

Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

Taylan KAV

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

GİRİŞ

Hepatik Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS) ağırlı hepatomegali, hiperbilirubinemi ve asit belirtileriyle karşımıza çıkan, karaciğerin nadir vasküler hastalıklarından biridir (1). İlk olarak 1954 yılında pirolizidin içeren bitki çaylarını tüketen Jamaikalı hastalarda tanımlanmış, ışık mikroskopisinde santral ven lezyonu çok belirgin olması nedeniyle veno-okkluziv hastalık adı verilmiştir (2). DeLeve ve ark. etiyoopatogeneze yönelik yaptığı çalışmalara dayanarak 2002 yılında hastalığın özelliklerini daha iyi tanımladığı için SOS olarak yeniden adlandırılmıştır (3). SOS isminin kullanılmasının iki nedenden dolayı daha uygun olduğu belirtilmektedir: (a) hastalık venüller etkilenmeden gelişebilmekte ve (b) deneysel çalışmalar göstermiştir ki tıkanıklığın kaynağı sinüzoidlerdir (3). Günümüzde bu hastalığın en önemli nedenleri hemato-poietik kök hücre nakli (KHN) öncesinde, solid tümörler, hematolojik ve otoimmün hastalıkların tedavisi için verilen yüksek doz kemoterapidir (KT) (4). KHN sonrası gelişen SOS vakaları incelendiğinde hafif ve orta şiddetli vakaların %55'i, ağır vakaların ise %75'inde santral ven tıkanıklığı gösterilmiştir. Bu nedenle santral ven lezyonları SOS gelişimi için gerekli değildir. Klinik olarak Budd Chiari Sendromuna (BCS) benzetmekle birlikte hepatik ven ve inferior vena cava yerine hepatik venül ve sinüzoidlerin etkilenmesi en önemli farklılıktır (5). Tablo 1'de karaciğerin vasküler hastalıkları özetlenmiştir.

ETİYOLOJİ

Pirolizidin alkaloidleri ve kemoradyasyona bağlı hasar SOS'na yol açan iki önemli nedendir. Senecio (Kanarya otu), papatyagiller ailesinden, yoğun pirolizidin alkaloidleri içeren bir bitkidir, dünya üzerinde yaygın ve çok değişik alt türleri vardır. Geri kalmış ülkelerde tahıl ayırma işleminin yeterli olmadığı durumlarda gıdalar Senecio türleriyle kontamine olmaktadır. Bazı türleri uzak doğuda alternatif tıp ürünü olarak kullanılmaktadır (4, 5). Tablo 2-a'da SOS'na neden olan diğer etiyojik nedenler gösterilmektedir. Son 20 yıl içinde kök hücre nakillerinin artması ile SOS sık görülen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Kök hücre kaynağı, hazırlık tedavisi veya alta yatan hastalık tipiyle ilişkisiz bütün KHN'leri sonrası görülmektedir. Solid organ nakli sonrasında uzun süreli azatiopürin kullanımına bağlı gelişen SOS vakaları bildirilmiştir (4-6). Tablo 2-b'de SOS gelişimine yol açtığı bildirilen ilaçlar gösterilmiştir. KT öncesinde IV steroid verilmesi SOS sıklığını azaltmamıştır. Abdominal bölge ışınlanması yapılan vakalarda aradan 15 ay gibi uzun bir süre geçtikten sonra bile görüldüğü bildirilmiştir (4-6).

İnsidans ve Risk Faktörleri

Kanser tedavisinde yüksek doz KT sıklıkla uygulanan, SOS riskini artıran bir yöntemdir. Ancak bazı bireysel farklılıklar riski daha da yükseltebilir. Örneğin, siklofosamid metabolizmasındaki değişkenlik toksisite riskini artırmaktadır. İlginç olarak

Tablo 1. Karaciğerin vasküler hastalıklarının sınıflandırılması

Karaciğere gelen akımın engellenmesi
Portal ven trombozu
Cerrahi komplikasyon
Travma
Flebit
Intraabdominal sepsis
Umbilikal ven kateterizasyonu
Trombojenik durumlar
Kalıtsal trombofilik durumlar
Pankreatit
Siroz
Hepatosellüler karsinom
Intraabdominal malignansi
Hepatik arter oklüzyonu
Polyarteritis nodosa
Vasküitle seyreden romatolojik hastalıklar
Sistemik amiloidozis
Hyalen arterioskleroz
Presinüzoidal tıkanma (Nonsirotik portal hipertansiyon)
Idiopatik portal hipertansiyon
Nodüler hiperplaziler
Fokal nodüler hiperplazi
Nodüler rejeneratif hiperplazi
Sinüzoidal kan akımında tıkanma
Siroz
Sickle cell hastalığı
Eklampsi (intravasküler koagülasyon)
Infiltratif malignansiler (Lösemi, akciğer, meme, melanom)
İnfeksiyon: konjenital sfiliz
Peliosis hepatis (obstrüktif değil ama sinüzoidal kan göllenmesi)
Venöz çıkış tıkanıklığı
Sentrilobuler konjesyon
Sentrilobuler hemorajik nekroz
Kardiyak skleroz
Hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu)
Obliteratif hepatokavopati (inferior vena kava trombozu)
Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu

hemakromatozis C282Y alleli SOS için bir risk faktörüdür. Transplant öncesinde aspartat amino transaminaz (AST) yüksekliği ve abdominal bölgeye radyoterapi riski artırmaktadır. Transaminaz yüksekliği ile seyreden kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, ileri yaş, vankomisin, asiklovir veya noret-histeron kullanımı SOS gelişimi için diğer risk faktörleridir. KHN sonrasında SOS insidansı %0 ile %70 arasında bildirilmektedir. Bu değişkenlik hasta özellikleri yanında tanı kriterleri, kullanılan KT ajanları ve risk faktörlerinin varlığına bağlı

