

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRAŞI PROGRESİF ALKALEN FOSFATAZ YÜKSEKLİĞİ: OLGU SUNUMU

Filiz KURALAY*, Oğuz ATEŞ**, Mustafa OLGUNER**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı**

ÖZET

Bu yazıda doğumdan beri sarılık bulunan, 4 aylıkken bilier atrezi tanısıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda "Kasai operasyonu" geçiren bir kız çocuğu ele alınmıştır. Hastanın postoperatif takiplerinde, bilier siroz gelişimi nedeniyle, annesinin karaciğerine ait sol 2. ve 3. segmentleri aktararak "living - related karaciğer transplantasyonu" veya yaşayan akraba karaciğeri transplantasyonu uygulanmıştır. Bu olguda yapılan operatif ve supportif tedaviler ve tedavinin laboratuvar testleri üzerindeki etkileri aktarılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, son dönem karaciğer yetmezliği gelişmiş olan, yaşayan akraba donörden yapılan karaciğer transplantasyonunun postoperatif takibi döneminde ortaya çıkan alkalen fosfataz yüksekliğini tartışmaktır. Olgumuzda, bu yüksekliğin siklosporin toksisitesi nedeniyle olduğu bulunmuş ve bu tür hastalarda alkalen fosfataz ve izoenzimleri izleniminin yararı vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: Bilier atrezi, lving - related karaciğer transplantasyonu, siklosporin toksisitesi, alkalen fosfataz ve alkalen fosfataz izoenzimleri.

SUMMARY

In this text, a girl with biliary atresia which disclosed itself with jaundice since birth, is evaluated. She underwent Kasai operation with the diagnosis of biliary atresia at four -month- old at the Dokuz Eylül University, Medical School, Division of Pediatric Surgery. During her postoperative follow-up, because of the development of biliary cirrhosis, living-related - liver transplantation was performed by transferring the left -lobe- segments 2 and 3 of her mother's liver. In this case, the operative and supportive therapy and its effects on the laboratory tests were observed.

The aim of this study is to discuss the raise of alkaline phosphatase which appears at the period of living related - liver transplantation's postoperative tracing. In our case, it was determined that this raise was caused by cyclosporin toxicity and it has been underlined that it is useful in following the alkaline phosphatase and its isoenzymes in these patients.

Key words: Biliary atresia, living - related liver transplantation, cyclosporin toxicity, alkaline phosphatase and alkaline phosphatase isoenzymes.

Bilier atrezi (BA) neonatal kolestaz nedenleri arasında neonatal hepatitten sonra ikinci sıklıkta görülen konjenital bir anomalidir (1). "Kasai operasyonu" bilier atrezili bebeklerde safra akışının sağlanması amacıyla, bir intestinal segmentin porta hepatis düzeyinde safra yollarına ağzlaştırılmasıdır. Cerrahi düzeltme uygulanmayan hastalarda bilier siroz ve komplikasyonları gelişir ve hastaların çoğu ilk iki yaş içinde ölürlür (1-5). Cerrahi düzeltme operasyonundan yarar görmeyen BA'lı hastalar

için karaciğer transplantasyonu umut verici bir tedavi olarak uygulanmaktadır. BA nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan olgular için 5 yıllık yaşam oranı %70 düzeylerine ulaşmaktadır (3-5). Transplantasyon sırasında, transplantın izlemi büyük ölçüde biyokimyasal incelemelerle yapılmaktadır. Değişik antibiyotiklerden, çeşitli immünosupresör ilaçlara kadar çok çeşitli tedavi alan transplantasyon hastalarında laboratuvar verilerinin takibi önem kazanmaktadır. Siklosporinin karaciğer toksisitesi bilinen bir yan

etki olmasına rağmen, biyokimyasal verilerin kritik önem taşıdığı bu hastalarda yaşanabilecek sorunları göstermesi açısından bu vakayı sunmayı uygun bulduk.

