

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU HISTOPATOLOJİSİ*,**

Çeviren: Dr. Olcay ÇUBUKÇU (***)

GİRİŞ

Karaciğer allograftleri çok çeşitli zedelenmeye maruz kalabilirler. Bunları graft olmayan karaciğerde, sık görülen hastalıklar ile yalnızca grifte özgü olan hastalıklar oluşturur. Bu nedenle, graftleri genellikle birden daha çok sayıda hastalık süreci etkiler, bu da ayırıcı tanıda güçlükler neden olabilir. Patolog değişik ayırıcı tanıları belirlemek ve bunları klinik önem ve tedavi edilebilirliklerine göre sıraya koymak durumundadır. Biopsi bulguları hastanın izlenmesinde çok önemlidir; bu yüzden, patolog klinik sorunlar ve ortotopik karaciğer transplantasyonu (OLT) uygulanmış hastalar ile ilgili alınacak kararlar ile yakından ilgilenmeli ve bu hastaların denetimine uzak kalmamalıdır. Bu derlemede hastalara uygulanacak biopsi programından başlanarak, hastaların izlenmesi sırasında karşılaşılabilecek çeşitli durumlara değinilerek, karaciğer transplantasyonu histopatolojisi ana hatlarıyla kısaca gözden geçirilecektir.

BİOPSİ PROGRAMI

Verici karaciğerinden protokol biopsileri transplantasyondan önce (arka masa, preperfüzyon biopsisi), transplantasyon işlemi tamamlandıktan sonra (gün 0, postperfüzyon biopsisi), bir hafta sonra, oniki ay sonra ve daha sonra yılda bir kez olmak üzere alınır.

Protokol-dışı biopsiler allograft işlev bozukluğu neden ya da nedenlerini araştırmak ya da rejeksiyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla alınır.

Preperfüzyon biopsisi verici karaciğerinde daha önceden bulunan değişiklikleri saptamak amacıyla alınır. Yaşlı vericilerde portal fibrozisin miktarı, safra kanalcık proliferasyonu ve steatozis gibi değişiklikler belirlenebilir. Genellikle vericilerde karaciğer hastalığı bulunmadığı için, çoğu biopsi örneği normaldir. Gerekliğinde transplantasyon öncesi frozen section uygulanarak verici karaciğerinin durumu değerlendirilir. Kalp yetmezliği ya da hipotansiyona bağlı olarak ağır iskemik hasara uğramış karaciğerde sentrolobuler balonlaşma ya da hepatosit nekrozu oluşmuş ise (şok karaciğeri) veya karaciğerde ağır steatozis varsa bu verici karaciğerler graft olarak kullanılmaz. Işık mikroskopik incelemede ağır yaygın makroveziküler steatozis dışında primer graft yetersizliğine neden olacak belirgin değişiklikler saptanmamıştır (31,64). Postperfüzyon biopsisi korunma hasarı ve cerrahi girişim sırasında oluşan zedelenmeyi değerlendir-

mek ve hiperakut rejeksiyon tanısını koyabilmek amacıyla alınır (63).

DOKU ÖRNEKLERİNİN KULLANIMI

İğne Biopsisi Örnekleri

Tüm doku örnekleri üç kısma ayrılır ve (1) rutin ışık mikroskopik inceleme için % 10 nötral tamponlu formalin, (2) elektron mikroskopik inceleme için % 3 glutaraldehit ve (3) immunohistokimyasal çalışmalar için taze olarak ya da Michellis çözeltisine konarak patoloji bölümüne gönderilir.

Tesbit edilmiş ya da edilmemiş taze dokular polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılarak nükleid asitlerin varlığını araştırmak için kullanılabilir (57).

Biopsi gönderilirken mutlaka yeterli klinik bilgi de verilmelidir. Bu klinik bilgi hastanın ilk hastalığını, transplantasyon tarihini, damar ve safra yollarının durumunu belirleyen çalışmaların (yani ultrason, arteriografi, kolanjiografi) sonuçlarını, transplantasyon sırasındaki graft işlevlerini, serum karaciğer enzim düzeylerini, uygulanan immunosuppressif tedaviyi -özellikle ek immunosuppressif etkenler kullanılmaya başlandıysa- ve biopsi nedenini (rejeksiyon, viral hastalık, hepatit nüksü olasılığı gibi) içermelidir. Transplantasyon sonrası (farklı zamanlarda değişik durumların ortaya çıkma olasılığı nedeniyle OLT yapılan tarih ve biopsi tarihi önemlidir. Tüm transplant biopsileri patolog ve klinisyenler tarafından tedavi planlanmadan önce birlikte değerlendirilir. Tanı için çoğunlukla hematoksilin-eozin (H-E) boyalı parafin kesitler yerlidir. Gerekliğinde D-PAS (diastaz-Periodik asid-Schiff), trikrom ve demir boyaları uygulanır. Immunohistokimyasal olarak hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), delta hepatiti antijeni, sitomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), adenovirus, α -1 antitripsin ve sitokeratin boyaları uygulanarak şüpheli edilen tanıya yönelik araştırma yapılır.

Immunofloresan yöntem ile immunoglobulinler (IgG, IgA, IgM), kompleman bileşenleri (C3 ve C1q) ve fibrinojen varlığı tüm postperfüzyon biopsileri ile ağır derecede ya da tedaviye dirençli allograft rejeksiyonu olan hastaların biopsilerinde araştırılır. Elektronmikroskopik inceleme için alınan doku örnekleri uygun biçimde hazırlanır, kalın kesitler alınır ve eğer gerekirse incelenir.

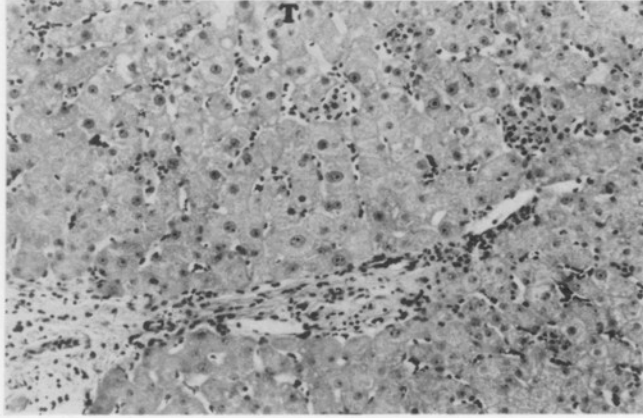
Bütün Karaciğer

Karaciğerin tümü, transplantasyon başlangıcında alıcının kendi karaciğeri çıkartıldığında, allograft çalışmadığı için değiştirildiğinde ya da otopside elde edilir. Mikrobiyolojik inceleme için materyal ameliyathanede alınır. Karaciğer makroskopik olarak incelenir, fotoğrafı çekilir, tartılır ve ölçülür. Otopsi materyali ya da çalışmayan allograftlarda hiler bölge özellikle incelenir. Tüm biliyer ya da damarsal anastomozlara özel dikkat gerekir. Daha sonra her iki lobdan geçen paralel enine kesitler yapılır. Infarktüs ve abse gibi odaksal lezyon varsa, belirlenir. İnsidental hepatosellüler karsinom (HCC) ve ufak HCC odağı barındırma olasılığı nedeniyle büyük regeneratif nodüller (makroregeneratif nodül, MRN) açısından sirotik karaciğer dokusu incelenir (62). Histolojik inceleme için kesitler hiler bölge ve her iki lobdan alınır (13).

* Thuns SN, Gerber MA: Histopathology of Liver Transplantation, "Guide to Liver Transplantation Eds: TL Fabry, FL Klon, New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc., 1992, bölüm 17" kitabından yazarlarını ve yayınevinin izni alınarak Türkçe'ye çevrilmiştir.

** Bu derleme karaciğer transplantasyon histopatolojisi hakkında gerekli tüm bilgileri içermesi ve bir başvuru kaynağı olarak her zaman kullanılabilir nitelikte olması nedeniyle dilimize çevrilmiştir. Ana metin daha geniş kapsamlı olduğu için, aslına sadık kalınarak bazı kısaltmalar yapılmış ve fotoğraflar, sayıları azaltılarak, çeviri yazarı tarafından hazırlanmıştır.

*** Yard. Doç. Dr., İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1: Korunma hasarı: Postperfüzyon biopsisi örneğinde terminal hepatik venül (T) çevresindeki hepatositlerde nekroz ve sinuzoidlerde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görülmektedir (H-E, x 100).

Biokimyasal ve gen klonu çalışmaları (örneğin, metabolik, genetik ya da viral hastalık) ve frozen section için taze doku dondurulur, elektron mikroskopik inceleme için glutaraldehit fiksasyonu uygulanır.