Tablo 2. a) İnsanlarda SOS gelişimine yol açtığı bilinen durumlar ve b) ilaçlar

a) Durum	b) İlaçlar
Pirolizidin alkaloidleri	Aktinomisin
Bitkisel katkıları	Azatiopürin
Kemik iliği/kök hücre nakli	Busulfan
Tahılların kontaminasyonu	Karmustin
Tüm vücut veya hepatik ışınlama	Sitozin arabinozid
ABO uyumsuz plazma içeren trombosit transfüzyonu	Siklofosfamid
İlişkili hastalıklar	Dakarbazin
Azatiopürin tedavisi altında SLE	Gemtuzumab ozogamisin
Ailesel immün yetmezlik	Melfalan
Wilm's tümörü	Merkaptopürin
	Mitomisin
	Oksaliplatin
	Terbinafin
	Urethan
	6 - Merkaptopurin
	6 - Thioguanin

olabilir. Belirli ilaçlardan sonra gelişebileceğini bilmek hafif formların erken dönemde tanı almasını sağlayarak bu oranlara katkıda bulunmaktadır. Myeloablatif olmayan hazırlık rejimleri SOS'na yol açmazken siklofosfamid ve toplamda >13.2 Gy tüm vücut ışınlaması yapılan hastaların %50'sinde SOS gelişebilir. Yakın zamanda SOS sıklığının azalmasının nedenleri olarak; siklofosfamid içeren rejimlerin verilmemesi, transplant adayları arasında HCV enfeksiyonunun azalması, non-myeloablatif rejimlerin kullanılması, lösemi tedavisinin erken döneminde KHN uygulanması ve oral yerine IV busulfan verilmesi sayılabilir (7-16). Tablo 3'de risk faktörleri özetlenmiştir.

PATOGENEZ

Diğer hepatik bozuklukların tersine portal hipertansiyon SOS'in ilk bulgusudur, zamanla parankimal hasar ve bozulma tabloya eklenir ki, hastalığın birincil olarak vasküler kaynaklı olduğunu gösterir (4-7). Sinüzoidal tıkanma altta yatan mekanizma olduğu için hepatik mikrovasküler yapı ve sinüzoidler hakkında bilgilerimizi hatırlamakta fayda vardır.

Sinüzoid, fenestra adı verilen, delikli endotel (SEH) ile kaplı, bazal membranı olmayan özel bir damardır. Hemen devamında çok az kollajen içeren *disse* mesafesi ile sarılır. Sinüzoidler hepatositlere madde geçişinin olduğu yerlerdir, oksijen ve besinleri sağlar, hepatik inflamasyonu kontrol eder, ayrıca kandan toksin ve yabancı cisimleri temizler. Kupffer hücrele-