OLGU

ST 2 yaşında kız hasta. Doğumunun ilk gününden itibaren hiç geçmeyen sarılık şikayeti olan hasta 4 aylıkken DEÜTF çocuk cerrahisi kliniğine başvurdu. Hastaya Kasai operasyonu yapıldı. Postoperatif izlemlerinde bilirubin düzeylerinin yüksek seyretmesi ve karın şişliğinin artması üzerine Ocak 1997'de "terminal dönem bilier siroz" tanısı ile hospitalize edilerek hastaya karaciğer transplantasyonu planlandı. Hastanın "Child-pugh" siroz sınıflandırmasına göre C evresinde (bilirubin>3,0; albumin<2,0; önlenez asit, kötü beslenme), UNOS(United Nation Organ Sharing) sınıflamasına göre evre-II statüsündeydi (devamlı medikal tedavi gerekli). Preoperatif biyokimyasal testleri şu sonuçları verdi:

T.Bilirubin: 31,8 mg/dl. , D. Bilirubin: 15,4 mg/dl., SGOT: 214 U/L., SGPT: 164 U/L., ALP: 913 U/L., GGT: 192 U/L., T.Protein: 6,1 g/dl., Albumin: 1,4 g/dl., PTT: 18,8 sn., APTT: 72 sn.

Hastaya 20.2.1997 tarihinde Çocuk Cerrahisi ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları tarafından living - related karaciğer transplantasyonu uygulandı. Hastanın annesinin karaciğerine ait sol 2. ve 3. segment bölümleri, hastaya transplante edildi. Postoperatif 19. gün Doppler ultrasonografi takibinde arteria hepaticada akım izlenmemesi üzerine revizyon yapıldı. Günlük hemogram, kanama testleri, total biyokimya ve siklosporin düzeyi takibi ve iki günde bir Doppler

ultrasonografi ile izlem altına alındı. Postoperatif 1. günden itibaren siklosporin 6mg/kg, azothioprin 1mg/kg, heparin 1000 U/kg infüzyon şeklinde, prednizolon 0,5 mg/kg, cymevan 5 mg/kg, ceftazidim 100 mg/kg, amikasin 15 mg/kg, ornidazol 30 mg/kg başlandı.

Postoperatif ilk hafta bilirubin ve karaciğer enzim düzeyleri hızla düşme gösterdi.

Postoperatif 12. gün karaciğer iğne biyopsisi normal olarak rapor edildi. Postoperatif 16. gün biyokimyasal değerlerin: SGOT: 217 U/L,SGPT: 205 U/L, T. Bilirubin: 7,5 mg/dl, D. Bilirubin: 3,8 mg/dl, ALP: 1800 U/L. 'ye yükselmesi üzerine rejeksiyon düşünülerek 15 mg/kg. üç günlük prednizolon pulse tedavisi başlandı. SGOT düzeyi 4-5 gün daha yüksek devam etti. Postoperatif 16. günden itibaren ALP düzeyi tedricen arttı ve postoperatif 40. Gün GGT: 620 U/L. , ALP:1900 U/L olarak progresif bir yükselme gözlenmesi üzerine karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Sonuç normaldi ve toksisite bulgusu yoktu. Transaminaz düzeylerinin düşmesine rağmen, ALP düzeyindeki bu progresif artış, 1800 U/L'de uzun bir süre devam etti. Bu, siklosporine bağlı sekonder sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu şüphesi uyandırdı, fakat CMV antikor düzeyleri olumsuz bulundu.

