirubin (0-1,4 mg/dL)	2.91	2.3	2.65
Direct bilirubin (0-0,3 mg/dL)	1.91	1.7	1.8
AST (0-40 U/L)	76	80	60
ALT (0-41 U/L)	40	42	33
ALP (40 -130 U/L)	107	96	103
GGT (10-71 U/L)	49	38	47
Amilaz (28-100 U/L)	71	86	78
Lipaz (13-60 U/L)	73	87	69
T.Protein (3,5-5,2 g/dL)	7.26	7.06	7.72
Albumin (3,5-5,2 g/dL)	2.75	3.0	3.14
Kreatinin (0.50-0.90 mg/dL)	0.5	0.59	0.68
Na (136-145 mmol/L)	138	139	136
CRP (0-5 mg/L)	11.35	8	10
Prokalsitonin (0-0,5 ng/mL)	0.15	-	0.09

Labaratuvar parametreleri

- HbsAg (-)
- HbeAg (-)
- AntiHbc (-)
- AntiHbe (-)
- AntiHbs (-)
- Anti HAV Ig M(-)
- Anti HAV Ig G(+)
- **Anti HCV (+)**
- Anti HEV (-)

HCV RNA (-)

Laboratuvar parametreleri

Tümör markerları

- AFP: 10,8 (0-5,8)
- CEA: 5,91 (0-6,5)
- CA 19 9: 57 (0-27)
- CA 125: 29,4 (0-20)

Kan grubu: A Rh (-)

Özetlersek:

1. Pansitopeni
2. AST/ALT
3. T pro/alb
4. PT/INR
5. Anti HCV (+), HCV RNA (-)
6. Tümör göstergeleri hafif yüksek

Olası Tanılar ???

- KCFT yüksekliği... Kolelitiazis-Koledokolitiazise bağlı??
- KCFT yüksekliği ..Kronik Hepatit C enfeksiyonuna sekonder???
- KCFT yüksekliği + PansitopeniSiroz? Diğer? ???
HCV ?
STEATOHEPATİT?
- Malignite ???

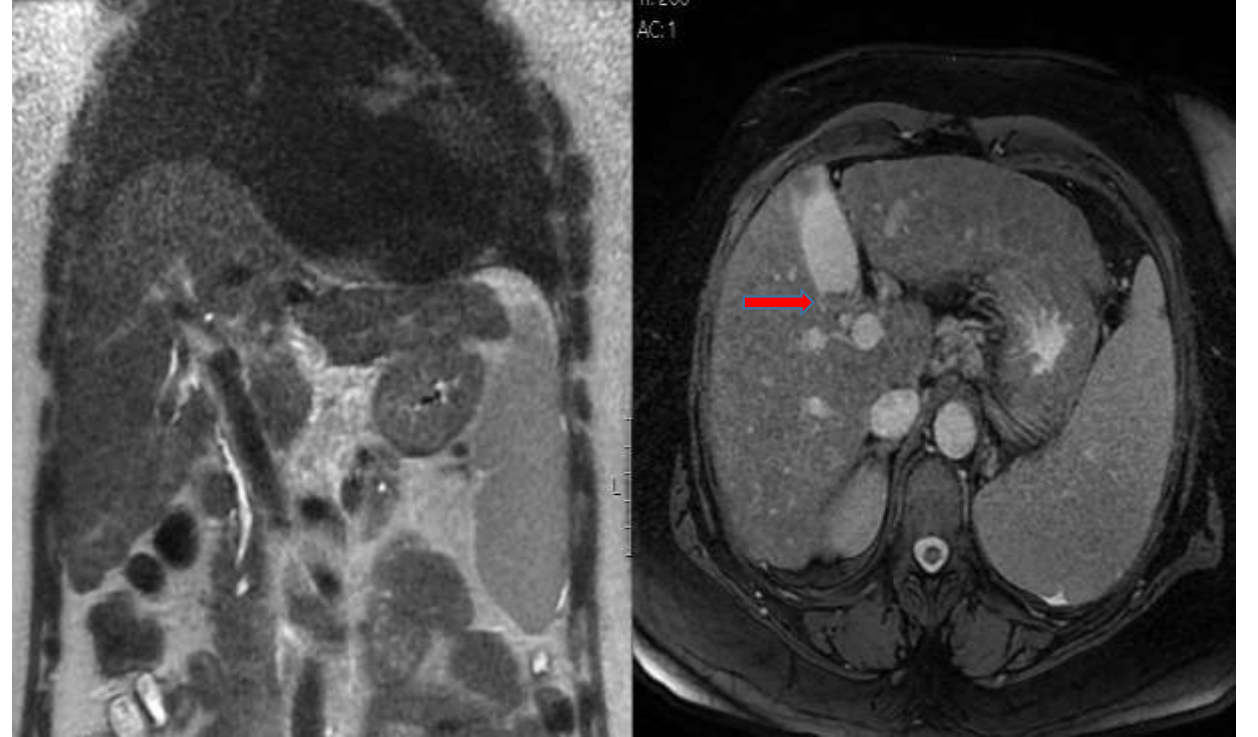


Batın USG:

- Karaciğer parankimi heterojen, ince granüler, minimal düzensiz, sol lob hipertroftiktir (Karaciğer S).
- Karaciğer segment 2'de 16x12 mm.lik hipoekoik nodüler lezyon izlendi.
- Dalak 17cm idi.
- Safra kesesi hidropik, taş izlenmedi.
- Koledok safra yolları normal, batın içi mayi saptanmadı.

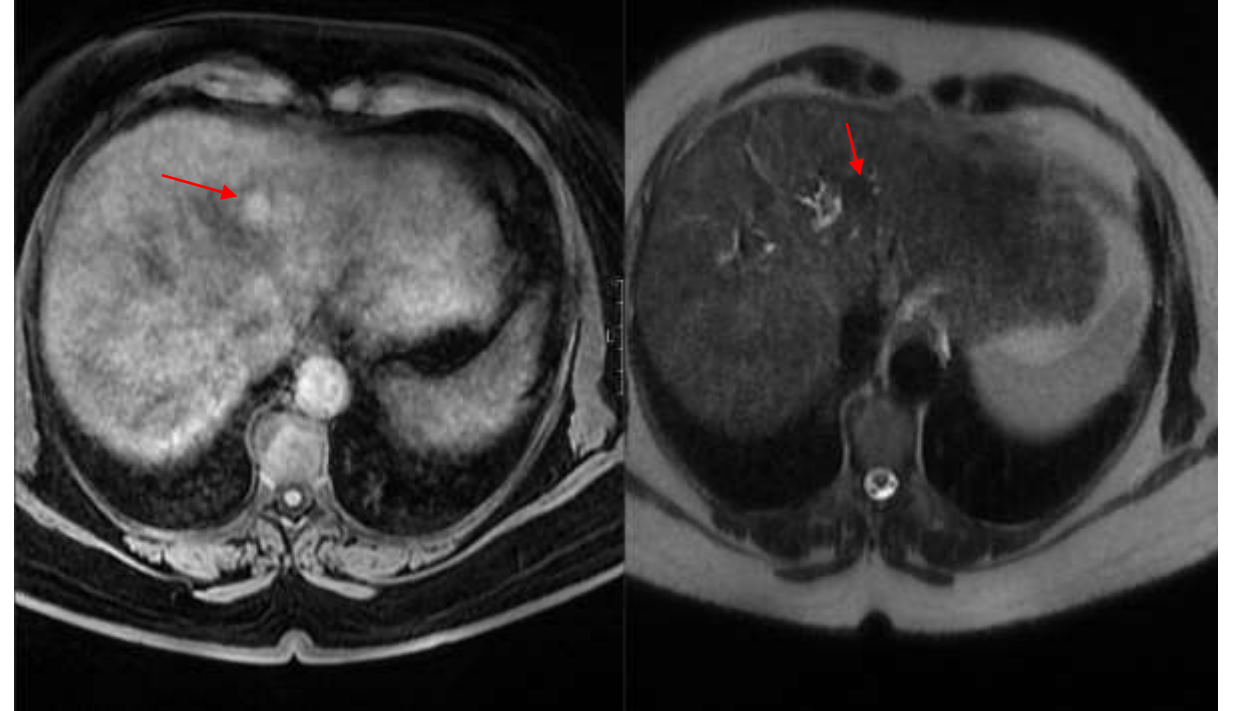
MRCP:

- Safra kesesinde ve kese boynunda çok sayıda milimetrik taş ile uyumlu görünüm izlendi.
- Koledok ve safra yolları normaldi.



Dinamik Karaciğer MR:

- Karaciğer parankiminde çok sayıda rejenerasyon nodüllerine ait görünümler izlendi.
- Segment 2 düzeyinde 14x10mm.lik displastik nodülle uyumlu lezyon izlenmiştir.

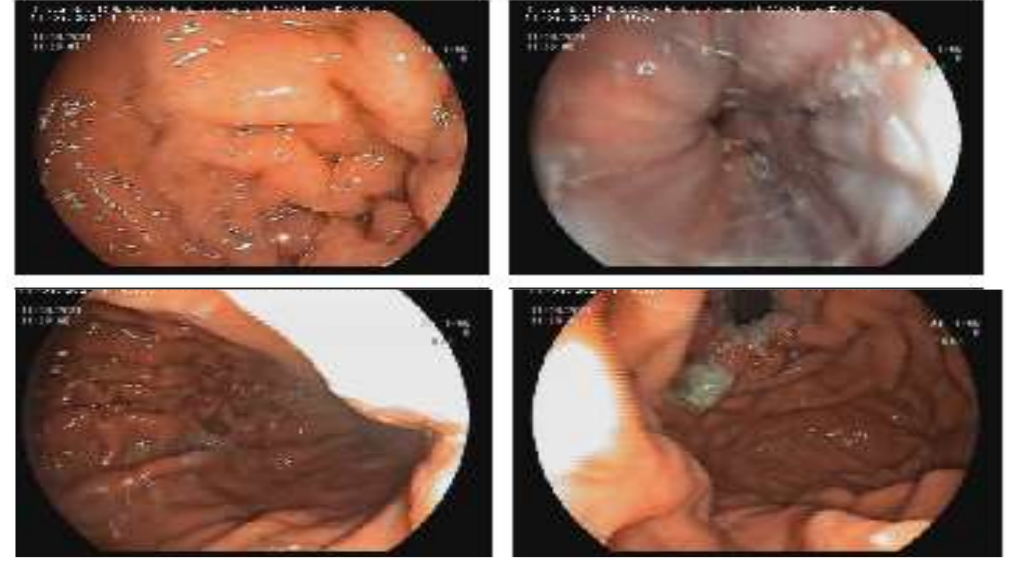


Klinik seyir

- Kolelitiiazis- Akut kolesistit nedeni ile antibiyotik tedavisi verildi
- Pansitopeni etyolojisine yönelik kemik iliği biyopsisi yapıldı
Normosellüler kemik iliği biyopsisi

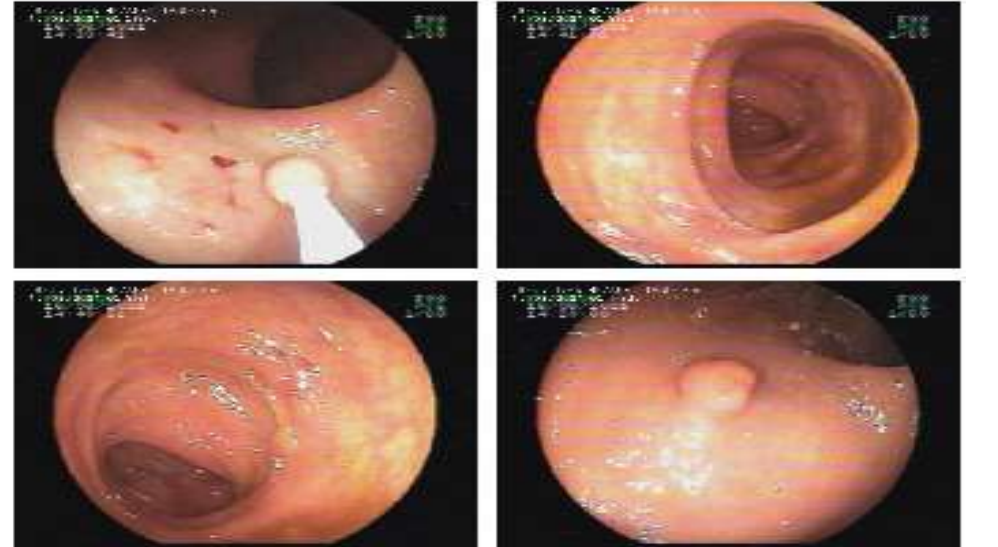
Üst GIS Endoskopi

- Grade I-II/III özofagus varisler
- Portal hipertansif gastropati



Kolonoskopi

- Rektumda polip-Polipektomi
- Patoloji sonucu: Hiperplastik polip



Karaciğer biyopsi

KLİNİK BİLGİ:

60 YAŞINDA BİLİNE HCV,DM EK HASTALIKLARI BULUNAN KADIN HASTA SİROZ NEDENİYLE TARAFIMIZDA TAKİPLİYDİ.HASTANIN BAKILAN CT'DE KARACİĞER DİSPLATİK NODÜL GÖRÜLMESİ ÜZERİNE BİYOPSİ ALINDI.TARAFINIZCA ÇALIŞILMASI RİCA OLUNUR,SAYGILARIMLA.