Tablo 3. SOS gelişimi ile ilişkili risk faktörleri

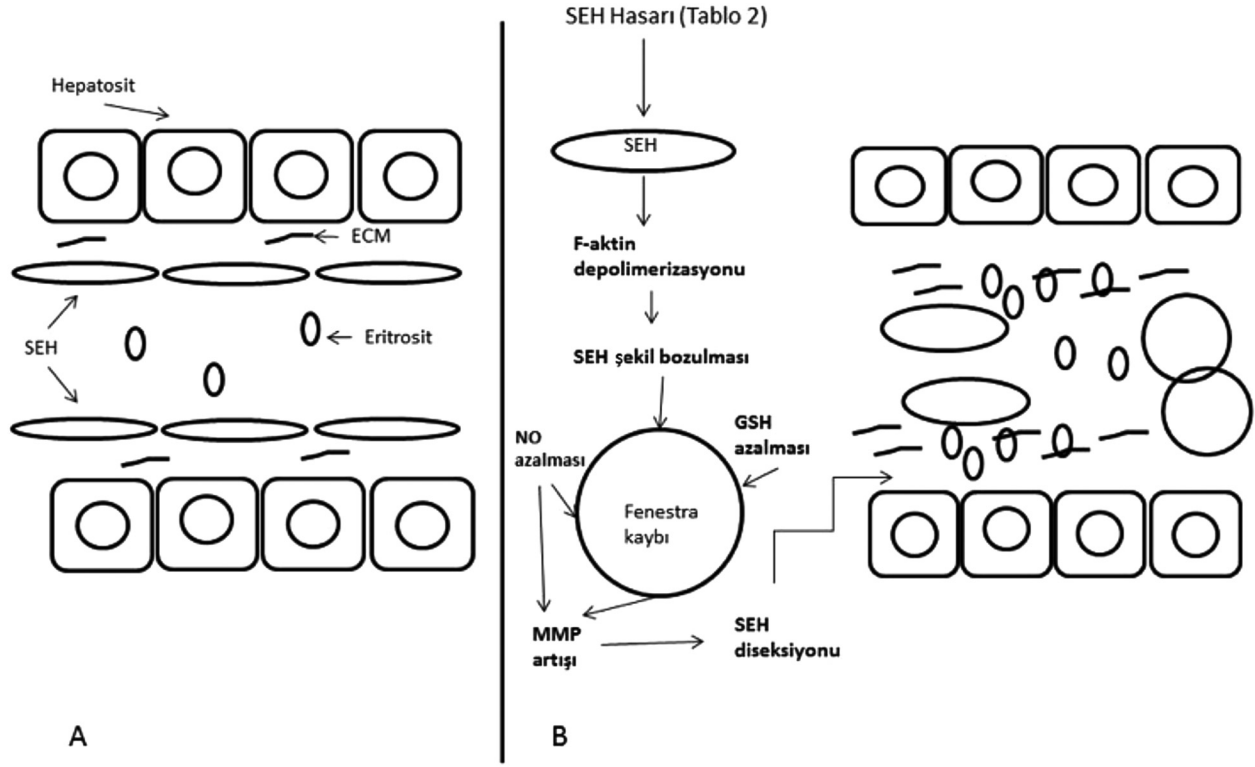
Hastaya ait	Hastalıkla ilişkili	Transplantasyonla ilişkili
Karaciğer hastalığı olması	İlerlemiş hastalık	Myeloablatif hazırlık
Hepatik fibrosis	Önceki kök hücre nakli öyküsü	Yüksek doz tüm vücut RT
Siroz	Malign hastalık	Siklofosamid içeren şemalar
Yaş >20	Abdominal radyoterapi	Busulfan içeren şemalar
Fungal infeksiyon	Gemtuzumab ozogamisın	Busulfan sonrası siklofosamid
Hepatitis C infeksiyonu	Önceden kemoterapi alma	Yüksek busulfan konsantrasyonu
Demir birikimi		IV yerine oral busulfan verilmesi
HFE C282Y genotipi		Uyumsuz donör
		Sirolimus ile GVHD profilaksisi
		Noretisteron kullanımı

ri ve hepatik yıldızlı hücreler ise sinüzoidlerin sayılan görevleri için gerekli diğer bileşenlerdir (Şekil 1). SEH morfolojik özellikleri ile fonksiyonları yakın ilişkilidir: SEH yassı ve deliklidir. Fenestrae endotel yüzeyinin %6-8'ini kaplar. Fenestrae ortalama 150 nm çapındadır ve sinüzoid boyunca öbekler halinde dağınık yerleşimlidir, en fazla sentrilobuler bölgede bulunurlar. Fenestrae büzülebilir, genişleyebilir, bu sayede madde alışverişini kontrol eden dinamik yapılardır. Bazal membran olmaması bu işlemi kolaylaştırır. SEH makromoleküllerin temizlenmesi ve antijen sunumunda önemli görevleri vardır. Sinüzoidler hepatik kan akımının düzenlenmesinde çok önemlidirler. SEH tarafından düzenli olarak üretilen, potent vazodilatör, Nitrik Oksid (NO) vasküler tonusu düzenler. Matriks metalloproteinaz ekspresyonunu engelleyerek ekstraselüler matriks düzenlenmesini etkiler. SEH aktivasyonu ile proinflamatuvar, proadeziv ve prokoagulan olaylar tetiklenir. Barsaklardan emilen kanın ilk geldiği ve temizlendiği yer olduğu için toksinlerin ilk hedefi sinüzoidlerdir (17, 18).

SOS patogenezi aydınlatmak için çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmıştır. İn vitro çalışmalar toksin ve ilaçların SEH'ne hepatositlerden daha toksik olduğunu göstermiştir. Deneysel SOS gelişimi için kullanılan monokrotalin bir çeşit pirolizidin alkaloididir, SEH ve hepatositlerde bulunan P-450 sistemi ile toksik metaboliti monokrotalin pirol (MP)'e dönüşür. Toksik metabolitin detoksifikasyonunda glutatyon (GSH) gereklidir, GSH azlığı SEH ölümü ile sonuçlanır. Eğer ortamda yeteri kadar GSH veya öncü molekülleri varsa SEH canlılığı devam eder. Hepatositler üzerine MP etkisi daha azdır, GSH eksikliği karaciğer (KC) toksisitesini artırmaz. Benzer şekilde dakarbazin P-450 aktivasyonu sonucunda SEH üzerine toksik etkileri ortaya çıkar. Bu iki örnek ilaç ve toksinlerin aktivasyon sonrasında SEH'ni etkilediğini göstermektedir.