SGOT: 77 U/L, SGPT: 78 U/L., T. Bilirubin: 1,2 mg/dl, D. Bilirubin: 0,2 mg/dl,

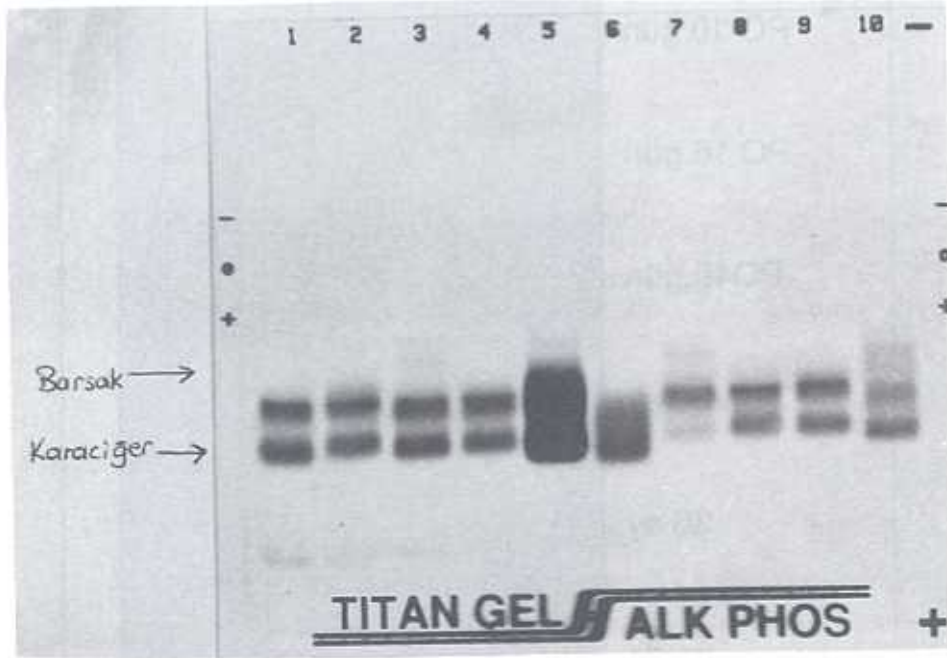
T.Prot: 7,5 g/dl, Alb: 4,2 g/dl, ALP: 1800 U/L., GGT: 550 U/L, 5' Nükleotidaz: 105 U/L, PTT: 11,8 sn, APTT: 31,6 sn idi.

Hasta, uzun bir süredir immobilize idi ve ALP yüksekliği immobilizasyona bağlı ve kemik

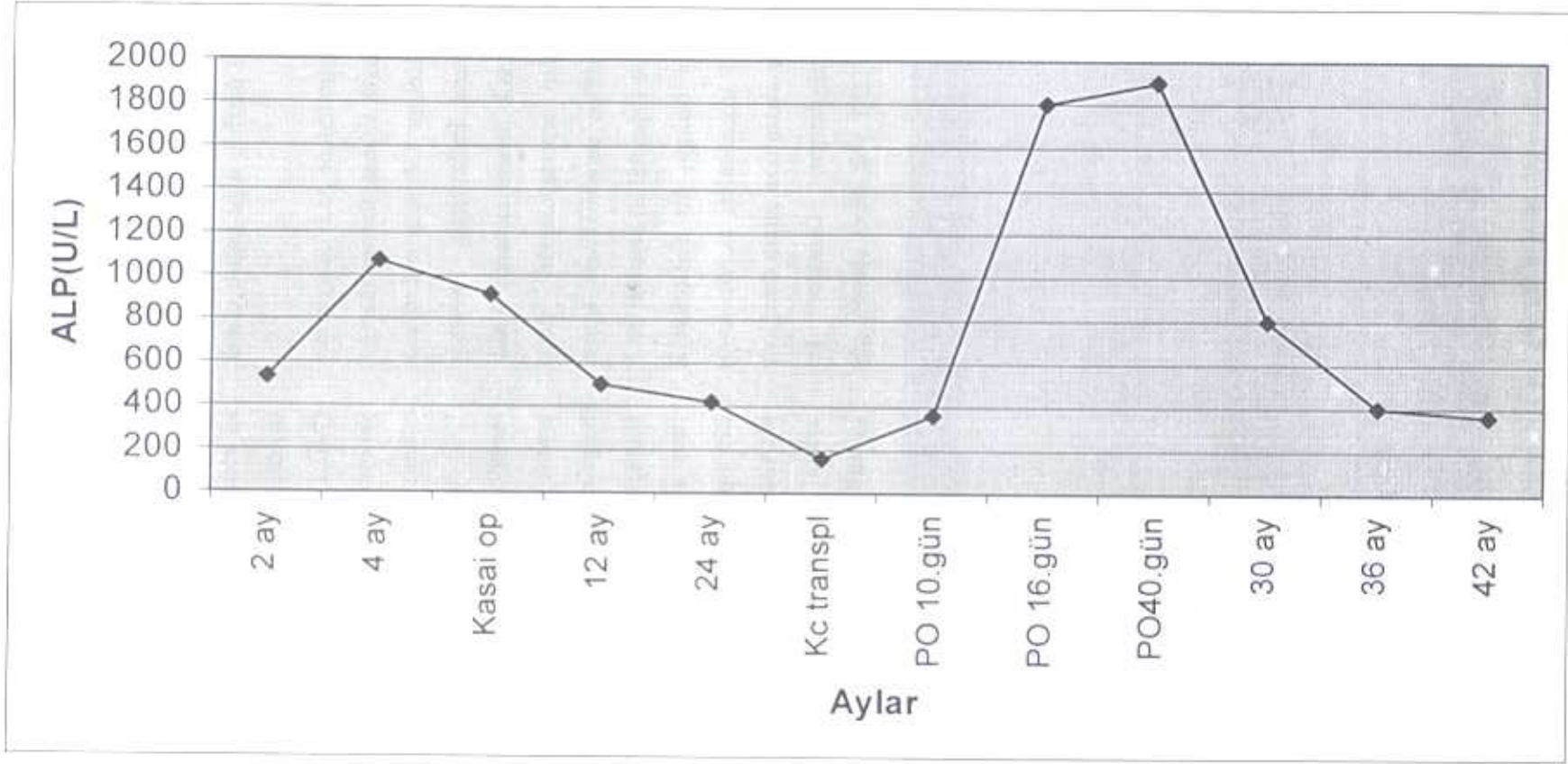
kökenli olarak düşünüldü. Doppler ultrasonografi izlemlerinde, hepatik ven ve arterlerin patent izlenmesi, karaciğer enzimlerinin ve bilirubin düzeylerinin düşmesi üzerine, olgu çağrılı olarak eksterne edildi.