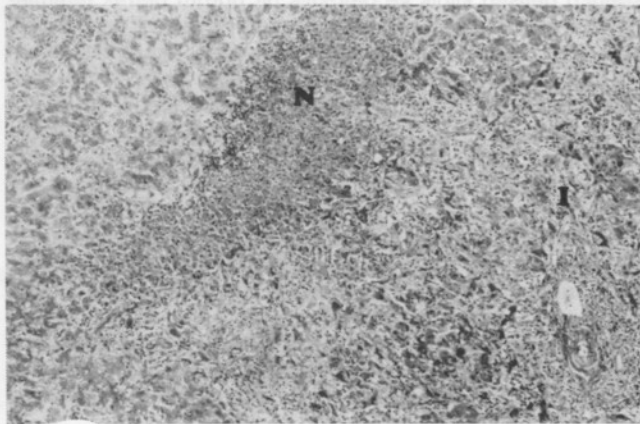
TRANSPLANTASYON SONRASI KARACİĞERİNİN HİSTOPATOLOJİSİ

Verici Hastalığı

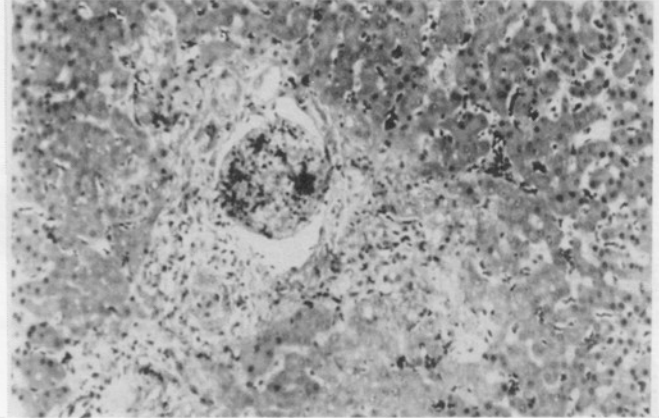
Çoğunlukla, verici karaciğeri ışık mikroskopik olarak hastalık içermez (13,37). Odaksal portal fibrozis, safra kanalcıklarında hafif proliferasyon ya da hafif steatozis gibi normal kişilerde görülebilecek nonspesifik değişiklikler bulunabilir (22). Hafif portal fibrozis genellikle yaşlı vericilerde saptanır. Preperfüzyon biopsisi bu değişikliklerin belirlenmesi ve korunma (prezervasyon) ya da zedelenme (harvesting) hasarının ve diğer değişikliklerin değerlendirilmesi açısından yararlıdır.

Korunma (Prezervasyon) Hasarı

Preperfüzyon biopsisinde bulunmayan, ancak, postperfüzyon biopsisinde saptanan histopatolojik değişikliklere ko-



Resim 2: Hepatik arter trombozu sonucu oluşan iskemik infarktüs: Hepatositlerin nüvesinde boyanma kaybı (I) ve lezyonun çevresinde yoğun nötrofil infiltrasyonunun oluşturduğu koyu renkli alan (N) görülmektedir (H-E, x 40).



Resim 3: Portal ven trombozu: Orta boy bir portal ven dalının lumeninde endotele tutunmuş trombüs görülmektedir (H-E, x 100).

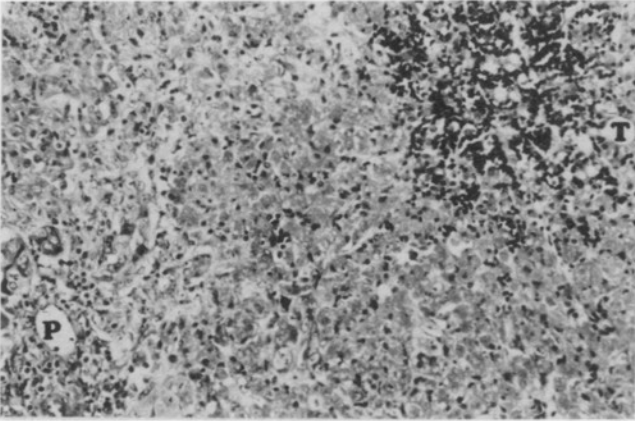
runma hasarı neden olur. Bu değişiklikler organ alıcıya takıldıktan ve reperfüzyon başladıktan kısa bir süre sonra oluşur. Hasarın çoğu soğuk korunma ya da alıcı veya vericideki iskemik zedelenmeye bağlanır. Olayın ağırlık derecesi sinusoidlerde ve terminal hepatik venül çevresinde polimorf nüveli lökosit kümelenmesinden ("cerrahi" hepatitte olduğu gibi) yaygın sentrolobüler hepatosit nekrozuna kadar değişiklik gösterebilir (7,22) (Resim 1).

Sentrolobüler nekroz, transplantasyon sonrası 48 saat içinde serum transferaz aktivitesindeki artış ile uyumludur, ancak uzun süreli graft sağkalımı üzerinde etkisi yoktur. Israrlı bilirubin yüksekliği OLT'den sonra 1-2 ay kadar sürerse de "korunma hasarı" yalnızca sınırlı sayıda graftte işlev bozukluğuna neden olur (31) korunma hasarı saptanan hastaların izleme biopsilerinde kalıcı lezyon olmaksızın regeneratif değişiklikler gözlenir. Eğer korunma hasarına ağır köprüleşme nekrozu ve safra kanalcık proliferasyonu eşlik ettiyse, karaciğerde perisentral ya da portal fibrozis gibi kalıcı hasar oluşabilir.

Safra Yolu Komplikasyonları

Safra yolu komplikasyonları akut ya da kronik obstrüksiyonu, karaciğer içi ya da anastomoz bölgesindeki darlıkları, safra göllenmelerini, kolanjiti ve safra yolu-damar arası fistülleri içerir. Karaciğer biopsisi safra yolu bozukluklarını saptamak için uygun bir yöntem değildir, tanı mutlaka kolanjiografi ile desteklenmelidir.

Transplantasyon dışı karaciğer biopsilerinde mekanik safra yolu obstrüksiyonunu yansıtan karakteristik morfolojik değişiklikler graftlerde genellikle görülmez. Tanısal özelliklerin sıklıkla örtülü olmasının nedenleri olarak (1) obstrüksiyonun tam olmayışı; (2) portal değişikliklerin rejeksiyon gibi diğer değişiklikler ile karışmış olması; (3) sentrolobüler kolestazın "işlevsel kolestaz" ya da rejeksiyon gibi diğer durumlar sonucu oluşması; ve (4) safra kanalcık proliferasyonunun ağır "korunma hasarı", yakın çevredeki safra infarktüsü ya da abse oluşumu ile de birlikte görülebilmesi sıralanabilir. Erken safra kanalı obstrüksiyonu belirtilerini veya kolanjiti rejeksiyondan ayırtetmek güç olabilir. Safra kanalı dallarının kanlanması insanlarda yalnızca hepatik arter ile sağlandığından hepatik arter kan akımındaki herhangi bir bozukluğun da safra kanallarını etkileyeceği akıld tutulmalı ve safra yollarının açık olup olmadığı incelenirken damar yolları da bu açıdan mutlaka gözden geçirilmelidir (41,43).



Resim 4: OLT sonrası işlev bozukluğu nedeniyle çıkartılan allograftta saptanan hepatik asinüs zon 3 ve 2'yi tutan koagülasyon nekrozu ve sağlam kalmış periportal hepatositler görülmektedir (P = portal bölge, T = terminal hepatik venül) (H-E, x 100).

Nedeni Bilinmeyen Kolestaz

Değişen derecelerde sentrolobüler kolestaz, posttransplant dönemin başlangıcında sıklıkla hepatositlerde kuşuğu degenerasyonu ile birlikte ya da yalnız başına görülür. Kanaliküler ve hepatosellüler nitelikte olan ve safra kanalı obstrüksiyonu, viral hepatit ya da rejeksiyon gibi bilinen nedenler olmaksızın görülen bu kolestaz "işlevsel kolestaz" olarak isimlendirilir (71).

"İşlevsel kolestaz" geçicidir ve yaklaşık olarak % 25 vaka OLT sonrası ilk 2 ya da 3 hafta sonra görülür (13). Uzamış "işlevsel kolestaz" ağır korunma hasarı olan graftlerde oluşur.

Bu karaciğerlerde genişlemiş safra kanalikülleri içinde safra pıhtıları ve yoğunlaşmaları, portal bölgelerde ise değişen derecelerde safra kanalcık proliferasyonu ve fibrozis bulunur.