Myeloablatif rejimlerde kullanılan siklofosamid tek başına nadiren SOS'na yol açarken diğer KT ajanları veya radyoterapi (RT) ile kombine edildiğinde bu etkisi artmaktadır. İlacın kemoterapötik etkisi ve toksisitesi için P-450 aktivasyonu gereklidir. SEH siklofosamidi metabolize edemez ancak, hepatositler tarafından metabolize edildiği zaman terapötik dozlarda bile SEH toksisitesi görülür. Siklofosamid P-450 sistemi ile 4-hidroksisiklofosamide, sonrasında spontan olarak akrolein ve fosforamid mustarda metabolize olur. Akrolein SEH hasarından sorumlu metabolittir. GSH azaldığında toksisite bulgularının ortaya çıkması bu molekülün detoksifikasyondaki önemli görevini göstermektedir. Hepatositlerin görece yüksek GSH içeriğinin ise toksisiteden koruduğu düşünülmektedir. Azatiopürin aynı şekilde GSH bağımlı yollar üzerinden toksisitesini gösteren bir ilaçtır (3-6, 19-25).

Monokrotalin ile oluşturulan in vivo hayvan modellerinde hastalık üç aşamaya ayrılarak histopatolojik bulgular ve seyri değerlendirilmiştir; pre SOS (0-48 saat), erken SOS (3-5. günler arası) ve geç SOS (6 ve 7. günler). Pre SOS aşamasında klinik bulgular yoktur ancak ışık mikroskopi ile hafif değişiklikler gözlemlenebilir. 12. saatten itibaren SEH fenestra kaybı, SEH arasında açılmalar, şişme ve yuvarlaklaşmalar izlenir. Birinci günün sonunda Kupffer hücrelerinde azalma izlenir. 48. saatte ise eritrositlerin şişmiş SEH altına, disse mesafesinde direnç düşük olduğu için kan akımı bu aralığa akmaya ve kalan SEH'ni sıyrarak kaldırmaya başlar. Bu kısır döngü sonucunda SEH, Kupffer ve yıldızlı hücreler sinüzoidleri tıkayarak akımı engeller (Şekil 1). Erken SOS'da başlıca histolojik bulgular sentrilobuler nekroz, hemoraji, SEH ve venöz endotel hücrelerinde kayıptır. SEH'nin bıraktığı alana ise yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu olur. İçinde akım olan



Şekil 1. Normal sinüzoidal histoloji A ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu sırasında gelişen olaylar gösterilmektedir. **A)** Sinüzoidler delikleri (fenestra) olan özel endotel hücreleri (SEH) ile kaplıdır. Hemen bitişiğinde ise Disse mesafesi vardır. Bu bölgede kollajen ve ekstraselüler matriksi (ECM) bulunur. **B)** SEH hasarı gelişen olaylar sonucunda şekil bozukluğu, fenestra kaybı ve endotelin Disse mesafesinden sıyrılması, ortaya çıkan debrisin sinüzoidleri tıkaması sonucunda eritrositler normalde bulunmadıkları Disse mesafesine geçerek kısır döngüye yol açarak durumu ve trombus gelişimini ağırlaştırırlar. Bu bölgede kan hücreleri ve kollajen yapımında artış görülür.

sinüzoid sayısı 4. günde en aza iner ve 10. güne kadar bu düzeyde sabit kalır. Klinik bulgular insanlardaki ile aynıdır: hepatomegali, hiperbilirubinemi ve assittir. Geç dönemde ise sentrilobuler nekroz tamamen temizlenir, fakat venüler fibrosis ile birlikte SEH ve venüler endotelde kalıcı hasar, subendotelyal ve lobuler kanamalar vardır (3-6, 19-25).

Bu süreç içinde gelişen biyokimyasal olaylar potansiyel tedavi hedefleri olarak incelenmektedir. Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matriksi parçalayan SEH kaynaklı ektoenzimlerdir. MMP aktivitesi 12. saatte hafif artmaya başlar, 48. saatte belirgin artar ve 4. güne kadar yüksek düzeylerde kalır. MMP aktivitesi ile sinüzoid çeperinin sıyrılması aynı zamanda olur. SEH içinde gelişen olaylar ise hücreye şeklini veren hücre iskeletinde f-aktin depolimerizasyonudur ki, mikroskopik incelemede SEH yuvarlaklaşması ve fenestra kaybının nedenidir. Eş zamanlı artmaya başlayan MMP aktivitesi ile ekstraselüler matriksle hücrelerin bağlantıları gevşer ve eritrositler aralıklardan bu bölgeye girerler. Bu modelde

karaciğerdeki NO düzeylerinde azalma dikkat çekicidir. SEH ve Kupffer hücreleri KC'deki NO'nun birincil kaynaklarıdır ve hücre kaybı ile birlikte NO düzeyleri düşmeye başlar, 3. günde %70 azalma izlenir ve 8. güne kadar devam eder. NO azalması ile birlikte kısır döngü ortaya çıkar: NO ile baskılanan MMP sentezinde artma ve SEH'de daha fazla kayıp gelişir. Eğer sinüzoidal bütünlük sağlanırsa sentrilobuler nekroz oluşmaz. Bu bulgular hepatosit nekrozunun sinüzoid bozulması sonucu ortaya çıkan iskemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. SOS gelişiminde pıhtılaşma faktörleri çok etkin rol almamaktadır ancak sekonder olarak aktivasyonu sonucu iskemiye biraz daha artırabilirler (3-6, 19-25).