MAKROSKOPİ:

Kayıtsız tüpte gönderilen 1,2x0,1x0,1 cm ölçülerinde doku parçasının tamamı 1 kasette takibe alındı.
EY/SD

HİSTOKİMYA/İMMÜNHİSTOKİMYA/İMMÜN FLORESAN/MOLEKÜLER:

Glipikan3 negatif, Glutamin sentetaz negatif, Retikülin ve retiküler çatı korunmuş, Masson trikrom ile bağ doku alanlarında pozitif, Betakatenin negatif

TANI (ICD-O kodları)

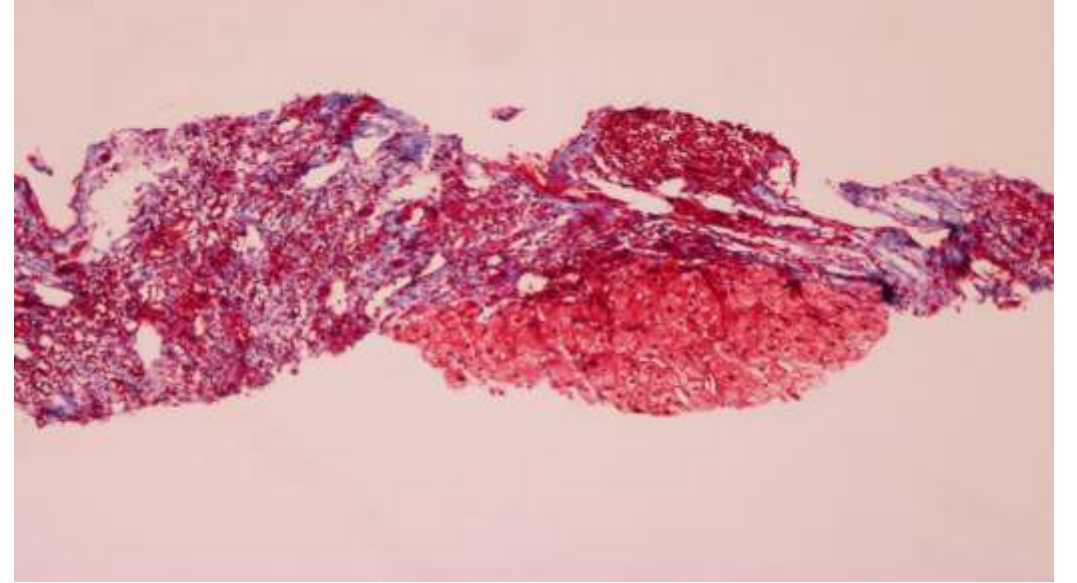
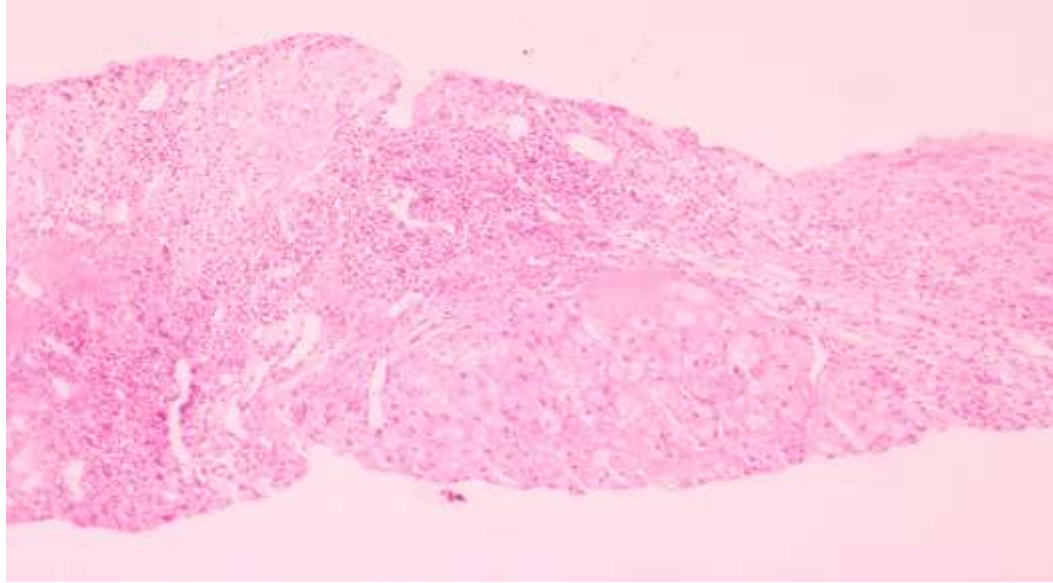
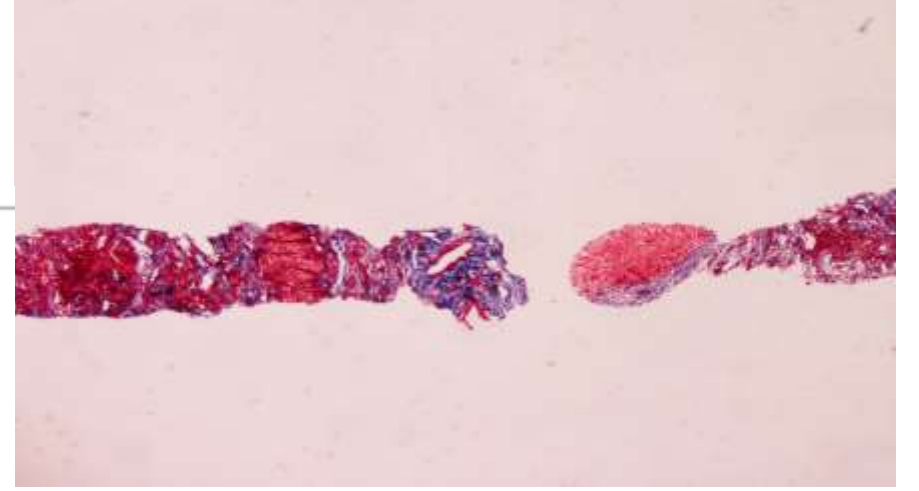
SİROZ, KARACİĞER, İĞNE BİYOPSİSİ

YORUM:

KARACİĞER DOKUSUNDA KALIN BAĞ DOKU BANTLARLA NODÜL FORMASYONU VE ORTA ŞİDDETE İNFLMATUAR DEĞİŞİKLİKLER GÖRÜLDÜ. KÜÇÜK BİR ODAKTA REJENERATİF/ DİSPLASTİK NODÜL AYRIMI YAPILAMAYAN BİR ODAK GÖRÜLDÜ. OLGUNUN RADYOLOJİSİ VE KLİNİĞİ İLE BİRLİKTE KORELASYONU ÖNERİLİR.

YORUM:

KARACİĞER DOKUSUNDA KALIN BAĞ DOKU BANTLARLA NODÜL FORMASYONU VE ORTA ŞİDDETE İNFLAMATUAR DEĞİŞİKLİKLER GÖRÜLDÜ. KÜÇÜK BİR ODAKTA REJENERATİF/ DİSPLASTİK NODÜL AYRIMI YAPILAMAYAN BİR ODAK GÖRÜLDÜ. OLGUNUN RADYOLOJİSİ VE KLİNİĞİ İLE BİRLİKTE KORELASYONU ÖNERİLİR.



Klinik seyir

- Kronik HCV enfeksiyonuna sekonder kompanse karaciğer sirozu tanısı verildi.
- CHILD skoru 7, MELD skoru 15 idi.
- Hasta 3 ay sonra kontrol önerilerek taburcu edildi.
- Takipte dekompanse siroz nedeni ile İstanbul'da karaciğer nakli yapıldı.