İskemik Lezyonlar

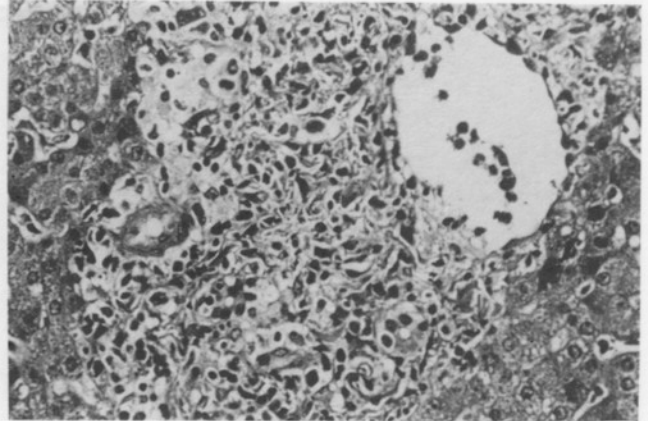
Karaciğer parenkiminin oksijenli kanının yaklaşık olarak % 30'unu sağlayan hepatik arter safra kanalları ve portal ven dalları da dahil, hiler ve portal yapıların en önemli kan kaynağıdır (35,42,54).

Hepatik Arter Trombozu

Hepatik arter trombozu çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha sık görülür. Belirtileri arasında, ateş, serum transferaz aktivitelerinde ani yükselme, infekte karaciğer infarktüslerinden kaynaklanan yineleyen septisemi ve safra göllenmeleri biulunur (66). Çoğu vakada retransplantasyon gereklidir. Hepatik arter trombozu OLT sonrası ilk üç hafta içerisinde oluşur.

Çıkartılan allograftta zonal infarktüs alanları görülür, zon 3 ya da zon 3 ve 2'yi tutan koagülasyon nekrozunun çevresinde sağlam periportal hepatositler odaksal olarak görülebilir (Resim 2).

Karaciğerde iskemik hasarın eşit olmayan dağılımı nedeniyle iğne biopsisi damar trombozu tanısında fazla duyarlı olmayan bir tanı yöntemidir. Hepatik arter trombozunun tanısı klinik, cerrahi, sonografik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucu konulabilir. Karaciğer biopsisinde iskemi, nekroz ya da infarktüs görüldüğünde infeksiyon kaynağı olabilecek bu lezyonlarda mantar ya da bakteri varlığı özel boya yöntemleri ile araştırılmalıdır.



Resim 5: Karakteristik bücresel rejeksiyon: Ödemli portal bölgede karışık iltibapsal hücre infiltrasyonu, zedelenmiş safra kanalı dalları (rejeksiyon kolanjit) ve endotelit görülmektedir (H-E, x 200).

Portal Ven Trombozu

Portal ven trombozu hepatik arter trombozundan daha az sayıda görülür (Resim 3). Genellikle hepatik arter trombozunu komplike eder. Belirtileri değişkendir, ağır akut hepatosellüler hasardan hiçbir bozukluk olmayışına kadar değişebilir (34).

Akut Massif Karaciğer Nekrozu

OLT'lı hastalarda farklı klinik ve patolojik özellikleri olan bir fulminant karaciğer yetmezliği sendromu görülebilir (37). Tipik klinik görünüm sakin bir postoperatif dönemin ardından graft işlevlerinde ani bir bozukluk ve hızla gelişen graft yetmezliğidir (30). Patolojik değişiklikler zon 3 ve 2'yi, bazen de tüm lobulusu tutabilen tipik koagülasyon nekrozu ile hafif iltihabi infiltrasyon şeklindeki iskemik hasar göstergeleir (Resim 4). Portal bölgeler sağlam kalır. Geride kalan hepatositlerde regeneratif değişiklikler gözlenebilir. Bu tip akut graft yetmezliğinin nedeni bilinmemektedir. Büyük arter ve venlerde tıkaçıcı bir lezyon yoktur. Yine de, histolojik bulgular iskemik tipte bir hasarın sonuçlarını yansıtır (37).

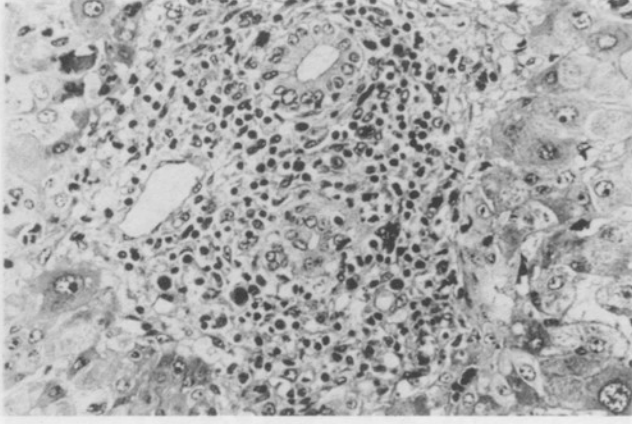
Rejeksiyon

Konağın grafta karşı gösterdiği immunolojik reaksiyonlar sonucu gelişen klinik ve patolojik bir durum olarak tanımlanan hepatik allograft rejeksiyonu graft hasarı ve yetersizliğine neden olabilir. Transplantasyon sonrası akciğer işlev bozukluğunun en sık görülen nedeni olan rejeksiyon, graft kaybının da en önemli etkenidir. Yaklaşık olarak karaciğer allograftlarının % 80'i bir ya da daha fazla sayıda akut rejeksiyon atağı geçirir (11,58). Karaciğer allograft rejeksiyonuna özgü histopatolojik bulgular tamamıyla tanımlanmıştır (11,13,32,37,38,39,58,67). Karaciğer allograft rejeksiyonu pratik açıdan akut ve kronik olarak değerlendirilmektedir.

Akut allograft rejeksiyonun klinik belirtileri ateş, halsizlik, karın ağrısı, hepatosplenomegali, iştahsızlık, T tüpünden gelen safra miktarında azalma ve karaciğer enzim aktivitesinde artıştır. Yine de, klinik belirtiler her zaman histopatolojik özelliklere eşlik etmeyebilir. Karaciğer allograft rejeksiyonu diğer organ transplantlarında olduğu gibi hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon alt gruplarına ayrılır.

Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon önceden oluşmuş (preforme) antikorlar ile yönlendirilir. Graft revaskülarizasyonundan sonra



Resim 6: İnterlobuler safra kanalında rejeksiyon kolanjit. Epitel hücrelerinde degeneratif değişiklikler ve iltihap hücreleri infiltrasyonu görülmektedir (H-E, x 200).

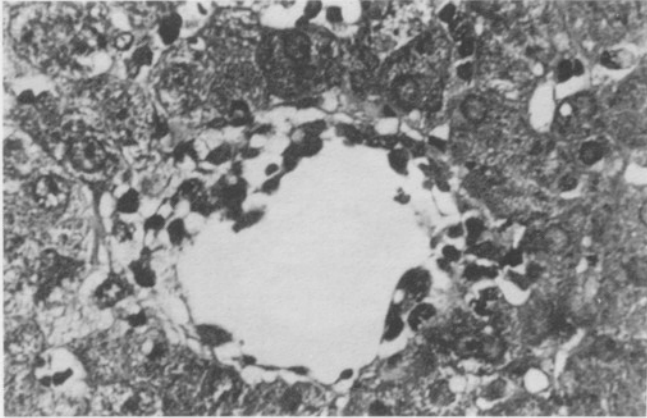
ki dakikalar içinde başlayan bu durum hızla graft yetmezliğine neden olur. Böbrek ve kalp allograftlerinde sık görülmesine (5,68) karşın karaciğer allograftlerinde ender olarak görülür ve böbrek greftlerindekiyle kıyasla daha yavaş gelişir (18,57,63). Hiperakut karaciğer allograft rejeksiyonunda preforme antikorlar ABO kan grubu antijenlerine, major doku uyumu (MHC) antijenlerine ya da damar endotel hücre (VEC) antijenlerine karşı yönlenebilir. Hemorajik infarktüsü ile sonlanan hiperakut rejeksiyon ABO uyumsuzluğu olan greftlerde uyumsuzluk olmayanlara kıyasla beş kat daha fazla görülür (14). MHC antijenlerine karşı antikorların varlığı hasta serumunun olası vericinin lenfositleri ya da lenfosit paneli ile karşı eşleştirme yapılarak araştırılabilir. VEC'e karşı antikorlar vericiye özgüdür (4,8). VEC antijenleri monositler ile de taşınabilir (61). Revaskülarizasyondan hemen sonra gelişen ilerleyici ve ağır koagulopati, antikor ile yönlendirilen hiperakut rejeksiyon şüphesini uyandırmalıdır. Bu vakalarda, revaskülarizasyondan sonra alınan postperfüzyon karaciğer biopsisinde sinuzoidlerde polimorf nüveli lökosit kümelenmeleri ve hepatositlerde tek hücre nekrozları görülür. Histolojik değişiklikler "korunma" hasarında görülenlere benzer. Immunohistokimyasal yöntem ile postperfüzyon biopsisinde immunoglobulin (IgG ya da IgM) ve

kompleman komponentlerinin (C3 ve/veya C1q) granüllü bir biçimde sinuzoidler boyunca yaygın olarak biriktiği saptanır. Sinuzoidlerde fibrinojen birikimi de görülebilir.

