



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**CANLI VERİCİLİ KARACİĞER TRANSPLANTASYONU
SONRASI POST-ERCP PANKREATİT GELİŞİMİ ÜZERİNE
İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ TİPİNİN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah YAMANCAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yılmaz BİLGİÇ

MALATYA

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİK DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Biliyer Sistem Anatomisi	2
2.1.1. Safra Kesesi	2
2.1.2. Safra Yolları	3
2.1.2.1. İntrahepatik Safra Yolları	3
2.1.2.2. Ekstrahepatik Safra Yolları.....	4
2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi	5
2.2.1. Tanım.....	5
2.2.2. Tarihçe.....	5
2.2.3. ERCP Endikasyonları	5
2.2.4. ERCP Komplikasyonları	7
2.3. Post-ERCP Pankreatit	7
2.3.1. Post- ERCP Pankreatit Patogenezi	8
2.3.2. Post- ERCP Pankreatit Risk Faktörleri.....	9
2.3.3. Post-ERCP Pankreatitin Önlenmesi	9
2.3.3.1. Hasta Seçimi	9
2.3.3.2. Farmakolojik Profilaksi	9
2.3.3.3. Prosedürle İlgili Profilaktik Teknikler	10
2.4. Karaciğer Nakli	11
2.4.1. Karaciğer Nakli ve Tarihçesi.....	11
2.4.2. Karaciğer Nakil Endikasyonları	12
2.4.3. Karaciğer Nakil Kontrendikasyonları.....	13
2.5. Biliyer Rekonstrüksiyon ve Patogenezi	13

2.5.1. Biliyer Darlıklar.....	14
2.5.2. Anastomoz Darlıklarının Teşhisi.....	15
2.5.3 Anastomoz Darlıklarının Tedavisi	15
2.6. Karaciğer Nakli Sonrası İmmünsüpresif Tedavi.....	16
2.6.1. İmmünsüpresif Tedavi Ajanları.....	17
2.6.1.1. Kortikosteroidler	17
2.6.1.2. Kalsinörin İnhibitörleri	17
2.6.1.3. Antimetabolitler – Mikofenolik Asit, Azatioprin	18
2.6.1.4. mTOR İnhibitörleri – Sirolimus, Everolimus	19
3. MATERYAL VE METOD.....	20
3.1. Çalışmanın Tanımı ve Hasta Seçimi	20
3.2. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR	36

TEŞEKKÜR

İhtisas süresi boyunca yetişmemde katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hekimlik mesleğindeki duruşu ile her zaman örnek aldığım değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN'a;

Değerli vaktini ayırarak tezimin şekillenme aşamasından bitiş aşamasına kadar her türlü yardım ve desteği veren, güler yüzünü ve sabrını esirgemeyen kıymetli tez danışman hocam Doç. Dr. Yılmaz BİLGİÇ'e;

Öğrenciliğim ve uzmanlık eğitimim süresince yaklaşık on yıldır kendilerinden eğitim aldığım, tıba ve hayata dair tecrübeleri ile yolumuza ışık tutan, tüm değerli hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü sıkıntıyı birlikte aştığımız, güzel anılar biriktirdiğimiz can dostlarım Dr. Sevtap KARAMAN, Dr. Betül GÜNDÜZ, Dr. Ayşe NURANSOY CENGİZ, Dr. Zeynep YAĞBASAN'a;

Hayat boyu karşılıksız sevgilerini benden esirgemeyen, zor anımda hep yanımda olan, her türlü fedakarlığı gösteren canım aileme;

Hayatımın her anında yanımda olmasını istediğim, hayatı güzel ve kolay kılan yol arkadaşım Ercan YAMANCAN'a ve dünyama renk katan, bana anneliği tattıran, minik elleri ve parıldayan gözleri ile bu hayattaki yaşam kaynaklarım, kızlarım Zeynep Nisa ve Ela YAMANCAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülşah YAMANCAN

KASIM 2020 / MALATYA

ÖZET

Canlı Vericili Karaciğer Nakil Hastalarında İmmüsupresif Tedavi Ajanlarının Post-ERCP Pankreatit Gelişimine Etkisi