Hastanın haftalık kontrollerinde ALP düzeylerinin ısrarlı bir şekilde yüksek kalması üzerine titan-gel ALP izoenzimleri (Helena Laboratories-England, kat no: 3055) yöntemi kullanılarak, serumda agaroz-gel elektroforetik paterni saptandı. Titan-gel ALP izoenzimleri seperasyonunda, "vibrio cholerae"dan elde edilen neurominidase enzimi kullanılarak kemik ve hepatobilier kaynaklı ALP izoenzimlerinin daha belirgin bir elektroforetik ayrımı sağlandı. ALP izoenzimleri, aktivite kaybı olmaması için aşıklıkta alınan taze serum örneğinde çift kontrollü çalışılmıştır. Örnekler gel elektroforezde 30dk 250 volt akım altında göç

ettirilmiş; ve 30 dk 45°C'de inkübe edilmiştir. Elektroforez bantları 595 nm'lik filtre kullanılarak kantite edilmiştir. Şekil 1'de ALP izoenzimlerine ait elektroforetik bantlar gösterilmiştir. Karaciğer izoenzimi en anodik yerleşen bant olup, 845 U/L (%62,2); intestinal izoenzim formları en katodik yerleşmiş olup, 514 U/L (%37,8) olarak kantite edilmişlerdir. Serum GGT(550 U/L) ve 5'NT(105 U/L) düzeyleri sırasıyla Randox ve Biomerieux kit metodlarıyla tayin edilmiş; normalin 10 katını aşacak kadar yüksek bulgular elde edilmiştir. Bu bulgular, siklosporin toksisitesini çağrıştırarak, siklosporin düzeylerinin izlemi haftalık kontrollere ilave edilmiştir. Ayrıca günlük siklosporin dozu 225 mg/G'den 125 mg/G düzeyine indirilerek ALP aktivitesi normal düzeylere düşürülmüştür. Olguda aylara göre ALP aktiviteleri seriyi Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1: ALP izoenzimleri elektroforezi: Hastaya ait 5 nolu platede, karaciğer ve intestinal bantlar oldukça geniştir.