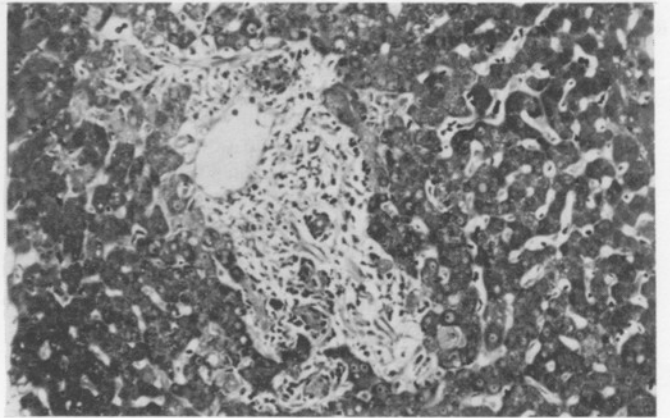
Akut Hücresel Rejeksiyon

Akut hücresel karaciğer allograft rejeksiyonu transplantasyondan sonraki günler, haftalar içinde oluşur. OLT sonrası en erken 2-3 gün sonra görülebilir. Eğer hastanın immunosupresyonu yetersiz değilse iki aydan sonra ender olarak görülür. Akut hücresel rejeksiyon esas olarak immün hücreler ile yönlendirilir, yine de humoral bileşenler de olayda rol oynayabilir. Transplantasyon sonrası dönemin başlangıcında histolojik olarak rejeksiyon tanısı güç değildir. Histopatolojik özellikler karakteristiktir (Resim 5). Portal bölgeler ödem ve karışık hücresel infiltrasyon nedeniyle genişler. İltihabi infiltrasyon baskın olarak immunoblast, lenfosit, plazmasit ve makrofaj gibi mononükleer hücrelerden oluşur. Immünoboyama ile hücrelerin çoğunun T hücresi (ya yardımcı T ya da yardımcı T ve baskılayıcı/sitotoksik T hücreleri) olduğu görülür (10,50). Mononükleer hücreler arasında nötrofiller ve eozinofiller de bulunur. Bazı vakalarda, başlangıçta infiltrasyonda eozinofiller baskın olabilir. Eozinofillerin varlığı allerjik ilaç reaksiyonunu taklit etse bile, ayırıcı tanıda viral hepatit söz konusu olduğunda eozinofiller rejeksiyon tanısında yardımcı olur. İltihap hücreleri genellikle portal bölgelerde sınırlıdır. İltihap hücrelerinin portal ven endotel hücrelerinin altında ve endotel hücrelerinin içine girmiş olarak bulunması özellikle karakteristiktir ve endoteliit ismini alır (37,39). Endoteliitteki immunositler başlıca yardımcı ve baskılayıcı/sitotoksik T hücreleri ile doğal öldürücü (NK) hücrelerden oluşur (39). İltihap hücreleri portal ven ve kapillerlerin lumenlerini doldurabilir ve damarları tıkeleyebilir. Diğer durumlarda, portal venlerin lumeni genellikle açıktır.

Küçük interlobuler safra kanallarının hasarı ve infiltrasyonu (rejeksiyon kolanjit) (Resim 6) akut hücresel rejeksiyonun önemli bir özelliği olup sıklıkla görülür. Nötrofil ve lenfositler safra kanalı epiteline girerler. Epitel hücrelerinde vakuolizasyon, balonlaşma, sitoplazmada eozinofilik değişim ve nükleer piknosis gibi degeneratif değişiklikler ve mitotik aktivite gibi regeneratif değişiklikler görülür. Çoğunlukla çapları 30-60 µm arasında değişen safra kanalları etkilenirse de çapı daha geniş olanlar da bazen tutulabilir. Hepatik arter dalları iltihap hücreleri tarafından infiltre edilebilir, hatta



Resim 7: Terminal hepatik venülde rejeksiyon endoteliiti. Lumende ve subendotelyal kısımda lenfositlerin endotelde oluşturduğu invazyon görülmektedir (H-E, x 400).



Resim 8: Kısmen tedavi edilmiş rejeksiyon. Ödemli ve genişlemiş portal bölgede az sayıda iltihap hücreleri infiltrasyonu, safra kanalında zedelenme ve safra kanalcıklarında bafif proliferasyon bulunduğu görülmektedir (H-E, x 100).

seçilemeyebilir, ancak, nekrotizan arterit nadirdir (11,70). Parenkimde genellikle sinuzoidleri döşeyen hücrelerde aktivasyon ve iltihap hücresi sayısında hafif artış görülür. Az sayıda hepatositte balonlaşma ya da eozinofilik degenerasyon bulunabilir. Kolestaz sıklıkla mevcuttur. Terminal hepatik venüllerde portal venlerdeki benzer değişiklikler gözlenir (Resim 7). Bu değişiklikler karaciğer allograft rejeksiyonundaki başlıca hedefin endotel hücreleri ve safra kanalı epitel hücrelerinde bulunan antijenler olduğunu göstermektedir. Safra kanalı epiteli; portal, sentral ven ve hepatik arter endoteli transplantasyonu izleyerek HLA-DR antijenlerini taşımaya başlar (24,50). HLA sınıf II antijenleri rejeksiyonda öncelik taşıyan antijenlerden biri olabilir. Rejeksiyon tanısında güçlük: (1) özellikle viral hepatit gibi durumlar birlikte bulunduğu, (2) karaciğer biopsisi yüklü immunosupresif tedavi uygulandıktan sonra alındığında, söz konusu olabilir.

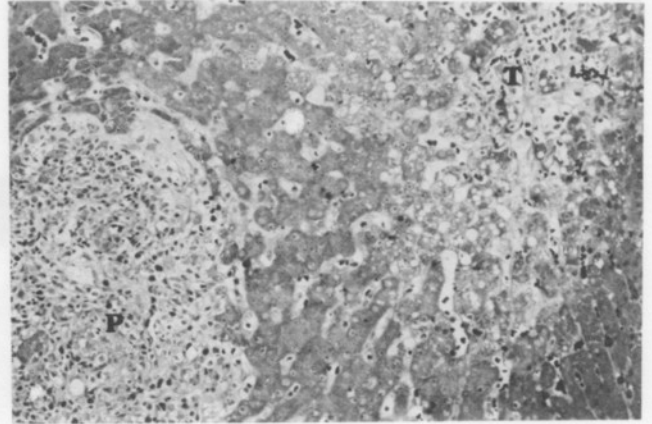
Genel olarak, hücresele rejeksiyon, ender vakalar dışında, antirejeksiyon tedavisine çok iyi yanıt verir.

Kısmen Tedavi Edilmiş Rejeksiyon (Partially Treated Rejection)

Rejeksiyon tedavisinden 1 ya da 2 hafta sonra biopsi örneklerinde özellikle mononükleer hücre kısmı olmak üzere iltihap hücreleri genellikle azalır ya da kaybolur. Endoteliit düzelebilir ya da düzelmebilir. Ödemli portal bölgelerde az sayıda nötrofil, plazmasit ve eozinofiller bulunabilir. Portal bölgelerde hafif fibrozis görülebilir. Kısmen tedavi edilmiş rejeksiyondaki değişiklikler akut mekanik safra kanalı obstrüksiyonunda daha belirgin iken safra kanalı epitelindeki degeneratif değişiklikler kısmen tedavi edilmiş rejeksiyonda görülür (Resim 8). Uygun tanı için önceden uygulanmış olan antirejeksiyon tedavisi ile ilgili bilgi edinilmesi gereklidir. Güç vakalarda, birbirini izleyerek alınan biopsilerde rejeksiyon tedavisi sonucu alınan histolojik yanıtın değerlendirilmesi ile rejeksiyon tanısı doğrulanır. Antirejeksiyon tedavisinin histolojik etkileri klinik görünüm ile her zaman paralellik gösteremeyebilir. Bu nedenle, antirejeksiyon tedavisinin histolojik etkileri klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.