Amaç: Karaciğer nakli son dönem karaciğer hastaları için günümüzde sık başvuru alan, başarılı ve yaygın bir tedavi yöntemidir. İmmüsupresif ajanlar ve teknolojiye gelişmeler karaciğer naklinin tedavi potansiyelini üst düzeylere taşımıştır. Karaciğer nakli sonrası hastaların %5-30'unda biliyer komplikasyonlar ortaya çıkar. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP); karaciğer nakli alıcılarında biliyer komplikasyonların tanı ve tedavisi için altın standart prosedür olarak cerrahinin yerini almıştır. ERCP sonrası en sık görülen komplikasyon ise pankreatittir. Karaciğer nakil hastalarında post-ERCP pankreatit (PEP) sıklığı ve risk faktörleri tam olarak belirlenememiştir. Bu popülasyonda PEP gelişimindeki risk faktörlerini belirlemeyi ve özellikle immüsupresif ajanlar ile PEP arasında ki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Tek merkezli, klinik, retrospektif olan bu çalışmaya karaciğer nakli sonrası ERCP yapılan 1338 hasta dahil edildi. Vakaların yaş, cinsiyet, nakil etyolojisi, işlem sırasındaki anastomoz tipi, daha önce EST yapıp yapılmadığı, ön kesi yapıp yapılmadığı, işlem sırasında koledoka stent uygulanıp uygulanmadığı, kullandığı immüsupresif tedavi ajanı tipi, işlem sonrası antibiyotik tedavisi alıp almadığı, ERCP endikasyonu, ERCP seans sayısı, pankreatit olma durumu ile ilgili veriler toplandı.

Bulgular: Bu kohortta PEP'in belirleyicilerini belirlemek için çok değişkenli bir lojistik regresyon analizi kullanıldı. Toplamda %4,9'luk (66/1338) gözlenen PEP oranıyla çalışma süresi boyunca 1174 seans ERCP prosedürü gerçekleştirildi. Yaş, cinsiyet, lob, anastomoz tipi, immüsupresif tedavi ajanı ve stent değişkenleri ile pankreatit olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). ERCP sırasında ön kesi yapılanlarda, yapılmayanlara göre PEP olma riski 3.886 kat artmıştır. Daha önceden EST'li olma durumu pankreatit olma durumunu %70,4 azaltmaktadır. ERCP seans sayısı >6 ve üzeri olan hastalarda pankreatit gelişme olasılığı %59 olarak saptanmıştır. İşlem sırasında stent takılan hastalarda ERCP sonrası antibiyotik tedavisi alma insidansı artmıştır. ($p=0.037$). Yine ERCP sırasında ön kesi yapılanlarda ($p=0.04$) ve daha önce EST yapılmış hastalarda ($p=0.03$) işlem sonrası antibiyotik kullanım oranları incelenmiş ve her iki grupta da antibiyotik kullanımının arttığı istatistiksel olarak saptanmıştır.

Sonuç: Dünya çapında birçok değişik toplumda PEP risk faktörleri araştırılmış olup, Türk toplumunda yapılmış, yüksek hacimli, özellikle immüsupresif ajanların PEP üzerine etkisini inceleyen araştırma bulunamamıştır. Yaptığımız retrospektif çalışmada prednizolon ve tacrolimus dahil immüsupresan tedavi ajanlarından herhangi birinin pankreatit gelişimi üzerine koruyucu etkisi saptanamamıştır. Bulgularımızı doğrulamak ve immüsupresif tedavi ajanlarının PEP üzerindeki rolünü incelemek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer nakli, ERCP, PEP, İmmüsupresyon

ABSTRACT

The Effect of Immunosuppressive Treatment Agents on Post-ERCP Pancreatitis Development in Living Donor Liver Transplant Patients

Introduction and aims: Liver transplantation is a successful and common treatment method for end-stage liver patients. Immunosuppressive agents and advances in technology have increased the therapeutic potential of liver transplantation to higher levels. Biliary complications occur in 5-30% of patients after liver transplantation. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); has replaced surgery as the gold standard procedure for the diagnosis and treatment of biliary complications in liver transplant recipients. Pancreatitis is the most common complication after ERCP. The frequency and risk factors of post-ERCP pancreatitis (PEP) in liver transplant patients have not been fully determined. We aimed to determine the risk factors for the development of PEP in this population and to determine the relationship between immunosuppressive agents and PEP in particular.