KLİNİK

SOS klasik bulguları sıvı retansiyonu ve assite bağlı kilo alımı, ağrılı hepatomegali ve hiperbilirubinemidir. Siklofosfamid içeren rejimlerde tedavi başlangıcından itibaren 10 ila 20 gün içinde hastalık tablosu ortaya çıkmaya başlar; transplanta-

Tablo 4. SOS hastalık şiddetine göre sınıflandırması

Hafif	Orta	Ağır
Karaciğer hastalığının yan etkisi yok Tedavi gerektirmiyor Kendini sınırlayan hastalık	Karaciğer hastalığının yan etkisi var Tedavi (diüretik ve analjezikler) gerekiyorsa	SOS 100. günden önce iyileşmediyse Hasta SOS'dan kaybedilirse

yon sonrasında ilk 3 hafta içinde çıkması beklenir. Hastalarda belirti ve bulgular 30 günden sonra ortaya çıkarsa buna geç SOS adı verilir, bu hastalarda histolojik olarak SOS bulguları olmasına rağmen gerçek SOS olduğu şüphelidir (4). Pirolizidin içeren gıda veya çayları tüketen kişilerde SOS seyri uzayabilir ve uzunca bir süre devam edebilir. Buna karşın KHN sonrası gelişen SOS ise hızlı seyridir. Hastalığın seyrine göre üç aşamaya ayrılır (Tablo 4): hafif (hastalık klinik olarak belirgin ancak tedavisiz iyileşme); orta (diüretik veya analjezik ilaç gerektiren); veya şiddetli (hastalık tedavi gerektirir, 100 gün içinde düzelmedi veya mortalite) (26). İlk bulgu su ve tuz tutulumuna bağlı kilo artışıdır. Bu hastalar IV sıvı aldıkları için başlangıçta kilo kaybı gözden kaçabilir. Birkaç gün sonra izole hiperbilirubinemi ortaya çıkar, direkt bilirubin yüksektir ve zamanla daha da yükselir. Bilirubin düzeylerinin başlangıçta çok yüksek olması kötü prognoz göstergesidir. Takiben alkalen fosfataz (ALP) ve transaminaz düzeyleri artar. ALP düzeylerinde yükselme graft vs host hastalığı (GVHD) veya fungal infeksiyonlarda görülebilir. SOS hastaları sıklıkla (hastaların tek şikâyeti de olabilir) sağ üst kadran ağrısından şikâyetçilerdir, bu ağrı o kadar şiddetli olabilir ki narkotik analjeziklerin verilmesi gerekebilir. Fizik muayenede ağrılı büyümüş bir karaciğer ve assit saptanır. Hastaların çoğunluğunda assit ve kilo artışı diüretiklere dirençlidir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma hastaların yarısında görülür, %50'sinde hemodiyaliz gerekir. Hastalarda trombositopeni vardır ve transfüzyonla düzelmez, buna rağmen trombositopeniye bağlı kanama nadirdir. Muhtemel nedenler olarak portal hipertansiyona bağlı splenomegali ve trombositlerin dalakta tutulması ve sinüzoidlerdeki tıkaçlarda yıkılmasını sayabiliriz. Hastalık ilerledikçe koagülasyon faktörlerinde azalma ve protrombin zamanında uzama, karaciğer yetmezlik bulguları ön plana çıkar, bazı hastalarda ensefalopati hatta koma tablosu gelişir. Verilen KT'ye bağlı aynı zamanda diffüz alveolar hemoraji ve interstisyel pnömoni tabloya eşlik edebilir (1, 3, 5, 6, 15, 18).

TANI

SOS tanısı, belirti ve bulgular değerlendirilerek, diğer olası

nedenleri dışlayarak klinik olarak yapılır (Tablo 5). Bu nedenle Seattle ve Baltimore'dan araştırmacılar tanıya yardımcı olduğunu düşündükleri özellikleri birleştirerek aynı adlarla alınan iki ölçüt ortaya çıkarmışlardır (Tablo 6). Her iki ölçüt SOS vakalarını saptamada faydalı ancak, Seattle ölçütleriyle daha fazla hasta tanı alırken Baltimore ölçütleri ise ciddi vakaları daha iyi ayırt edebilmektedir. Buna karşın, sadece bir ölçütün varlığı, semptomların ortaya çıkış zamanı veya başka KC hastalığını düşündüren bulguların varlığında tanıda güçlük yaşanabilir (15, 18, 27, 28).

Tablo 5. SOS ayırıcı tanısı

- Akut karaciğer GVHD
- Karaciğerin fungal infiltrasyonu
- Viral hepatitler
- Kolanjitis lenta (sepsisle ilişkili kolanjit)
- İlaç hepatotoksitesisi (siklosporin, trimetoprim-sülfametaksazol, penisilinler, flukanazol, itrakanazol, metotreksat)
- Konstriktif perikardit ve sağ kalp yetmezliği
- Karaciğerin tümörle infiltrasyonu
- Pankreatik assit ve şilöz assit
- Parenteral nutrisyon
- Hemoliz
- Böbrek yetmezliği

Tablo 6. SOS tanısal ölçütleri. Baltimore ölçütleri daha kısıtlayıcı, SOS tanısı daha az ancak tanı alan hastalarda mortalite daha yüksek.