Rejeksiyonun Derecelendirilmesi

Akut hücresele rejeksiyonun ağırlık ve tedaviye yanıt açısından histolojik olarak derecelendirilmesi hâlâ çelişkilidir (38). Arterit, safra kanallarında sayıca azalma, hepatosellüler balonlaşma, nekroza gidiş (drop-out) ya da nekroz önemli kötü prognoz göstergeleri olarak kabul edilir (58). Bu kriterlerin rejeksiyonun ağırlığını önceden belirlemek için kullanılmaları güçtür, çünkü: (1) arterit başlıca büyük arterleri tutar, bunlar da biopsi örneklerinde bulunmaz; (2) rejeksiyonun birçok olası histolojik görünümü vardır; (3) hepatosellüler balonlaşma, nekroza gidiş ya da nekroz rejeksiyon ile ilgili olmayabilir; viral hepatit, ilaç toksisitesi, ağır "korunma hasarı" ya da hepatik arter veya portal ven kan akımında bir bozukluk sonucu oluşmuş iskemiye bağlı olarak gelişmiş olabilir; (4) klinikopatolojik ilişkinin her zaman söz konusu olmadığı unutulmamalıdır. Hücresele rejeksiyon sırasında ya da rejeksiyon tedavisini izleyerek alınan biopsilerde sentrolobuler balonlaşma, hepatositlerde nekroza gidiş ya da nekroz geleneksel rejeksiyon tedavisine çok az yanıt veren hastalarda görülür. Sentrolobuler hepatosit degenerasyonu rejeksiyonları tedaviye dirençli olan ve immunofloresan yöntemi ile sinuzoidlerde IgG ve kompleman fiksasyonu saptanan hastalarda görülebilir. Bu hastaların uygulanan siklofosfamid ve plazmaferez tedavisinden yararlanmaları olayın kombine humoral ve hücresele bir rejeksiyon olduğunu gös-

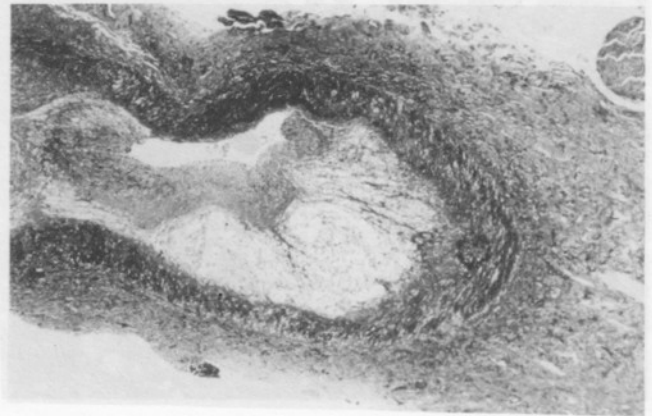


Resim 9: Ağır derecede hücresele rejeksiyon: Sentrolobuler hepatositlerde nekroz (T = terminal hepatik venül) ve sinuzoidler ile Disse aralıklarında eritrosit infiltrasyonu; portal bölgede (P) ise yoğun karışık iltihap hücresi infiltrasyonu, ödem, rejeksiyon kolanjit ve endoteliit görülmektedir (H-E, x 100).

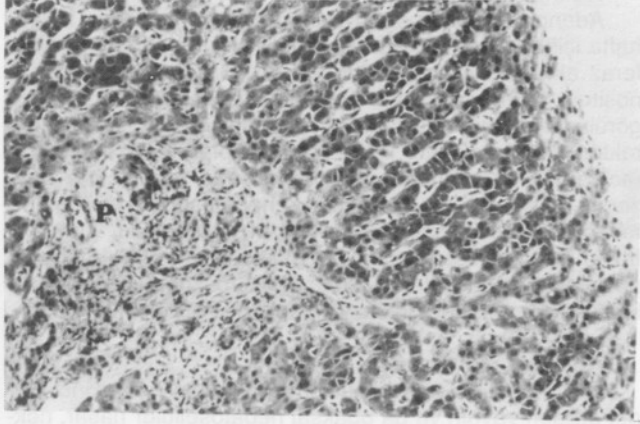
termektedir (18). Bazı araştırmacılar ise hepatik ven dallarının flebiti ve/veya endoteliitinin sinuzoidal kan akımında bir engel oluşturarak sinuzoidal dilatasyon ve hepatosit nekrozlaşmasına neden olabileceğini ileri sürmektedir (Resim 9). Sentrolobuler nekroz devam ederse, duktopeni ya da safra kanallarında sayıca azalma sendromu (VBDS) oluşabilir (40).

Kronik Nonsellüler Rejeksiyon (Hücresele Olmayan Rejeksiyon)

Kronik nonsellüler rejeksiyon transplantasyondan haftalar, aylar sonra oluşur. Sıklıkla OLT'den 3,4 ay sonra görülür, ancak 7 hafta denli erken bir dönemde de gözlenebilir (36). Kronik rejeksiyon (KR) uzamış ağır hücresele rejeksiyonu, çok sayıda hücresele rejeksiyon atağını ya da süregelen hafif dereceli hücresele rejeksiyonu izleyebilir. Karakteristik histolojik değişiklikler: (1) ufak safra kanallarında sayıca azalma [safra kanallarında azalma sendromu (VBDS)]; (2) hepatik arter dallarında subintimal lipid yüklü makrofaj ya da köpüksü hücre birikimine bağlı olarak daralma ya da tıkanma (rejeksiyon arteriopatisi); (Resim 10) (3) sentrolobu-



Resim 10: Rejeksiyon arteriopatisi: Orta boy bir hepatik arter dalının lumeninde subintimal lipid yüklü makrofaj birikiminin neden olduğu ileri derecede daralma görülmektedir (H-E, x 100).



Resim 11: Kronik rejeksiyon: Portal bölgede (P) safra kanalı hasarı, lenfosit infiltrasyonu ile fibrozisten oluşan fibroinflamatuar lezyon görülmektedir (H-E, x 100).

ler nekroz, fibrozis ve kolestaz ile; ve (4) çok hafif derecede iltihap ve portal fibrozisdir (11, 25, 32, 36, 38, 40, 44, 46, 47, 58, 67) (Resim 11). Rejeksiyon arteriopatisinin patogenezi bilinmemektedir. Bilinen T hücrelerine bağımlı immun stimülasyonları ile dendritik hücrelerin arter duvarındaki varlıkları arterin kendi içeriğine ya da hasarlanmış damar duvarından geçebilen ekzojen antijenlere yönelmiş immunolojik bir reaksiyonun varlığını gösterebilir (46). Patogenezi belli olmadığı halde sonuçları bilinmektedir. Sentrobüler hepatositlerde nekroza, iskemik sonucu fibroze ve safra kanallarının kanlanması sağlayan prebilyer plexus hepatik arterden kaynaklandığı için safra kanalı hasarı ve kaybına neden olur. Bu da, VBDS'nun iskemik zedelenme sonucu oluştuğunu gösterir.

Safra kanalı lezyonlarının kronik rejeksiyon ve VBDS'daki benzerliği safra kanallarının harabiyetinden immunolojik hasarın sorumlu olduğunu gösterir (11, 45, 51). Ayrıca, daha geniş safra kanallarında primer sklerozan kolanjitte görülenlere benzer fibroinflamatuar lezyonlar izlenir. Zedelenme devam ettikçe safra kanallarının belirlenmesi güçleşebilir, geride kalan safra kanalı yapılarını ortaya çıkarabilmek için D-PAS, trikrom gibi özel boyalar ya da keratin gibi immunohistokimyasal boyaların uygulanması gerekebilir. Karaciğer biopsilerinde orta boy ve geniş hepatik arter dalları bulunmaz, bu nedenle, rejeksiyon arteriopatisi genellikle çok ender olarak kronik rejeksiyon tanısına katılır. Sinuzoidlerde lipid yüklü makrofaj topluluklarının bulunması rejeksiyon arteriopatisinin varlığını belirlemede yararlı olabilir (Resim 12). Bu köpüksü hücreler ayrıca hepatik arter dallarının adventisyası içinde, hiler sinirlerde, lenf gangliyonlarında, geniş safra kanallarının duvarında ve glisson kapsülünde mezotel örtüsünün hemen altında gözlenmiştir. Kronik rejeksiyonlu hastalarda alkalın fosfataz ve gamma glutamil transferaz aktivitelerinde asemptomatik, sinsli bir artış olur ve sonuçta sarılık gelişir. Bu durum genellikle immunosupresif tedaviye dirençlidir ve geç graft yetersizliğinin en önemli nedenidir.

İnfeksiyon

Transplantasyondan hemen sonraki dönemde sıklıkla görülen infeksiyonlar erken post operatif dönemdeki ölümlerin çoğunda ölüm nedenini oluşturur. Bakteri ve mantar infeksiyonları diğer organ sistemlerini tutma eğilimindedir, allograftları ise sıklıkla viral infeksiyonlar etkiler.

Bakteriyel infeksiyonlar

Karaciğer infarktüsleri infekte olabilir ve karaciğer biopsi örneklerinde görülebilen abseleri oluşturabilir. Assendan bakteriyel kolanjitte başlıca bulgular portal bölgelerde ödem, safra kanalcık proliferasyonu, safra kanallarının çevresinde, duvarlarının içinde ve lumenlerinde polimorf nüveli lokositlerin bulunmasıdır. Bakteriyel infeksiyona neden olan en önemli risk faktörü transplantasyon işleminin süresidir, infeksiyon sonucu ölümlerin % 81'inde etken bakteriyel infeksiyonlardır (48).