Materials and Methods: In this single-center, clinical, retrospective study, 1338 patients who underwent ERCP after liver transplantation were included. Age, gender, transplant etiology of the cases, type of anastomosis during the procedure, whether EST was performed before, whether pre-incision was made, whether stent was applied to the common bile duct during the procedure, the type of immunosuppressive treatment agent used, whether they received antibiotic treatment after the procedure, ERCP indication, number of ERCP sessions data on the state of being pancreatitis were collected. Having EST before decreases pancreatitis by 70.4%.

Results: A multivariate logistic regression analysis was used to determine the determinants of PEP in this cohort. 1174 sessions of ERCP procedures were performed throughout the study period with an observed PEP rate of 4.9% (66/1338) in total. Statistically significant relationship was not found between the variables of age, gender, lobe, anastomosis type, immunosuppressive treatment agent and stent and the state of having pancreatitis ($p>0.05$). The risk of having post-ercp pancreatitis is 3.886 times higher in those who had pre-incision during ERCP compared to those who did not. The probability of developing pancreatitis was found to be 59% in patients with ERCP sessions > 6 and above. The incidence of receiving antibiotic treatment after ERCP has increased in patients with stenting during the procedure ($p=0.037$). Antibiotic usage rates were examined in patients who had pre-incision during ERCP ($p=0.04$) and patients who had previously undergone EST ($p=0.03$), and it was found statistically that antibiotic use increased in both groups.

Conclusion: PEP risk factors have been investigated in many different societies around the world, and there is no study conducted in the Turkish population that examines the effect of high-volume, especially immunosuppressive agents, on PEP. In our retrospective study, no protective effect of any immunosuppressant treatment agent, including prednisolone and tacrolimus, on the development of pancreatitis was found. More studies are needed to confirm our findings and to examine the role of immunosuppressive agents in PEP.

Keywords: Liver Transplantation, ERCP, PEP, Immunosuppression

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ASGE	: Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (American Society of Gastrointestinal Endoscopy)
CVKN	: Canlı Vericili Karaciğer Nakli
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi
ESGE	: Avrupalı Gastrointestinal Endoskopi Derneği (European Society of Gastrointestinal Endoscopy)
EST	: Endoskopik Sfinkterotomi
PEP	: ERCP Sonrası Pankreatiti (Post-ERCP Pancreatitis)



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Biliyer Sistem Anatomisi	2
Şekil 2.2. Safra kesesi ve DCH anatomisi	4



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Post-ERCP pankreatitin tanımı ve şiddeti	8
Tablo 2.2. Post-ERCP pankreatit risk faktörleri	9
Tablo 2.3. Karaciğer nakil endikasyonları	12
Tablo 2.4. Karaciğer Nakil Kontrendikasyonları	13
Tablo 2.5. Karaciğer Nakli Sonrası Biliyer Komplikasyonlar	14
Tablo 2.6. Karaciğer Nakli Sonrası Biliyer Komplikasyonların Zamanlaması	14
Tablo 4.1. Çalışmada yer alan gözlemlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler	23
Tablo 4.2. Gözlemlere ilişkin ERCP bulgusu dağılımı.....	24
Tablo 4.3. Pankreatit olma durumu ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	25
Tablo 4.4. Pankreatit olma durumunu etkileyebilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi	26
Tablo 4.5. Seans sayısı ile Pankreatit gelişme durumunun belirlenebilmesi için elde edilen tanı testi performans ölçütleri	27
Tablo 4.6. Stent ile EST, ön kesi ve AB kullanımının karşılaştırılması	28

GRAFİK DİZİNİ

Grafik No

Sayfa No

Grafik 4.1. Pankreatit olma durumunun seans sayısı ile tahmin edilebilmesine yönelik ROC grafiği.....	28
--	----



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer nakli son dönem karaciğer hastaları için günümüzde sık başvuru alan, başarılı ve yaygın bir tedavi yöntemidir. İmmünespresif ajanlar ve teknolojiye gelişmeler karaciğer naklinin tedavi potansiyelini üst düzeylere taşımıştır. Nakil sonrası alıcıda gelişen major morbidite nedenlerinden biri de biliyer komplikasyonlardır. Özellikle canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) sonrası çoklu biliyer rekonstrüksiyon gereksinimi biliyer komplikasyon olasılığını artırmaktadır. Donör yaşı, uzamış soğuk ve sıcak iskemi süresi, cerrahi teknikler ve hepatik arter trombozu nakil sonrası biliyer darlık oluşumunda bilinen en önemli risk faktörleridir (1).