Karaciğer nakli

- Karaciğer nakli siroz ve akut karaciğer yetmezliğinin tedavisinde yaygın olarak kabul gören hayat kurtarıcı bir ameliyattır
- Tüm dünyada bağış yapılan organlar ile gereksinim duyulan organlar arasında ciddi bir orantısızlık vardır
- Son dönem karaciğer hastaları için çoğunlukla hayat kurtarıcı organ zamanında elde edilememektedir
- Bu nedenle sınırlı olan kaynağı iyi kullanmak için kriterleri iyi belirlemek gerekmektedir

Karaciğer nakli

- Son dönem karaciğer hastalarının sadece kesin tedavisi transplantasyondur
- Kc nakli ile
 - 1 yıllık yaşam %87-93
 - 3 yıllık yaşam >%75

Tarihçe

- 1952 yılında Vittorio Staudacher hayvan (köpek) modelinde dünyanın ilk karaciğer naklini gerçekleştirdi (Milano)
- İnsanlarda ilk başarılı solid organ nakli 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında böbrek nakli ile gerçekleştirildi.
- Thomas Starzl Colorado Üniversitesinde 1963'te ilk insan karaciğer naklini gerçekleştirdi (hasta kanama nedeni ile kaybedildi).
- **1967'de Thomas Starzl ilk başarılı karaciğer naklini gerçekleştirdi.**
- Fransa'dan Henri Bismuth tarafından yapılan teknikle, yetişkin bir karaciğerin sol lobu bir çocuğa implante edildi.
- Rudolf Pichlmayr, Almanya'da 1988 yılında tek bir allogreft karaciğeri iki ayrı alıcıya nakil ederek split karaciğer naklini geliştirdi.
- Russel Strong, Avustralya'da, 1990 yılında ilk canlıdan karaciğer nakline öncülük etti.

Karaciğer nakli endikasyonları

Hepatosellüler hastalıklar

- Akut karaciğer hastalıkları
- Fulminan karaciğer yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Viral kronik hepatitler (dekompanze)
- Alkolik siroz
- Budd-Chiari sendromu
- Polikistik karaciğer hastalığı
- Kriptojenik karaciğer hastalıkları
- Diğer kalıtsal metabolik hastalıklar
- α 1 antitripsin eksikliği
- Glikojen depo hastalığı
- Wilson hastalığı
- Herediter Hemakromatoz
- Otoimmün hepatit
- Konjenital hepatik fibrozis
- Biliyer atrezi
- Travma

Kolestatik karaciğer hastalıkları

- Biliyer siroz (Primer, sekonder)
- Primer sklerozan kolanjit

Maligniteler

- Hepatosellüler karsinom
- Nöroendokrin tümör
- Kolanjiyosellüler karsinom???

Diğer

- Tekrarlayan ve refrakter asit
- Hepatorenal Sendrom
- Tekrarlayan özafagus varis
- kanaması
- -Hepatopulmoner Sendrom
- -Portopulmoner HT
- -Refrakter hidrotoraks

Kontrendikasyonlar

- Düzeltilemeyen ve ameliyat için engelleyici bir risk oluşturan kardiyopulmoner hastalık
- Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS)
- Karaciğer dışındaki malignite
- Metastatik yayılım gösteren hepatoselüler karsinom
- Hemanjiosarkom
- Karaciğer naklini engelleyen anatomik anormallikler
- Kontrolsüz sepsis
- Sürekli kafa içi basıncının >50 mmHg veya serebral perfüzyon basıncının <40 mmHg olduğu akut karaciğer yetmezliği
- Sürekli tıbbi bakıma uyumsuzluk
- Yeterli sosyal desteğin olmaması

Kimler donör olabilir?

- Kardiyorespiratuvar arrest sonrası organları alınan donörler
- Beyin ölümü gelişmiş donörler
- Canlı donörler
- Xenotransplantasyon

Marjinal donörler

- Donörü yaşı >70
- HCV pozitif donörlerden alınan karaciğerler
- Soğuk iskemi süresi >12 saat
- Non heart beating
- %30'dan fazla steatoz
- ABO uyumsuzluğu
- Split karaciğer

Karaciğer naklinde canlı donörler

- Canlı vericili böbrek naklinin aksine canlı vericili karaciğer nakli son derece riskli ve komplikedir.
- Donörü korumak, istenmeyen morbidite ve mortaliteden kaçınmak için önerilen protokoller çerçevesinde ciddi bir değerlendirme yapmak zorunlu bir durumdur.
- Fransa'da Henri Bismuth yetişkin bir karaciğerin sol lobunu bir çocuğa nakletti.
- Russel Strong, Avustralya'da 1990 yılında ilk canlıdan nakle öncülük etti.

Bismuth et al. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984, 95, 367–370

Strong et al. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N. Engl. J. Med.* 1990

- Asya'da yeterli kadavra olmadığı için canlıdan nakil önemini sürdürmekte
- Canlı verici Asya'da, tüm karaciğer nakillerinin %80'inden fazlasını oluşturmakta
- Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da %5'ten az
- Doğu ülkeleri arasında aday seçiminde önemli farklılıklar var
- Batı ülkelerinde yüksek aciliyete sahip hastalar ve HCC hastalarında tercih edilmekte

- Donör karaciğer hacminin $< \% 70$ 'inin çıkarılması genellikle kabul edilebilir.
- Greft ağırlığının alıcı ağırlığına oranının (GW:RW) $> 0,8$ olması, alıcı için güvenli ve yeterli karaciğer fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.

- Donör mortalitesi %0,2 , morbidite %20-40
- Büyük açık Mercedes insizyonu
- Ters L insizyon
- Üst orta hat küçük insizyon
- Hem laparoskopik donör hepatektomisi hem de robotik nakil kullanılmakla birlikte işlem süresinin uzaması ve iskemi riski nedeni ile seçilmiş vakalarda önerilir

Lee et al. Laparoscopic donor and recipient hepatectomy followed by robot-assisted liver graft implantation in living donor liver transplantation. Am. J. Transplant. 2022

Canlı karaciğer verici kontrendikasyonları

- Yaş <18 - >60
- Bilgilendirilmiş onam verilememesi (örn. karar verme kapasitesinin olmaması)
- Vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 30 ila 35 kg/m²
- Aktif semptomatik enfeksiyon
- HIV enfeksiyonu
- HCV RNA pozitifliği, HBsAg pozitifliği
- Pıhtılaşma bozukluğu öyküsü
- Aktif psikiyatrik durumlar
- Donöre kalan karaciğer hacminin yüzde 30'dan az
- Daha önce karaciğer bağıışı
- Bağıışçının zorlaması konusunda şüphe
- Bağıışçı ve alıcı arasında yasa dışı mali alışveriş yapıldığına dair şüphe
- Aktif malignite veya tam olarak tedavi edilmemiş malignite

Hepatit C Virusu

- HCV ilk kez 1989'da tanımlandı.
- Terapötik gelişmelere rağmen, 2015 yılında HCV tanısı alan kişilerin yalnızca %7,4'ü antiviral tedaviye başlamıştı.
- HCV, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm kronik karaciğer hastalıklarının yüzde 40'ının nedenidir.
- HCV ile ilişkili siroz, yetişkinler arasında karaciğer naklinin en yaygın endikasyonlarından biridir.
- Doğrudan etkili antiviral (DAA) tedaviyle bu oranın azalacağı ön görülmektedir.