Mantar infeksiyonları

Karın içi mantar infeksiyonları safra göllenmesi, postoperatif birikintiler, barsak perforasyonu ve yara abseleri sonucu oluşabilir. Sistemik mantar infeksiyonları çok ağır hastalarda görülebilir (13). En sık görülen etken *Aspergillus fumigatus*'tur, bunu candida türleri izler (9). Her nedense, karaciğer biopsi örneğinde hiçbir zaman mantar infeksiyonu görülmez.

Viral infeksiyonlar

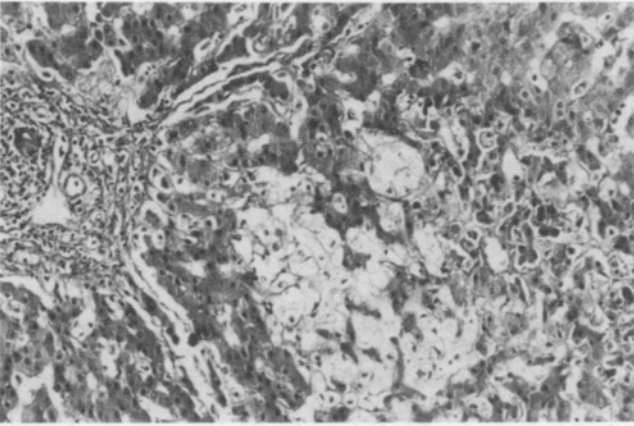
"Fırsatçı" (Opportünistik) Virüsler

Sitomegalovirus (CMV)

CMV hepatitinin hastaların en çok % 48'inde görülebileceği bildirilmektedir (23). En sık transplantasyon sonrası 4-8 haftada görülen CMV hepatiti ya primer bir infeksiyonu ya da sessiz bir infeksiyonun reaktivasyonunu yansıtır. Patolojik olarak herhangi bir fark saptanmasa bile primer infeksiyon daha ağır seyreder (55). Karaciğerde CMV infeksiyonu klinik olarak rejeksiyonu taklit edebilir ve hemen her zaman ateş, karaciğer enzim aktivitesinde artış, lokopeni ve trombositopeni ile birlikte seyreder. Karakteristik histopatolojik lezyon ufak, 10-20 hücrelik, nötrofil kümelenmeleri (mikroabse) ya da nekrotik bir hepatositi çevreleyen karışık iltihap hücresi toplulukları (mikrogranulom) ve genişlemiş mezenkim ya da parenkim hücrelerinin nukleuslarında eozinofilik, sitoplazmalarında ise bazofilik inklüzyonların bulunmasıdır (1). Transplantasyondan sonra en erken 9, en geç 92 gün sonra görülebilir. Lobuluslarda nekroinflamatuar aktivite görülebilirse de yaygın nekroz enderdir. Tanı formalin tesbitli parafin bloklardan hazırlanan kesitlere uygulanan immunohistokimyasal boyama ile değişik CMV antijenleri saptanarak doğrulanır. Biopside mikroabse ya da viral inklüzyon yokluğunda CMV infeksiyonu şüphelenilen hastalarda tanıyı kolaylaştırabilmek amacıyla CMV-DNA için insitu hibridizasyon ya da immunohistokimyasal boyama gibi hassas yöntemlere başvurulabilir (49). CMV hepatiti tanısının hızla doğrulanması çok önemlidir, çünkü gansiklovir ile hastalığın tedavisi mümkündür (16).

Herpes Simplex ve Varisella Zoster Virüsleri

Herpes Simplex I ve II ile Varisella zoster virüsleri da allograft hepatitinin etkenleri olarak saptanmıştır. Bunlar, CMV hepatitinden daha önce oluşur ve en erken transplantasyon sonrası 3. günde görülebilir. Klinik görünüm rejeksiyon ya da diğer hepatit tiplerini andırabilir. CMV hepatitinin tersine, herpes hepatiti tedavi edilmediğinde submassif ya da massif karaciğer nekrozuna neden olabilir (20). Lobuluslarda değişik bir biçimde baskın olarak nötrofilik iltihap hücreleri ile karışmış sınırlı asidofilik hepatosit nekrozlarının oluşturduğu odaklar görülür. Daha ağır hepatitte bu nekrotik odakların çevresindeki canlı hepatositlerin nüvesinde buzlu cam görünümü bulunabilir. Karakteristik Cowdry Tip A inklüzyonları nadiren görülür. Karaciğerde herpes virus antijen-



Resim 12: Kronik rejeksiyon: Sinuzoidlerde lipid yüklü makrofağ kümelenmeleri görülmektedir (H-E, x 100).

lerinin saptanmasında immunohistokimyasal inceleme yardımcıdır. Asiklovir ile etkin tedavi mümkün olduğu için erken tanı çok önemlidir.

Epstein-Barr Virus (EBV)

EBV hepatiti allograftlarda transplantasyon sonrası ilk 2-3 ay boyunca görülür. Klinik belirtileri ve semptomlar enfeksiyöz mononükleaza benzer. Karaciğer enzimlerinde hafif artış görülebilir. Hemen her zaman periferik dolaşımdaki lenfositlerin % 10-50'sini dolaşan atipik lenfositler oluşturur (53).

Histopatolojik değişiklikler portal bölge ve sinuzoidlerin bazıları atipik olan lenfositler tarafından infiltrasyonu ve çok hafif hepatosellüler hasardan portal bölge ve sinuzoidlerde immunoblastik lenfomada olduğu gibi atipik çentiksiz büyük hücreler ve immunoblastların oluşturduğu karışık infiltrasyona kadar değişiklik gösterir (20). Bu vakalarda safra kanalı hasarı hafiftir ancak hücrel rejeksiyonda görülenden ayırd etmek güç olabilir. Birbiriyle orantılı olmayan yoğun portal bölge iltihabı ile hafif safra kanalı hasarı EBV enfeksiyonu tanısını destekler. EBV enfeksiyonundaki infiltrasyonun immunofenotipik değerlendirilmesi bunların sas olarak T hücrelerini içeren akut hücrel rejeksiyonun tersine baskın olarak B hücrelerinden oluştuğunu göstermiştir (53). Immunohistokimyasal olarak EBV antijenlerinin araştırılması ve serolojik çalışmalar da EBV tanısını doğrulamada yardımcı olur.

Bağıışıklık sistemi baskılanan organ transplant alıcılarında lenfoproliferatif hastalık görüme sıklığında bir artış vardır. Bu tümörler sıklıkla B hücre kaynaklıdır ve aktif EBV enfeksiyonu ile birliktedir (27). Transplantasyon sonrası görülen lenfoproliferatif hastalıkların mikroskopik görünümü lenfoid hücrelerde yaygın bir proliferasyon şeklindedir. Bazı lezyonlar polimorfik görünümde olabilir ve değişen oranlarda küçük lenfositler, küçük ve büyük çentikli ve çentiksiz lenfositler, immunoblastlar, plazmasitoid hücreler ile plazma hücrelerini içerebilir, bazı lezyonlar ise monomorfik olup aynı farklılaşma evresindeki uniform lenfoid hücrelerinden oluşabilir.

Immunoglobulin gen yeniden sıralama çalışmaları ile de saptandığı gibi polimorfik görünüm klonal ya da nonklonal olabildiği halde monomorfik görünüm hemen her zaman klonalite ile ilişkilidir (45). Hem klonal hem de nonklonal lezyonlar immunosüpresyon dozu azaltıldığında sıklıkla geriler (45,60).

Adenovirus

Adenovirus enfeksiyonu transplantasyon sonrası ilk 4-5 hafta içinde oluşur. Hastalar genellikle ateş ve aminotransferaz aktivitesinde artış ile başvurur. Histolojik olarak, monositoid hücre toplulukları ile hepatosellüler nekroz odakları görülür. Nekrotik odakların çevresindeki hepatositlerde karakteristik intranükleer inklüzyonlar saptanabilir (6,72). Karaciğerdeki lezyonlar herpes hepatitinde görülenlere benzerse de adenovirus hepatitinde, hepatosellüler nekroz ve mononükleer iltihapsal yanıtın miktarı daha azdır. Tanı için frozen-section kesitlere immunohistokimyasal olarak adenovirus boyası uygulanır. Elektron mikroskopunda vironların kristal dizileri nükleer inklüzyonlar içinde görülebilir.