Seattle Ölçütü

Aşağıda sıralanan maddelerden ikisinin transplant sonrasında ilk 20 gün içinde gelişmesi

- Hiperbilirubinemi (>2mg/dL)
- Ağrılı hepatomegali
- Kilo alımı (>%2)

Baltimore Ölçütü

Hiperbilirubinemi (>2mg/dL)

Ek olarak transplant sonrası ilk 21 gün içinde aşağıdaki maddelerden ikisinin gelişmesi

- Assit
- Hepatomegali (ağrılı olabilir)
- Kilo alımı (>%5)

Hastalığın şiddetini veya prognozunu belirlemek için laboratuvar testlerinden yararlanılır. SOS hastalarında sık görülen değişiklikler ise: (a) serum bilirubin ve aspartat düzeylerinde artış, (b) von Willebrand faktör ve trombomodulin düzeylerinde artış, (c) koagülasyon sisteminin aktive olduğunu gösteren testler, (d) protein C ve antitrombin 3 gibi doğal anti-koagülan düzeylerinde azalma, (e) faktör 8 ve fibrinojen gibi prokoagülan faktörlerin düzeyinde artış, (f) von Willebrand faktör proteaz aktivitesinde azalma sayılabilir. Serum bilirubin düzeyleri SOS için duyarlı olmakla birlikte özgül değildir, transplant sonrası gelişen bir takım komplikasyonlarda yükselebilir. Serum AST düzeyi >750 U/L ve bilirubin seviyesi hızlı yükseliyorsa prognoz kötüdür. Plasminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) düzeyleri bilirubin artışı ile aynı zamanda yükselme gösterir, GVHD gibi diğer hastalıklarla ayırma kullanılabilir. Özellikle PAI-1 düzeyinin 100 ng/ml'den yüksek olmasının SOS için %100 duyarlı olduğunu belirten çalışmalar vardır. Serum N- terminal propeptid düzeylerinin yüksek olması risk altındaki hastaları belirlemede kullanılabilirliği belirtilmiştir. Von Willebrand proteaz aktivitesinde azalma risk altındaki hastalarda faydalı olabilir (4-6, 29-34).

İlk başvurulacak görüntüleme tetkiki abdominal ultrasonografi (USG) olmalıdır. Assit, hepatomegali, azalmış hepatik akım veya biliyer dilatasyon sıklıkla bulunur. Bu bulgular tablo için özgül olmasa da özellikle ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon veya vasküler yapıların malign infiltrasyonu rahatlıkla ayırt edilebilir. Safra kesesi duvarında kalınlaşmalar görülebilir ancak bu bulgular özgül değildir, hastanın kliniğine göre değerlendirilmelidir. Portal sistem Doppler incelemesi ile portal kan akımında azalma veya geri kaçış görece olarak geç dönemde ortaya çıkan, bu nedenle tanıdan çok prognoz hakkında bilgi veren buluntulardır (35, 36). Eğer USG'de uyumlu bulgular yok ve klinik şüphe devam ediyorsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygun bir seçenektir, hepatomegali, hepatik venlerde daralma, safra kesesi duvar kalınlığı, asit ve plevral efüzyonu kesin olarak değerlendirmeye olanak sağlar. Hepatik venler açık ancak yamalı sinyal güçlenmeleri varlığında sinüzoidal obstrüksiyon düşünülmelidir (37). Arada kalın vakalarda hepatik venöz basınç gradyenti (HVBG) bakılabilir, değerler 10 mmHg'den yüksek bulunması SOS için %90 özgül ve %60 duyarlıdır ve SOS ile GVHD ayırımında faydalıdır. Basınç değerleri düşük kişilerde sağkalm daha yüksektir. HVBG sırasında KC biyopsisi alınabilir. Ayrıca perkütan veya laparoskopik biyopsilerde alınabilse de ka-

nama komplikasyonunun çok yüksek olduğu ve komplike olabileceği akılda tutulmalıdır (38, 39).

SOS hastalığı tanısında altın standart histopatolojik incelemedir. En belirgin histopatolojik özellik ise santral ve sublobuler venlerde subintimal kalınlaşmadır ki, konsantrik veya eksantrik lüminal daralmalar ortaya çıkar. Erken dönemlerde tromboz belirgin değildir, inflamatuvar hücreler yok veya çok azdır, fakat, fragmente eritrosit, ödem ve fibrinojenin neden olduğu belirgin subentotelyal genişleme dikkat çekicidir. Ara dönemde bağ doku artışı ve subintimal lezyonlarda fibrosis gelişir. İleri aşamada ise kronik venöz onstrüksiyon bulguları izlenir ki bunlar; perivenüler fibrosis, periselüler fibrosis, santral – santral fibröz köprüleşmeler ve sonunda siroz gelişimi. Aza tiopürine bağlı gelişen SOS vakalarında hepatosit hiperplazisi ve peliosis hepatit sayılan bulgulara eşlik edebilir (4-6).