- HCV enfeksiyonu hafif parankim değişikliklerinden HCC ye kadar değişir.
- WHO e göre Dünyada HCV ile enfekte yaklaşık 58 milyon kişi olduğu tahmin edilir.
- Yaklaşık 1.5 milyon/yıl yeni enfeksiyon bildirilmektedir.
- WHO göre 2019 yılında yaklaşık 399 000 kişinin HCV ye bağlı siroz ve HCC nedeniyle kaybedildiğini bildirmiştir.

Farklı coğrafi bölgelerde farklı prevalans bildirilmiştir.

Batı Avrupa'da %0.4-%3

Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da kesin rakamlar (?)daha yüksek prevalansa sahip

Mısır dünyada en yüksek prevalansa sahip ülke % 9,

Countries most affected by hepatitis C



Source: Centers for Disease Control and Prevention. [CDC Yellow Book 2020](#): Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2019.

TÜRKİYE' de

2009 – 2010 yılları arasında 5553 gönüllünün katıldığı TKAD çalışmasında



A Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey



Nurdan Tözün¹, Osman C. Özdoğan², Yılmaz Çakaloğlu³, Ramazan İdilman⁴, Zeki Karasu⁵, Ulus S. Akarca⁵, Sabahattin Kaymakoğlu⁶, Önder Ergönül⁷

On behalf of The Turkish Association for The Study of The Liver

¹Acibadem University School of Medicine, Istanbul, Turkey; ²Gastroenterology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey; ³Gastroenterology, Memorial Hospital, Istanbul, Turkey; ⁴Gastroenterology, Ankara University Medical Faculty, Ankara, Turkey; ⁵Gastroenterology, Ege University Medical Faculty, Izmir, Turkey; ⁶Gastroenterology, Istanbul University Medical Faculty, Istanbul, Turkey; ⁷Infectious Disease, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

RESULTS

Table 1. Seroprevalence rates of HBsAg, Anti-HBs, Anti-HAV Total, Anti-HBc Total, Anti-HCV according to gender

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HAV Total	Anti-HBc Total	Anti-HCV
Female	3.2%	32.3%	92.8%	29.1%	1.2%
Male	4.8%	31.7%	93.6%	32.1%	0.7%
Overall	4.0%	32.0%	93.2%	30.6%	1.0%

While Anti-HCV (2.4%) (Figure 4) and isolated Anti-HBc (16.5%) were more prevalent in subjects >70 years, HBsAg (5.3%) and

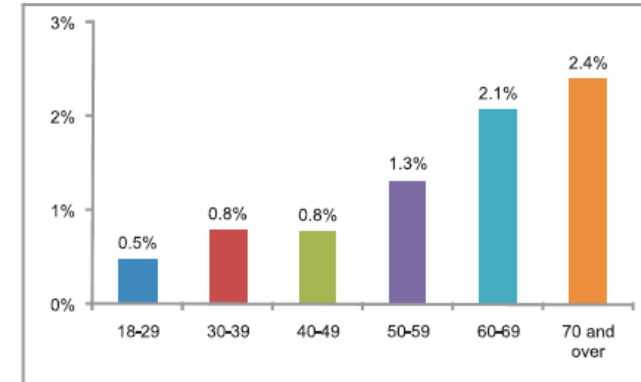


Figure 4. Seropositivity rate of Anti-HCV according to age groups

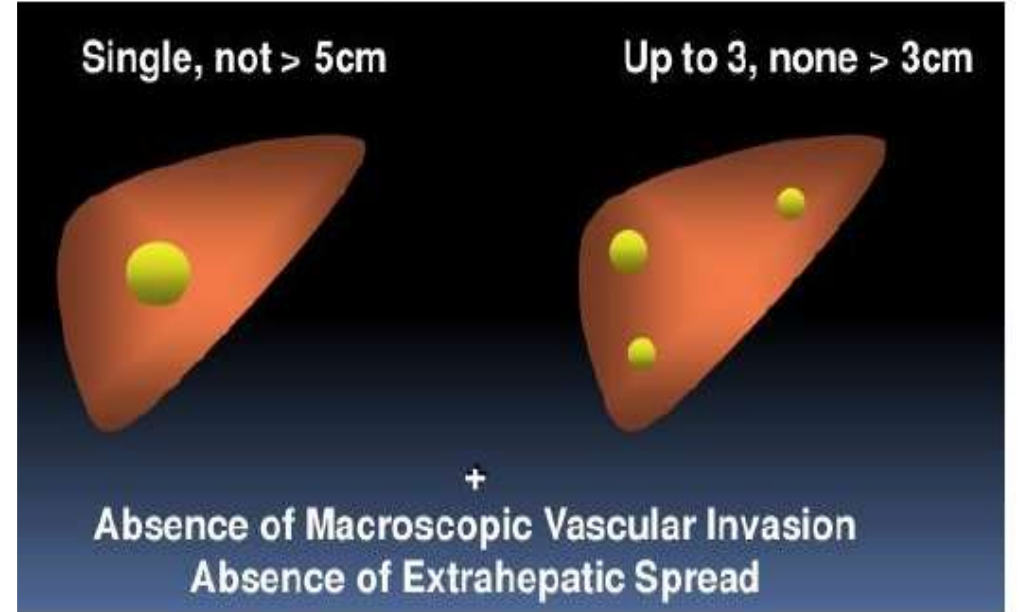
- Kronik HCV enfeksiyonu, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC) için önemli bir risk faktörüdür.
- HCV'li hastaların %20-30'unda karaciğer sirozu
- Sirozlu hastaların %1-4'ünde HCC
- HCV ile ilişkili siroz ve HCC, ABD'de ortotopik karaciğer naklinin en önemli nedenidir.

Milan kriterleri 1996:

- HCC için kadavradan nakilde dönüm noktası
- Tek tümör çapı 5 cm'den az
- Her biri 3 cm'yi geçmeyen üçten az tümör odağı
- Anjiyoinvazyon yok
- Ekstrahepatik tutulum yok

• Tüm dünyada ve Türkiye'de, HCC için kadavradan nakilde hasta seçim kriteri olarak kabul edildi

10 ülkeden yayınlanmış >25 transplant kriteri var!!



Vakamızın nakil süreci nasıl?

Vaka Mayıs 2022 tarihinde

- CHILD skoru 12
- MELD skoru:22
- MELD Na:23
- Yaygın asit (+)
- Hastaya dekompanse siroz ve karaciğer yetmezliği nedeni ile nakil kararı verildi.

- Sirozlu hastalar Model for End-stage Liver Disease (MELD) skoru ≥ 15 olduğunda karaciğer nakli için aday olurlar.
- Portal hipertansiyonu olan ancak MELD skoru düşük olan Child B sirozlu hastalar karaciğer nakli için aday olabilirler.
- Transplantasyon için değerlendirme MELD skoru >10 olduğunda başlatılır.