Hepatotropik Viruslar

Viral hepatit birçok çeşitli virus ile enfeksiyona ikinci olarak gelişen yaygın ya da odaksal hepatosellüler hasar, nekroz ve/veya iltihap olarak tanımlanır (20). Viral hepatit akut ya da kronik olabilir. Histolojik özellikler akut ve kronik hepatiti belirgin olarak birbirinden ayırmaz. Bu nedenle, bu iki hastalık birbirinden hastalığın uzunluk süresi gözönüne alınarak ayrılır, sınır olarak 6 ay kabul edilir (33).

Allograftta görülen viral hepatitin patolojisi allograft olmayan karaciğer görülenlere benzer (12). Hepatotropik virüsler içinde [yani, A hepatiti (HAV), B hepatiti (HBV), C hepatiti (HCV), delta hepatiti (HDV) ve E hepatiti (HEV)] araya giren enfeksiyon ya da yineleyen enfeksiyon şeklinde karaciğer allograftlarını etkilediği bilinen iki virus HBV ve HCV'dir.

İlaç Toksisitesi

Belli bir etkenin karaciğer allograftlarına zarar verdiği ileri sürmek çok güçtür, çünkü: (1) hasta sıklıkla birkaç adet olası hepatotoksik ilaç almaktadır; (2) bu etkenler ile tedavi edilen hastalık ya da hastalıkların kendisi allograftı etkileyebilir; ve (3) allograftlarda kullanılan siklosporin A ve FK-506 gibi ilaçların hepatotoksitesi tam olarak tanımlanmamıştır. Siklosporin A tedavisine ikincil olarak gelişen hepatotoksiste transplant alıcılarında bildirilmiştir (17). En sık görülen bozukluk doza bağımlı olan ve doz azaltıldığında geriye dönebilen, serum bilirubin düzeyindeki artıştır (59). Siklosporin sonucu oluşan hafif derecede kolestatik zedelenme genellikle kişiye özgü olup asemptomatiktir, ancak, karaciğerde önceden bir hastalık varsa tanıda güçlük oluşabilir. Siklosporin A hepatotoksitesini incelemek diğer allograft alıcılarına kıyasla, karaciğer transplant alıcılarında çok zordur. Çünkü, karaciğer allograft alıcılarında serum bilirubin yüksekliliğine ya da karaciğer enzim aktivitesinde artışa birçok etken katılabilir. Karaciğer transplantasyonundan sonraki başlangıç döneminde görülen fonksiyonel kolestazda siklosporin A'nın rolü tam olarak kesinleşmemiştir. Siklosporin ile ilgili histopatolojik bulguların dökümü hayvan çalışmaları ve vaka bildirileri ile sınırlıdır (3). Bu bulgular kolestaz ve hepatositlerde tek tük asidofilik degenerasyonu içerir (26). Bunlara ek olarak, hayvan çalışmalarında sentrolobuler steatozis de bildirilmiştir (3).

Bilinen diğer hepatotoksik ilaçlarına llograftlarda allograft olmayan karaciğerlerde olanlara benzer etki gösterdiği düşünülmektedir.

Hiperalimentasyon

Uzun süreli total parenteral besleme (TPN) bazı karaciğer allograft alıcılarında gerekebilir. TPN'nin neden olduğu histopatolojik değişiklikler graft olmayan karaciğerlerde tanımlanan bulgulara benzer (2,28). Bu değişiklikler hepatosellüler ve kanaliküler kolestaz, steatozis, portal bölgede ilti-

hap ve fibrozis ile safra kanalcık proliferasyonudur. TPN'e bağlı olarak oluşan değişikliklerin tanınması mekanik biliyer obstrüksiyon gibi diğer etkenlerin araştırılmaması açısından önemlidir.

Yineleyen Hastalıklar

Karaciğer habis tümörlerinin, B ve C tipi viral hepatit ile Budd-Chiari sendromunun karaciğer transplantasyonu sonrası nüks ettiği bilinmektedir (15,52,65,69).

Tümör Nüksü

Tümör yinelemesi, hepatosellüler karsinom, kolanjiokarsinom ya da metastatik tümör için karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalarda en sık görülen ölüm nedenidir (52). Yineleyen ya da metastatik neoplazmlar ya transplant edilen karaciğerde ya da karaciğer dışı bölgelerde oluşabilir. Uzun süreli sağkalım, fibrolameller karaciğer karsinomu, epitelioid hemangioendotelyoma ve metastatik nöroendokrin tümörler gibi düşük dereceli habis tümörü olan hastalarda görülür.

Viral Hepatitin Yinelenmesi

B hepatiti karaciğer allograftlarda yineleyen B hepatiti çok iyi dökümlenmiştir. Histopatolojik bulgular araya giren hepatittekine benzer. Bu enfeksiyonun yüksek nüks oranı nedeniyle B hepatitli hastalarda karaciğer transplantasyonu serumda HB DNA'sı saptanmadığı durumlarda düşünülmelidir.

C hepatiti HCV'ye özgü göstergelerin yardımı ile PCR sonrası HCV-DNA'sının saptanması gibi, karaciğer allograftlarında yineleyen HCV enfeksiyonu dökümlenmiştir. Histopatolojik değişiklikler akut hepatitten güveyeniği nekrozu olan ya da olmayan kronik hepatite kadar değişiklik gösterebilir.

Budd-Chiari Sendromu

Budd-Chiari sendromu yineleyebilir. Altta yatan hastalık, örneğin myeloproliferatif bozukluk gibi, tedavi edildiğinde yineleme sıklığı azalır.

Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün kronik aktif hepatit gibi diğer kronik karaciğer hastalıklarının da yinediği bildirilmiştir. Bu hastalıklara özgü göstergelerin ve karaciğer biopsisinde patognomonik bulguların olmayışı tanının konulmasını güçleştirebilir ve hatta olanaksızlaştırabilir.

Teşekkür: Bu derlemenin yazımı sırasındaki değerli ve özverili katkıları için Mrs. Kula Hrisovulos ile Mr. Niko Dimopoulos'a, fotoğraflar için Ms. Sharon Smith'e içtenlikle teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- Bach N, Thung SN, Berk PD: The liver in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In Bianchi L, Gerok W, Maier KP: Infectious Diseases of the Liver, p. 333. Boston, Kluwer Academic Publishers, 1990.
- Barrett Dahms B, Halpin TC, Jr: Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. Gastroenterology 81: 136-144, 1981.
- Farthing MJG, Clark ML: Nature of the toxicity of cyclosporin A in the rat. Biochem Pharmacol 30: 3331-3316, 1981.
- Brasile L, Zebre T, Rabin B: Identification of the antibody to vascular endothelial cells in patients undergoing cardiac transplantation. Transplantation 40: 672-675, 1985.
- Busch GJ, Reynolds ES, Galvnek EG, et al: Human renal allografts. The role of vascular injury in early graft failure. Medicine 50: 29-83, 1971.
- Carmichael GP, Jr, Zahradnik JM, Mayer GF, et al: Adenovirus hepatitis in an immunosuppressed adult. Am J Clin Pathol 71: 351-355, 1979.
- Christoffersen P, Poulsen H, Skeie E: Focal liver cell necrosis accompanied by infiltration of granulocytes arising during operation. Acta Hepato-Splenologia (Stuttgart) 17: 240-245, 1970.
- Class FHJ, Paul LC, VanEs LA- et al: Antibodies against donor antigens on endothelial cells and monocytes in eluates of rejected kidney allografts. Tissue Antigens 15 (Suppl): 19-24, 1980.
- Cuervas-Mons V, Martinez AJ, Dekker A, et al: Adult liver transplantation: An analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. Hepatology 6: 495-501, 1986.
- Demetris AJ, Lasky S, Van Thiel DH, et al: Induction of Dr/la antigens in human liver allografts. Transplantation 40: 504-509, 1985.
- Demetris AJ, Lasky S, Van Thiel DH: Pathology of hepatic transplantation. A review of 62 adult allograft recipients immunosuppressed with cyclosporine/steroid regimen. Am J Pathol 118: 151-161, 1985.
- Demetris AJ, Jaffee R, Sheahan DG, et al: Hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. Am J Pathol 125: 161-172, 1986.
- Demetris AJ, Jaffe R, Starzl TE: A review of adult and pediatric post-transplant liver pathology. Pathol Annu 11: 347-386, 1987.
- Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, et al: Antibody mediated rejection of human orthotopic liver allografts: a study of liver transplantation across ABO blood group barriers. Am J Pathol 132: 489-502, 1988.
- Duquesnoy RJ: Is there hyperacute rejection of the liver? Transplant Proc 21: 3506-35-07, 1989.
- Erice A, Jordan MC, Chace BA, et al: Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in transplant recipients and other immunocompromised hosts. JAMA 257: 3082-3087, 1987.
- European Multicentre Trial Group: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: One year follow-up of a multicentre trial. Lancet 2: 986-987, 1983.
- Evrard H, Miller C, Schwartz M, et al: Resistant hepatic allograft rejection successfully treated with cyclophosphamide and plasmapheresis. Transplantation 50: 702-704, 1990.
- Gerber MA, Thung SN: The localization of hepatitis virus in tissues. Int Rev Exp Pathol 29: 49-76, 1979.
- Gerber MA, Thung SN: Viral hepatitis: Pathology. In Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Schaffner F: Bockus Gastroenterology, Vol V, The Liver, p 2825, Philadelphia, Saunders, 1985.
- Gerber MA, Thung SN: The diagnostic value of immunohistochemical demonstration for hepatitis viral antigen in the liver. Hum Pathol 18: 771-774, 1987.
- Gerber MA, Thung SN: Normal histology of the liver. Am J Surg Pathol 11: 709-722, 1987.
- Gorensek MJ, Carey WD, Vogt D, et al: A multivariate analysis of risk factors for cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. Gastroenterology 98: 1326-1332, 1990.
- Gouw ASH, Hulstema S, Grond J, et al: Early Induction of MHC antigens in human liver grafts. An immunohistologic study. Am J Pathol 133: 82-94, 1988.
- Grond J, Gouw ASH, Poppema A, et al: Chronic rejection in liver transplants: a histopathologic analysis of failed grafts and antecedent serial biopsies. Transplant Proc 18: 128-135, 1986.
- Hamilton DV, Evans DB, Thiru S: Toxicity of cyclosporin A in organ grafting. In White DJG: Cyclosporin A: Proceedings of an International Conference on Cyclosporin A, p 393, Amsterdam, Elsevier, 1982.
- Ho M, Jaffe R, Miller G, et al: The frequency of EBV infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. Transplantation 45: 719-727, 1988.
- Hodes JE, Grosfeld JL, Weber TR, et al: Hepatic failure in infants on total parenteral nutrition (TPN): clinical and histopathologic observations. J Ped Surg 17: 463-468, 1982.
- Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, et al: Seroconversion from hepatitis B antigen to antibody in chronic type B hepatitis. Ann Int Med 94: 744-748, 1981.
- Hubscher SG, Adams DH, Buckels JAC, et al: Massive haemorrhagic necrosis of the liver after liver transplantation. J Clin Pathol 42: 360-370, 1989.
- Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, et al: Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: Considerations of preservation and early immunological injury. Hepatology 11: 932-941, 1990.
- Kemnitz J, Ringe B, Cohnert Tr, et al: Bile duct injury as a part of diagnostic criteria for liver allograft rejection. Hum Pathol 20: 132-143, 1989.
- Levy CM, Popper H, Sherlock S (criteria committee): Diseases of the liver and biliary tract: standardization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic criteria and diagnostic methodology. Fogarty International Center Proceedings No 22, DHEW Publication No (NIH) 76-725. Washington, DC, US Government Printing Office, 1976.
- Lerut JP, Iwatsuki S, Starzl TE: Human orthotopic liver transplantation: surgical aspects in 393 consecutive grafts. Transplant Proc 20: 603-606, 1988.