Şekil 2: Olgunun aylara göre ALP aktivitesi seyri (PO: Postoperatif)

TARTIŞMA

Hızlı büyüme çağındaki çocuklarda, artmış kemik kaynaklı ALP izoenzim düzeyleri, kolestatik ve karaciğer inflamasyonunun yorumlanmasında dikkatli olmayı gerektirir. Aynı zamanda GGT, 5'NT gibi enzimler de kullanılmalıdır. GGT, 5'NT'a göre daha yüksek tanısal duyarlılığa sahiptir ve daha kolay uygulanabilirliği nedeniyle üstünlüğü vardır (6-8). 5'NT ise marjinal değerlerin dışında hepatobilier hastalığa özgüdür. İlginc olarak, GGT düzeyleri serum bilirubin ve ALP düzeylerinin düşük düzeylere indiği birçok transplante vakada yüksek seyretmektedir. Bu artışın mekanizması bilinmemektedir (7). Fakat yüksek doz steroid kullanımına bağlı olabileceği bildirilmiştir (9). Olgumuzda karaciğer transplantasyonundan sonra kullanılan siklosporin tedavisi eşliğinde gelişen progresif bir GGT ve ALP yüksekliği söz konusudur. Ateş, enfeksiyon olmaması, Doppler ultrasonografi sonuçlarında hepatic ven ve arterdeki kan akımlarında, öncekilere göre 0,5 cm'ye varan yükselme ve saptanması ve aylık karaciğer kontrol biyopsisi sonuçlarının olağan olması üzerine olgu tartışılmıştır. Kullanılan agresif (225 mg/G) siklosporin protokolüne rağmen, olgunun hem çocuk, hem de uzun süredir immobilize olmasından dolayı postoperatif artan ALP

düzeyleri öncelikle kemik kökenli olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca tanıda ilk planda düşünülen, immobilizasyona bağlı olabilecek kemik kökenli ALP yüksekliği, ALP izoenzimlerinin ayrımı yapılarak ekarte edilmiştir. Karaciğer ve intestinal kökenli ALP düzeylerinin artışı, kullanılan yüksek doz siklosporine bağlı bir toksisite gelişimiyle uyumlu bulunmuştur. Siklosporinin karaciğer dokusunda ve damar endotelinde hasara yol açarak, hepatotoksisiteye neden olabileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine yapılan karaciğer biyopsisi sonucunun, hepatotoksik yanıt ile uyumlu olduğu görülerek siklosporin düzeyi 125 mg/G tedavi dozu üzerine indirilerek ALP düzeyleri normale düşürülmüştür. Literatürde de biler hasarlı olgularda, siklosporin ile kısa süreli düşük dozlarda bile hepatotoksisite bulgularına rastlanmıştır (5,10). Ayrıca siklosporinin vasküler dolaşımda prostasiklin (PGI₂) sentetazı inhibe ettiği, azalan PGI₂'in endotelial tromboz ve damar duvarı reaksiyonuna yol açabileceği, bu durumun ise dozdan bağımsız olduğu ileri sürülmektedir (11). Biler atrezili olgularda preoperatif dönemde düşük doz siklosporin tedavisi başlanmalı; karaciğer biyopsisi sonuçları, serum ALP, GGT, transaminazlar ve siklosporin düzeyleri düzenli olarak takip edilerek, ömürboyu idame tedavisi verilmelidir (12).

KAYNAKLAR

1. Warner AM, Hohnadel DC, Pesce AJ. Profesional practice in toxicology: a review. American Association of Clinical Chemistry 1992; 598.
2. Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical Chemistry. Third edition. Mosby, Year Book. 1996, 1082-1085.
3. Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. Hepatology 1984; 4: 7-105.
4. Inomata Y, Dike F, Okomoto S et al. Impact of the development of a liver transplant program on the treatment of biliary atresia in an institution in Japan J Ped Surg 1997; 32: 1201-1205.
5. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. J Pediatr 1985; 106: 171-184.
6. Park WH, Cho; SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. J Ped Surg 1997; 32: 1555-1559.
7. Muraji T and Higashimoto Y. The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. J Ped Surg 1997;32:1103-1107.
8. Inomata Y, Tanaka K, Okajima H. Living related liver transplantation for children younger than one year old. Eur J Ped Surg 1996; 6: 148-151.
9. Miyano T, Fujimoto T, Ohya T. Current concept of the treatment of biliary atresia. World Surg 1993; 17: 332-336.
10. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Second Edition. Philadelphia, WB Saunders Company. 1994, 1500-1502.
11. Randolph-Habecker J, Lott J, Tesi RJ. Alkaline isoforms in serum after liver allograft surgery. Clin Chem 1994; 40: 1272-1277.
12. Fischbach F. A manual of Laboratory and diagnostic tests. Fifth edition. Lippincott-Raven Publishers. 1996, 382-386.