CHILD skoru

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points) Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease) Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease) Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

MELD skoru

- MELD skoru, üç aylık sağkalım tahmini için kullanılır.
- Serum bilirubin, serum kreatinin ve INR değerlerini kullanılır
($MELD = 3.8 * \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 * \log_e(\text{INR}) + 9.6 * \log_e(\text{serum creatinine [mg/dL]}) + 6.4$)
- MELD skoru üç aylık mortalite riskinin artmasıyla ilişkilidir.
- MELD skoru <9 skoru %2, ≥ 40 , %71'lik mortalite riski vardır.
- MELD skoru ≥ 15 olduğunda karaciğer nakli için aday olurlar.

Serum Na değerinin önemi nedeniyle MELD-Na 2016 da kullanılmaya başlanmıştır.

- Serum sodyumu sirozun şiddetini yansıtır
- MELD skorundan bağımsız olarak bekleme listesi mortalitesini öngörür
- MELD-Na serum sodyumunun eklenmesi, hastaların yaklaşık % 12'si için nakil önceliğini yükseltir.

MELD 3.0 adı verilen skor MELD skorunun optimize edilmiş bir versiyonu

- Cinsiyet
- Serum albümini
- Güncellenmiş değişken model katsayıları
- Kreatinin üst sınırı (3,0 mg/dL)

Vakanın karaciğer nakil süreci nasıl?

- **Verici özellikleri**

56y, E

HbsAg (-)

Anti HCV (-)

Kan grubu A RH(+)

Verici karaciğer volümü ve yağlanma için tomografi ile değerlendirildi.

- **26.5.2022 tarihinde HCV'ye bağlı dekompanse siroz nedeni ile canlı vericiden karaciğer nakli yapıldı**

- Patoloji:???

Patoloji Raporu

Patoloji Raporu

Makroskopi: Tarafımızca numaralandırılmıştır. 1-Karaciger: Uzerinde safra kesesi bulunmayan 24x14x6,8 cm olcusunde total hepatektomi materyalidir. Karaciger seri kesitlerle incelendiginde segment 2-4 bileşkesinde lokalize olmuş 1,4x1,4x1 cm olcusunde düzgün sınırlı, yeşil renkli, yumusak yapıda tumoral kitle tespit edilmiştir. Çevre karacigerde en buyugu 1 cm capında çok sayıda sirotik nodul görülmüştür. İncelemelerin devamında segment 7-8 bileşkesinde, 0,6x0,4x0,4 (1D) cm olcusunde, segment 8:de 0,4x0,3x0,2 (1E) cm olcusunde, segment 6da 0,4x0,3x0,3 (1F) cm olcusunde, çevreden yumusak, kirli yeşil renkli, segment 5te 0,9x0,8x0,8 cm olcusunde kirli sarı renkte (1G) noduller dikkat çekmiştir. 2-Safra kesesi: Kapalı olarak gönderilmiş; 8x5x2,5 cm olcusunde kolesistektomi materyalidir. Safra kesesi açıldığında, duvar kalınlığı 0,3-0,5 cm ölçülmüş olup, mukozası safra ile boyalı yeşil renktedir. İcerisinde en buyugu 0,5 cm capında çok sayıda koyu yeşil renkte taş tespit edilmiştir.

Mikroskopi(Uygulanan özel Yöntemler):İmmunhistokimyasal veHistokimyasalinceleme(Pozitif kontrol ile, Dako-Omnis, tam otomatize cihazda çalışılmıştır):IC, 1F,1Gdeki Tumorlerde:

HSA(OCH1E5; Roche):PozitifArginaz(SP156; Roche):PozitifGlypican 3(1G12; Medaysis):NegatifCD34(QBEnd10; Dako):Tumor paternivarRetikulin:Tumor paternivarÇevrede:

CD34(QBEnd10; Dako):Tumor paternigorulmediMasson trikrom: Evre 4/4 fibrozis

Retikulin: Tumor paterni görulmediPAS: Parankimde nodulasyon

Mikroskopi(Bulgular):

Yorum:

Tani: 1- Karaciger,total hepatektom materyali:KOMPLET SIROZ (HCVye bağlı) ZEMİNİNDE MULTIPL HEPATOSELLULER KARSINOM- Tumor Capi: 1,4cm, 0,6 cm, 0,3 cm- Tumor Sayisi:Multipl (3 adet)- Tumor Yeri:Sag/sol lob/ segment 2-4, 5, 6- Tedavi etkisi:Bilinen cerrahi öncesi tedavi yok- Satellitoz:yok- Histolojik Tip:Hepatoselluler karsinom- Histolojik Derece:I: iyi diferansiye- Tumor yaygınlığı:Karacigere sınırlı- Damar invazyonu:Saptanmadı- Perinoral invazyon:Yok- Tumor evresi:pT2: 5 cm, multipl tumor- Çevre Karaciger:Komplet Siroz- Bölgesel lenf nodlari:Yok2-Kolesistektomi:Safra kesesi:Konjesyon, Ödem, Kolelitiazis

Mikroskopi(Bulgular):

Yorum:

Tani: 1- Karaciger,total hepatektom materyali:KOMPLET SIROZ (HCVye bagli) ZEMININDE MULTIPL HEPATOSELLULER KARSINOM- Tumor Capi: 1,4cm, 0,6 cm, 0,3 cm- Tumor Sayisi:Multipl (3 adet)- Tumor Yeri:Sag/sol lob/ segment 2-4, 5, 6-
Tedavi etkisi: Bilinen cerrahi oncesi tedavi yok- Satellitoz:yok- Histolojik Tip:Hepatoselluler karsinom- Histolojik Derece:I: iyi diferansiye- Tumor yayginligi:Karacigere sinirli- Damar invazyonu:Saptanmadi- Perinoral invazyon:Yok- Tumor evresi:pT2: 5 cm, multipl tumor- Cevre Karaciger:Komplet Siroz- Bolgesel lenf nodlari:Yok2-Kolesistektomi:Safra kesesi:Konjesyon, Odem, Kolelitiazis

Nakil sonrası komplikasyonlar nelerdir?

- Akut veya kronik rejeksiyon
- Biliyer komplikasyonlar
- Karaciğer hastalığının tekrarlaması
- İmmünsüpresyonun komplikasyonları
 - hipertansiyon
 - böbrek yetmezliği
 - enfeksiyon
 - malignite
 - çeşitli dermatolojik durumlar
 - diyabet
 - obezite, hiperlipidemi
 - kemik hastalığı

Karaciğer nakli sonrası karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedenleri

Erken dönem

- Primer allograft disfonksiyonu
- Hepatik arter trombozu
- Portal ven trombozu
- Hepatik ven ve kaval tromboz
- Safra yolu tıkanıklığı veya sızıntısı

Geç dönem

- Rejeksiyon
- Enfeksiyon
- Bilier tıkanıklık
- Tekrarlayan hastalık

Nakil sonrası donör komplikasyonları nelerdir?