35. Loeffler L: Factors determining necrosis or survival of the liver tissue after ligation of hepatic artery. *Arch Pathol* 21: 496-503, 1936.
36. Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, et al: The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 7: 476-483, 1987.
37. Ludwig J: Histopathology of the liver following transplantation. In Madrey WC: Transplantation of the Liver, p 191, New York, Elsevier, 1988.
38. Ludwig J: Classifications and terminology of hepatic allograft rejection: Whither bound? *Mayo Clin Proc* 64: 676-679, 1989.
39. Ludwig J, Batts KP, Ploch M, et al: Endotheliitis in hepatic allografts. *Mayo Clin Proc* 64: 545-554, 1989.
40. Ludwig J, Gross JB, Jr, Perkins JD, et al: Persistent centrilobular necrosis in hepatic allografts. *Hum Pathol* 21: 656-661, 1990.
41. Male AJ: The minute structure of the liver: a review. *Glasgow Med J* 32: 283-301, 1951.
42. McMaster P, Walton RM, White DGD, et al: The influence of ischemia on the biliary tract. *Br J Surg* 67: 321-324, 1980.
43. Mitra SK: The terminal distribution of the hepatic artery with special reference to arterio-portal anastomosis. *J Anat* 100: 651-663, 1966.
44. Nakkleh RE, Schwarzenberg SJ, Bloomer J, et al: The pathology of liver allografts surviving longer than one year. *Hepatology* 11: 465-470, 1990.
45. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, et al: The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 133: 173-192, 1988.
46. Oguma S, Banner B, Zerbe T, et al: Participation of dendritic cells in vascular lesions of chronic rejection of human allografts. *Lancet* 2: 933-936, 1988.
47. Oguma S, Belle S, Starzl TE, et al: A Histometric analysis of chronically rejected human liver allografts: insights into the mechanisms of bile duct loss: direct immunologic and ischemic factors. *Hepatology* 9: 204-209, 1989.
48. Paya CV, Hermans PE: Bacterial infections after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 499-504, 1989.
49. Paya CV, Holley KE, Wiesner RH: Early diagnosis of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant recipients: role of immunostaining, DNA hybridization and culture of hepatic tissue. *Hepatology* 12: 119-126, 1990.
50. Perkins JD, Rakela J, Sterioff S, et al: Immunohistologic pattern of the portal T-lymphocyte infiltration in hepatic allograft rejection. *Mayo Clin Proc* 64: 565-569, 1989.
51. Portman B, Neuberger JM, William R: Intrahepatic bile duct lesions. In Calne RY: Liver Transplantation: The Cambridge-King's College Hospital Experience, pp 279-287, New York, Grune & Stratton, 1983.
52. Portmann B, O'Grady J, Williams R: Disease recurrence following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 13: 136-143, 1986.
53. Randhawa PS, Markin RS, Starzl TE, et al: Epstein-Barr virus associated syndromes in immunosuppressed liver transplant recipients. Clinical profile and recognition on routine allograft biopsy. *Am J Surg Pathol* 14: 538-547, 1990.
54. Rappaport AM: Physioanatomic considerations. In Schiff L, Schiff ER: Diseases of the Liver, 5th ed, pp 1-57, Philadelphia, Lippincott, 1982.
55. Salt A, Sutehall G, Sargaison M, et al: Viral and Toxoplasma gondii infections in children after liver transplantation. *J Clin Pathol* 43: 63-67, 1990.
56. Seltman HJ, Dekker A, Van Thiel DH, et al: Budd-Chiari syndrome recurring in a transplanted liver. *Gastroenterology* 84: 640-643, 1983.
57. Shieh YSC, Shim KS, Lampertico P, et al: Detection of hepatitis C sequences in liver tissue by the polymerase chain reaction. *Lab Invest* 65: 408-411, 1991.
58. Snover DC, Freese DK, Sharp HL, et al: Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Pathol* 11: 1-10, 1987.
59. Starzl TE, Klintmalm GBG, Well R, et al: Cyclosporine A and steroid therapy in 66 cadaver kidney recipients. *Surg Gynecol Obstet* 153: 486-494, 1981.
60. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, et al: Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under Cyclosporine-steroid therapy. *Lancet* 2: 584-587, 1984.
61. Stastny P: Endothelial-monocyte antigens. *Transplant Proc* 12 (Supp): 32-36, 1980.
62. Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN: Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology* 14: 49A, 1991.
63. Thung SH, Bach N, Miller CM, Schaffner F: Antibody-mediated liver allograft rejection is associated with poor prognosis. *Hepatology* 10: 673, 1989.
64. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al: Orthotopic liver B transplantation for patients with hepatitis B virus related liver disease. *Hepatology* 13: 619-626, 1991.
65. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel DH, et al: Orthotopic liver B transplantation for patients with hepatitis B virus related liver disease. *Hepatology* 13: 619-626, 1991.
66. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW, Jr, et al: Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 40: 667-671, 1985.
67. Vierling JM, Fennell RH, Jr: Histopathology of early and late human hepatic allograft rejection: evidence of progressive destruction of interlobular bile ducts. *Hepatology* 5: 1076-1082, 1985.
68. Weil R, Clarke DR, Iwaki, et al: Hyperacute rejection of a transplanted human heart. *Transplantation* 32: 71-72, 1981.
69. Wight DGD: Pathology of liver transplantation (other than rejection). In Calne RY: Liver Transplantation: The Cambridge-King's College Hospital Experience, p 289, New York, Grune & Stratton, 1983.
70. Wight DGD: Pathology of rejection. In Calne RY: Liver Transplantation: The Cambridge-King's College Hospital Experience, pp 247-277, New York, Grune & Stratton, 1983.
71. Wight DGD: Differential diagnosis of cholestasis in liver allografts. *Transplant Proc* 18: 152-156, 1986.
72. Zuckerman AJ: Virus Diseases of the Liver, p 98, London, Butterworths, 1970.