Biliyer darlık yönetiminin temel dayanağı endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) tedavisine dayanır. Post-ERCP pankreatit (PEP), ERCP'nin en sık karşılaşılan komplikasyonudur. İnsidansı %2,1 ile %24,1 arasında değişmektedir (2). Birçok randomize çalışma bize PEP seyrinin çoğunlukla hafif olarak ilerlediğini, ancak nadir vakalarda bu hastalığın seyrinin hastanın ölümüyle sonuçlanabilecek kadar ciddi olabileceğini göstermiştir. PEP izlenen vakalarda mortalite oranı ortalama %3,08 olarak bildirilmiştir.

PEP patogenezi hâla tartışmalıdır. Yapılan çoğu çalışma etiyolojinin travmatik, hidrostatik, enzimatik, mikrobiyal ve genetik dâhil çok faktörlü olabileceğini göstermiştir. Klinisyenler aynı şartlarda ve benzer endoskopik işlem uygulanan hastalarda neden farklı klinik sonuçların görüldüğünü çoğu zaman açıklayamamaktadırlar.

Tüm organ transplantasyonlarında olduğu gibi CVKN sonrası da tam HLA uyumu olamayacağından immün yanıtı baskılayıcı ve transplante dokunun yaşam süresini uzatıcı tedaviler uygulanmaktadır. Kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, antimetabolitler, rapamisin inhibitörleri, nakil sonrası kullandığımız immünespresif tedavi ajanlarıdır.

1-Fundus (Fundus Vesicae Biliaris)

Karaciğer sağ lobunun altında serbest olarak bulunan, anterior abdominal duvar ile 9. kosta kartilaj hizasında, 0,5-1,5 cm uzunluğunda ve safra kesesinin en yoğun düz kas içeren bölgesidir. İnferior kesimi kolonun hepatik fleksurası ile komşudur (4).

2-Korpus (Corpus Vesicae Biliaris)

Safra kesesinin en büyük bölgesidir. Arkaya, yukarıya ve içe doğru bir eğimle yer alır. Üst yüzü karaciğerin safra kesesi fossası ile alt yüzü ise duodenumun 1. ve 2. kısmı ve transvers kolonla komşuluk hâlinindedir.

3-İfundibulum (İnferior Vesicae Biliaris)

Korpus ve kollum arasında gittikçe incelen divertiküle benzer anatomik bir oluşumdur. İfundibulumun alt yüzeyinde kolluma yakın olarak uzanan asimetrik şişkinliğe Hartman kesesi adı verilir.

4- Kollum (Cervix Vesicae Biliaris)

Safra kesesi boynu, infundibulumdan sonra gelen ve en dar olan posterosüperior kısmıdır. Porta hepatis'e doğru döner, porta hepatis'e doğru uzanırken "S" harfi şeklinde yukarı doğru kıvrım yapar, sistik kanal ile devam eder.

2.1.2. Safra Yolları

Safra yolları intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki kısımda incelenir. Porta hepatis'e kadar olan kısım intrahepatik, sonrası ise ekstrahepatik safra yolları olarak adlandırılır.