- Erken komplikasyonlar bilier kaçak, cerrahi alan enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları
- Geç komplikasyonlar insizyonel herni
- Cerrahi sonrası komplikasyonların çoğu nakilden bir yıl sonra düzelir
- Komplikasyon risk faktörleri
 - kan transfüzyonu gereksinimi
 - intraoperatif hipotansiyon (sistolik kan basıncı <100 mmHg)
 - yüksek vücut ağırlığı
 - yaşlı donör
 - erkek cinsiyet

- Donör ölüm oranları % 0,4
- Karaciğer nakli gerektiren donör karaciğer yetmezliği % 0,04

Vakada nakil sonrası görülen komplikasyon??

- Nakil sonrası bilier darlık gelişti.
- Bilier darlık nedeni ile ERCP ve PTK işlemi yapıldı.
- Bilier stent takıldı.
- Nakil sonrası Haziran 2023 tarihinde

HCV RNA pozitif

Hastanın Ağustos 2023 verileri:

- AST:64
- ALT:29
- GGT:64
- ALP:124
- Bil:0.59/0.31
- CRP:2.76
- PT:11,1
- INR:0,99
- **HCV RNA:4,66x10⁵ IU/ml**
- T.protein:7.8
- Albumin:4.18
- Na:141
- K:4.4
- BUN:13.5
- Kre:0.73
- AFP:3.3
- **MELD:6**

Nakil sonrası greftin yeniden enfeksiyonu

- Transplantasyon sırasında HCV viremisi olan hastalar için, karaciğer transplantasyonunu takiben HCV enfeksiyonu tekrarlar
- Yeniden enfeksiyon nakil öncesindeki viral suşla aynı
- Graft enfekte olduğunda serum HCV RNA seviyeleri karaciğer transplantasyonunu takiben 4 ila 100 kat artar
- Periferik monositler virüsü barındırabilir ve donör karaciğerinin yeniden enfeksiyonu için bir kaynak görevi görebilir.

Karaciğer nakli sonrası HCV

- Hepatit C virüsü rekürrensi greft kaybının üçte ikisini oluşturur.
- Nakil sonrası ölüm nedenleri arasında önlerdedir.
- Hastalarda %20 ila %30 arasında nakilden sonraki 5 yıl içinde siroz gelişir.
- HCV ile enfekte karaciğer nakilli hastanın prognozu diğer alıcılara göre daha kısadır.
- Viral klirens ve SVR elde eden hastalarda fibrozis ve hayatta kalma üzerine olumlu etki oluşur.
- Antiviral tedaviye cevap vermeyen hastalarda prognoz oldukça kötüdür.
- Dekompansasyon gelişen hastalarda yeniden transplantasyon tek seçenektir.

HCV nüksünün risk faktörleri

- HCV genotip 1b ve 4
- Donör yaşı
- Kadın cinsiyet
- Greftin steatozu
- Alıcı verici HLA uyumu
- IL28b genotipi
- CMV
- HHV6

- HCV-pozitif hastaların genel greft sağ kalımı, HCV olmayan karaciğer nakli alıcılarına göre %30 daha düşüktür.
- Tekrarlayan HCV hastalığı, greft fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedenidir.
- Greft kaybı ve hastanın ölümü ile ilişkilidir.
- DAA'lar ile hasta sonuçları üzerine olumlu etkiler beklenmektedir.

Nakil sonrası HCV tedavisi

- HCV tedavisi, enfeksiyona bağlı tüm ölüm oranlarının azalması
- HCV'nin ekstrahepatik belirtilerinde iyileşme
- Kriyoglobulinemi oranında azalma
- HCV ile ilişkili non Hodgkin lenfomada azalma
- Diğer lenfoproliferatif bozukluklarda azalma
- Yaşam kalitesinin iyileşmesi

- HCV'nin tekrarını önlemek için, nakilden önce tedavi düşünülebilir.
- Karaciğer naklinden önce antiviral tedavi kararı bireyselleştirilmeli
- Kısa vadeli prognozu
- Tedavi başarı ve yanıt verme olasılığı
- Transplantasyona erişim
- Eşlik eden hastalıklar

- Child-Pugh C sirozu olan hastalarda antiviral tedavi ile SVR oranları, hastalığı daha az ilerlemiş olan hastalara göre daha düşüktür.
- Sirozlu hastada HCC varsa daha düşük SVR oranlarıyla ilişkilidir.
- Nakilden önce tedavi edilmesi ve tedavinin başarısız olması durumunda, nakil sonrası antiviral rejimin seçimini daha karmaşık hale getiren dirençli mutasyonların ortaya çıkma riski vardır.
- Tedaviyi nakil sonrasına ertelemek tedavi başarısı olasılığını artırabilir.

- Greftin HCV ile yeniden enfeksiyonu, HCV RNA bakılarak tespit edilir.
- Bu testin zamanlaması açısından net bir öneri olmasa da, hasta nakil sonrası antiviral tedaviye başlamayı düşünecek kadar stabil olduğunda viral yükün test edilmesi.
- HCV genotipinin doğrulanmasını önerilir.
- **HCV viremisi olan tüm karaciğer nakli alıcıları tedavi edilmelidir.**

- Nakil sonrası klinik olarak stabil hale gelen hasta mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmelidir.
- Fibrozan kolestatik HCV gibi komplikasyon risklerini önlemek için ilk ay içinde tedavi önerilmektedir.
- HCV enfeksiyonu tedavisi immünsüpresyonlu hastada HCV enfeksiyonunun seyri ile ilgili endişeleri de azaltır.

HCV nüksü olan hastaların tedavisinde Őu faktörler dikkate alınmalıdır:

- Klinik stabilite
- Böbrek fonksiyonu
- Hemogloblin düzeyi
- HCV genotipi
- DAA tedavi deneyimi, özellikle NS5a inhibitörleri
- Olası ilaç-ilaç etkileşimi
- Tedavi rejimlerine erişim ve bunların maliyeti

Nakil öncesi antiviral tedavi verilecek hastalar:

- Kompanse siroz ve HCC
- MELD skoru nispeten düşük (<20) ve dekompanse siroz ve HCC yok ciddi portal hipertansiyon gibi acil transplantasyonu gerektiren bir durum yok
- Transplantasyon için beklenen bekleme süresinin 3 ila 6 aydan fazla olduğu durumlarda dekompanse siroz ve HCC

Tedavisi nakil sonrasına ertelenecek hastalar:

- 3 aydan kısa beklenen bekleme süresi ile ileri dekompanse siroz
- 3 ila 6 aydan kısa bekleme süresiyle birlikte dekompanse siroz ve HCC
- Yukarıdaki gruplara uymayan dekompanse sirozlu hastalar için bireyselleştirilmiş karar

Karaciğer nakli sonrası HCV tedavisi

Sirozu olmayan veya kompanse sirozu olan, HCV ile enfekte karaciğer nakli alıcıları için öneri:

- Glecaprevir-pibrentasvir (12hafta)
- Sofosbuvir-velpatasvir (12hafta)

Genotip 1, 4, 5 veya 6 enfeksiyonu olan hastalar için 12 hafta boyunca ledipasvir-sofosbuvir + ribavirin (<75 kg hastalar için günlük 1000 mg veya \geq 75 kg hastalar için günlük 1200 mg) alternatif bir seçenektir.