KORUNMA

Ciddi SOS yüksek mortalite ile seyreden bir durumdur bu nedenle, SOS gelişimini en aza indirmek ve korunmak en etkili yöntemdir. Korunma için alınabilecek önlemleri sıralayacak olursak: (a) yüksek riskli hastaları belirlemek, (b) bu hastalara yüksek riskli rejimler vermemektir. Tablo 7'de risk oluşturabilecek durumlar özetlenmiştir. Karaciğer fibrosisi olan hastalarda hepatotoksik olmayan non-myeloablatif hazırlık rejimleri uygulanmalıdır. Tüm vücut ışınlamasında doz azaltılması, siklofosfamidden mümkün olduğunca kaçınmak ve busulfan

Tablo 7. SOS gelişimini engellemede kullanılacak stratejiler

Risk altındaki hastaları belirle

- Karaciğer hastalığı
- Daha önceden myeloablatif tedavi almış
- SOS öyküsü

Risklerden uzak tut

- Non-myeloablatif, non-hepatotoksik rejimleri kullan
- Tüm vücut ışınlama dozunu düşür
- Siklofosfamid verme
- Busulfan dozunu kontrol et ve ayarla
- Busulfan verilme yolunu değiştir

Diğer önlemler

- Heparin
- Pentoksifilin
- Prostaglandin E
- Ursodeoksikolik asid

öncesi verilmesi riski azaltan yaklaşımlardır (4, 6). Ursodeok-sikolik asid (UDKA) proinflatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak SOS gelişimini azaltabilir. UDKA ile ilgili yapılan çalışmalarında SOS insidansını azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalarda SOS insidansı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda SOS gelişimi üzerine değil ama GVHD gelişimini azalttığı görülmüş, ayrıca 1 yıl sonunda UDKA kullanan grupta belirgin sağkalım avantajı saptanmış. Güncel uygulama ise: transplantasyon ilişkili mortaliteyi azalttığı için KHN sırasında UDKA vermektedir. Heparin kullanımı konusunda benzer çelişkiler devam etmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ve prostaglandin analoglarının faydalı olabileceği öne sürülmektedir fakat bu uygulamayı destekleyecek kontrollü çalışmalar yoktur. Defibrotid ise hem SOS tedavisinde hem de profilaksisinde etkin bir ilaçtır (40).

TEDAVİ

Patofizyolojinin anlaşılmasıyla birlikte yeni tedavi metodları önerilmiştir. Kısaca özetleyecek olursak tedavi seçeneklerimiz şunlardır: destekleyici tedavi, Prostaglandin E1, heparin ve doku plazminojen aktivatörleri, defibrotid, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ve karaciğer transplantasyonudur (6, 33, 34, 41).

SOS hastalarının %70-85'i spontan iyileştiği için destekleyici tedavi yeterlidir. Assit gelişmişse sodyum kısıtlaması, diüretikler ve nadiren terapötik paraseteyle tedavi edilir. Çoklu organ yetmezliği olan hastalarda gerekli girişimler yapılmalıdır. Ciddi SOS vakalarının %30'unda heparin ve doku plazminojen aktivatörleri fayda sağlar. Hastanın kanama riski veya çoklu organ yetmezliği varsa bu tedaviden uzak durulmalıdır (6, 33, 34, 41).

Defibrotid tek zincirli polideoksiribonükleotid yapısında, vasküler endotel üzerinde özel bölgelere bağlanan, antitrombotik, anti-iskemik ve trombolitik bir ilaçtır. Birçok vasküler hastalıkta etkili olduğu görülmüş, SOS tedavisinde umut vadeden bir ilaçtır. Endotel hücrelerinde t-PA, prostasiklin, NO,

prostaglandin E2 ve trombomodulin salınımının uyarılması, plasminojen aktivatör inhibitör salınımını azaltması ve ade-nozin reseptörlerinin uyarılması öne sürülen etki mekanizmalarıdır. Defibrotid ile orta şiddetli SOS vakalarında %35-55 tam iyileşme olmaktadır. Ülkemizde Prociclide® adıyla bulunmakta ve profilaksi için 10-20 mg/kg tedavide ise 25-40 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır (4, 5, 40, 41).

TIPS konusunda belirgin bir görüş birliği yoktur, bazı vaka serilerinde olumlu etkileri rapor edilirken durumun işlem sonrasında kötüleştiğini belirten yayınlar vardır. Bütün tedavilere rağmen fayda görmeyen, kemik iliği nakli benign bir hastalık için yapılan veya KC hastalığı dışında seyrin iyi olduğuna karar verilen hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılabilir. Malignansi varlığı transplantasyon için kesin kontrendike durumdur (42, 43).

Karaciğer hastalığı ön planda olmasına rağmen bu hastalar genelde çoklu organ yetmezliği veya kardiyopulmoner nedenlerle kaybedilirler. Prognozu değerlendirmede kullanılan en önemli parametreler kilo alımı ve bilirubin düzeyleridir, HVBG ölçümü prognoz konusunda yol gösterici olabilir.