Reau N, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2018.
Agarwal K, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol* 2018.
Kwok RM, et al. Sofosbuvir plus ledipasvir for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2016
Charlton M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015.

Karaciğer nakli sonrası HCV tedavisi

Dekompanse sirozlu hastalar

-Naif hasta 12 hafta süreyle sofosbuvir-velpatasvir + ribavirin (günlük 600-1000 mg)

-Genotip 1, 4, 5 ve 6 enfeksiyonu olan hastalar 12 hafta süreyle ledipasvir - sofosbuvir + ribavirin (günde 600 mg-1000 mg)

Child-Pugh skoru B ve C sirozu olan hastalarda glecaprevir-pibrentasvir, elbasvir-grazoprevir ve sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir kontrendikedir.

- DAA rejimleri, kalsinörin inhibitörlerinin (siklosporin ve daha az ölçüde takrolimus)
- mTOR inhibitörlerinin (sirolimus ve everolimus) ilaç düzeylerini artırma potansiyeline sahiptir

Yeniden transplantasyon

- Hastalığın tekrarlaması sonuçta greft yetmezliğine ve yeniden transplantasyon ihtiyacına yol açabilir.
- Prognoz kötüdür.
- HCV tedavisinin başarılı olması ile nakil öncesi ve sonrası HCV tedavisinin güvenliği ve etkinliğinin artmasıyla birlikte, ilerlemiş nükseden hastalığı olan hastalarda nakil sonuçlarının iyileşmesi beklenmektedir.
- Sonuç olarak yeniden nakil ihtiyacının zamanla azalacağı beklenmektedir.

Ercolani G, et al. Histological recurrent hepatitis C after liver transplantation: Outcome and role of retransplantation. Liver Transpl 2006.

McCashland T, et al. Retransplantation for hepatitis C: results of a U.S. multicenter retransplant study. Liver Transpl 2007

HCV pozitif vericiden nakil sonrası tedavi yaklaşımı nasıl?

- HCV-viremik donörden alınan karaciğerin antiviral tedavi ile takip edilmesinin riskleri ve belirsizlikleri, potansiyel alıcılarla ayrıntılı olarak tartışılmalıdır.
- Transplantasyon sonrasında DAA ile tedavi edilmelidir.

- AASLD ve IDSA birinci basamak tedavi olarak pangenotipik rejimleri önermektedir.
- Glecaprevir-pibrentasvir veya sofosbuvir-velpatasvir
- Antiviral tedavi alıcıda nakil sonrasında viremi doğrulandıktan ve klinik stabilileştikten sonra başlanır.
- Transplantasyondan sonraki ilk ay, tercihen klinik olarak stabil olduktan sonra ilk hafta içinde olmalıdır.

- Avrupa ve Amerika transplantasyon veri tabanlarından elde edilen veriler,
- DAA'la tedavi HCV ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalar için nakil sonrası hayatta kalma oranları üzerine olumlu katkı sağlamıştır.
- HCV ile ilişkili HCC nedeniyle nakil yapılan hastalarda dekompanseasyon oranı azalırken, HCC nüks oranının sabit kaldığı görülmüştür.
- DAA tedavisinin nakil sonra HCC riskini artırmadığı düşünülmektedir.

Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 Ve Hepatit C Tedavi Kılavuzu 2019

Kadavra donör havuzunu genişletmek amacıyla anti-HCV pozitif ve HCV RNA pozitif kadavra karaciğer HCV RNA pozitif alıcılara kullanılabilir.

VLB.1. Genotip 1, 4, 5, 6 hastalarda tedavi (Siroz olmayan veya kompanse siroz olan hastalar)

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta (ribavirinsiz 24 hafta)
- *Sofosbuvir + Velpatasvir 12 hafta, siroz ise Ribavirinli 12 hafta*
- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta (GFR <30 ml/dakika olanlarda) Takrolimus serum seviyeleri takip edilir, gerekirse doz ayarı yapılır, siklosporin >100 mg/günlük dozlarda kullanılmaz)
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta (ribavirinsiz 24 hafta)

VLB.2. Genotip 2 hastalar (Siroz olmayan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta (dekompanse sirozlarda kullanılmaz)
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 12 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta, siroz ise Ribavirinli 12 hafta*

VLB.3. Genotip 3 ile enfekte hastalar (Siroz olan, kompanse veya dekompanse siroz olan hastalar)

- Glecaprevir + Pibrentasvir 12 hafta (Dekompanse sirozlarda kullanılmaz)
- Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin 24 hafta
- *Sofosbuvir+Velpatasvir+Ribavirin 12 hafta (Dekompanse ise 24 hafta)*

SUT önerileri (1.6.2022)

4.2.13.3.2.C- Organ nakli olmuş hastalarda tedavi

Organ nakli olmuş HCV RNA'sı pozitif olan hastalarda;

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta veya
- (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 hafta veya
- Glekaprevir+Pibrentasvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır

Vakada biz ne yaptık?

12 hafta süre ile

Glekaprevir+Pibrentasvir tedavisi başlandı.

4.2.13.3.2.A- Erişkin hastalarda Kronik Hepatit C tedavisi

4.2.13.3.2.A.1- Daha önce Kronik Hepatit C tedavisi almamış hastalarda tedavi

(1) Nonsirotik hastalarda; tedavi süresi (Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir) ile toplam 8 hafta ya da (Glekaprevir+Pibrentasvir) ile toplam 8 haftadır.

(2) Kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalarda; tedavi süresi (Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir) ile toplam 12 hafta ya da (Glekaprevir+Pibrentasvir) ile toplam 8 haftadır.

(3) Dekompanse sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C) Genotip 1a,1b, 4, 5, 6 hastalarda (Sofosbuvir+Ledipasvir)+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

4.2.13.3.2.A.2- Tedavi deneyimli Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

(1) Daha önce NS5A inhibitörü olan ilaçlar haricindeki ilaçlar ile tedavi deneyimli, nonsirotik hastalarda tedavi süresi (Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir) ile toplam 12 hafta ya da (Glekaprevir+Pibrentasvir) ile toplam 8 haftadır.

(2) Daha önce NS5A inhibitörü olan ilaçlar haricindeki ilaçlar ile tedavi deneyimli, kompanse sirotik hastalarda tedavi süresi (Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir) ile toplam 12 hafta ya da (Glekaprevir+Pibrentasvir) ile toplam 12 haftadır.

(3) Daha önce NS5A inhibitörü veya proteaz inhibitörü olan ilaçlar ile tedavi deneyimi olan, nonsirotik veya kompanse sirotik hastalarda tedavi süresi (Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir) ile toplam 12 hafta ya da Sağlık Bakanlığınca hasta bazında verilen ilaç kullanım onayı ile mümkün olacak şekilde (Glekaprevir+Pibrentasvir)+Ribavirin veya (Glekaprevir+Pibrentasvir) ile toplam 16 haftadır.

(4) Daha önce NS5A inhibitörü veya proteaz inhibitörü olan ilaçlar ile tedavi deneyimi olan dekompanse sirotik Genotip 1a,1b, 4, 5, 6 hastalarda (Sofosbuvir+Ledipasvir)+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

Teşekkürler