SONUÇ

SOS etiyojisi zamanla değişmiş bir hastalıktır, günümüzde KHN sonrasında sık görülmektedir. Hastalığın patofizyolojisine ilişkin yapılan çalışmalar sonucunda sürecin endotel hasarı ile başladığı ve ilerlediği anlaşılmıştır. Bu aşamada rol oynayan etkenler aydınlatılmıştır. SOS tanısı klinik bir tanıdır, ağrılı hepatomegali ve hiperbilirubinemisi, assiti olan hastalarda düşünülmelidir. Posttransplant dönemde hastaların büyük çoğunluğunda SOS ilk 3 hafta içinde gelişir bulguların erken ortaya çıkması ile diğer özel durumlardan ayırt edilebilmektedir. SOS tedavisinde ilk ve en önemli basamak risk altındaki hastaların belirlenmesi ve özelliklerine uygun hazırlık tedavileri verilmesidir. Şüphede kalınan durumlarda ileri tetkikler, örneğin, KC biyopsisi yol gösterici olabilir. Tedavi çoğunlukla destekleyicidir ancak defibrotidin hem korunmada hem de tedavide faydası olabileceği bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Crawford JM. Vascular disorders of the liver. Clin Liver Dis 2010;14:635-50.
2. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Venooclusive disease of the liver with nonportal type of cirrhosis occurring in Jamaica. Arch Pathol 1954;57:285-300.
3. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (venoocclusive disease). Semin Liver Dis 2002;22:27-42.
4. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:11-25.
5. DeLeve LD. Hepatic microvasculature in liver injury. Semin Liver Dis 2007;27:390-400.
6. Bayraktar UD, Seren S, Bayraktar Y. Hepatic venous outflow obstruction: Three similar syndromes. World J Gastroenterol 2007;13:1912-27.

7. McDonald GB, Ren S, Bouvier ME, et al. Venous-occlusive disease of the liver and cyclophosphamide pharmacokinetics: a prospective study in marrow transplant patients. *Hepatology* 1999;30: 314A.
8. Kallianpur AR, Hall LD, Yadav M, et al. The hemochromatosis C282Y allele: a risk factor for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:1155-64.
9. Frickhofen N, Wiesmeth M, Jainta C, et al. Hepatitis C infection is a risk factor for liver failure from veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Blood* 1994;83:1998-2004.
10. Ljungman P, Hagglund H, Lonnqvist B, et al. Hepatitis C virus as a risk factor for the development of veno-occlusive disease of the liver. *Blood* 1994;84:1349-50.
11. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology* 1999;29:1893-9.
12. Hagglund H, Remberger M, Klaesson S, et al. Norethisterone treatment, a major risk-factor for veno-occlusive disease in the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:4568-72.
13. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, et al. Venous-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19:1171-81.
14. DeLeve LD. Dacarbazine toxicity in murine liver cells: a novel model of hepatic endothelial injury and glutathione defense. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:1261-70.
15. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venous-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;18:255-67.
16. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390-400.
17. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009;89:1269-339.
18. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003;78:589-98.
19. DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, et al. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 1999;29:1779-91.
20. Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am J Pathol* 1987;127:549-58.
21. Sato Y, Asada Y, Hara S, et al. Hepatic stellate cells (Ito cells) in veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Histopathology* 1999;34:66-70.
22. DeLeve LD, Wang X, Kahlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 1996;23:589-99.
23. Wang X, Kanel GC, DeLeve LD. Support of sinusoidal endothelial cell glutathione prevents hepatic veno-occlusive disease in the rat. *Hepatology* 2000;31:428-34.
24. DeLeve LD, Ito Y, Bethea NW, et al. Embolization by sinusoidal lining cells obstructs the microcirculation in rat sinusoidal obstruction syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G1045-52.
25. DeLeve LD, Wang X, Kanel GC, et al. Decreased hepatic nitric oxide production contributes to the development of rat sinusoidal obstruction syndrome. *Hepatology* 2003;38:900-8.
26. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venous-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-22.
27. Jones RJ, Lee KSK, Beschomer WE, et al. Venous-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.
28. Blostein MD, Paltiel OB, Thibault A, et al. A comparison of clinical criteria for the diagnosis of veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:439-43.
29. Yoshimoto K, Ono N, Okamura T, Sata M. Recent progress in the diagnosis and therapy for veno-occlusive disease of the liver. *Leuk Lymphoma* 2003;44:229-34.
30. Salat C, Holler E, Kolb HJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. *Blood* 1997;89:2184-8.
31. Rio B, Bauduer F, Arrago JP, Zittoun R. N-terminal peptide of type procollagen: a marker for the development of hepatic veno-occlusive disease after BMT and a basis for determining the timing of prophylactic heparin. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:471-2.
32. Fried MW, Duncan A, Soroka S, et al. Serum hyaluronic acid in patients with veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:635-9.
33. Strasser SI, McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). *Schiff's diseases of the liver*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;1635-58.
34. Carreras E. Venous-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000;64:281-91.
35. McCarville MB, Hoffer FA, Howard SC, et al. Hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone-marrow transplantation: usefulness of sonographic findings. *Pediatr Radiol* 2001;31:102-5.
36. Lassau N, Auperin A, Leclere J, et al. Prognostic value of Doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease. *Transplantation* 2002;74:60-6.
37. Dumont CH, Lambert M, Van Beers BE. MR imaging findings in a patient with hepatic veno-occlusive disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:236-8.
38. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:1015-22.
39. Carreras E, Granena A, Navasa M, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:21-6.
40. Hassan Z. Optimal approach to prevent veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplantation* 2010;14:683-7.
41. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:1005-17.
42. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:987-92.
43. Kim ID, Egawa H, Marui Y, et al. A successful liver transplantation for refractory hepatic veno-occlusive disease originating from cord blood transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:796-800.