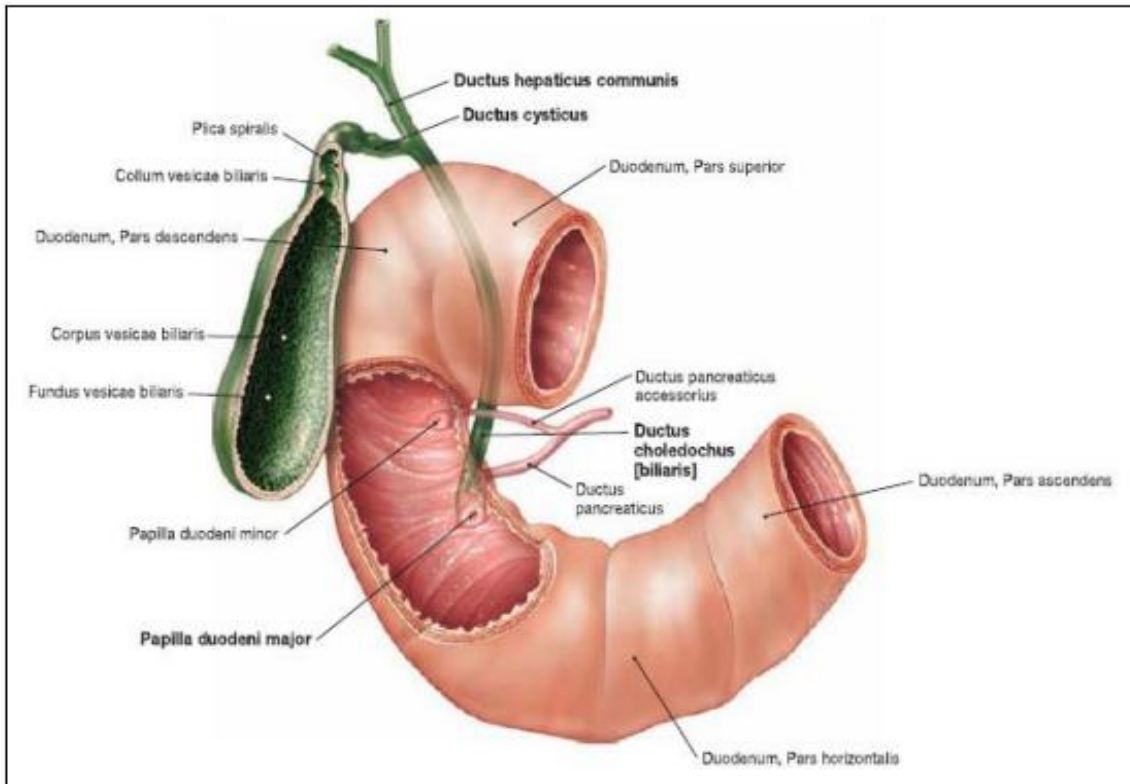
2.1.2.1. İntrahepatik Safra Yolları

İntrahepatik biliyer kanallar, karaciğer parankimi içindeki safra kapillerlerinden başlar. Safra salgılayan hepatositlerin arasında yer alan bu kapillerler birleşerek terminal safra yollarını meydana getirirler. Terminal safra yollarının birleşmesi ile safra kanallarının çapları büyür, sayıları giderek azalır ve segmental duktuslar oluşur. Karaciğer içinde oluşan segmental duktusların birleşmesi ile duktus hepaticus dexter ve sinister oluşur. Duktus hepaticus dexter (DHD) karaciğerin sağ lobu ile kaudat lobun

sağ yarımını, duktus hepaticus sinister (DHS) ise karaciğerin sol lobu, kuadrat lob ve kaudat lobun sol yarımının safrasını drene eder (5).

2.1.2.2. Ekstrahepatik Safra Yolları

Ekstrahepatik biliyer yolların, başlangıç kısmını duktus hepaticus communis (DHC) oluşturur. DHC, omentum minusun, ligamentum hepatoduodenale parçasının sağ kenarında arteria hepatica ve vena portanın sağında ve ventralinde bulunur. DHD ve DHS birleşerek bu kanalı oluşturur. DHC, duktus sistikus ile birleşerek duktus koledokusu (DC) oluşturur. DC omentum minus içinde, vena porta hepatisin önünde, arteria hepatica proprianın sağında seyrederek Duodenumun 1. kısmının arkasından, caput pancreatisin posteriorunda yer alan oluğun içinden geçerek duodenumun 2. kısmına açılır. DC, bu seyri esnasında duodenumun posteromedial duvarında oblik bir seyir gösterir ve bu seyrin orta kısmında ductus pancreaticusla birleşir. Böylelikle ampulla vateri meydana gelir. Ampulla vaterinin, mukozal membranı iterek oluşturduğu kabartıya papilla duodeni major adı verilir (6).



Şekil 2.2. Safra kesesi ve DCH anatomisi (Paulsen ve ark. 2011) (7).

2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

2.2.1. Tanım

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), oblik görüşlü fiberoptik duodenoskopa duodenumun ikinci kıtasına girilerek ampulla vaterinin vizüalize edildiği, koledogun kanülize edilerek radyografi ile birlikte safra ve pankreas yollarının görüntülendiği ve gerekli görülmesi durumunda bu yollara değişik yöntemlerle müdahale edilme olanağının sağlandığı endoskopik bir yöntemdir (8, 9).

2.2.2. Tarihçe

İlk ERCP, 1968 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Mc Cune ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bundan 6 yıl sonra Almanya'da Classen ve Demling, Japonya'da ise Kawai ve arkadaşları tarafından endoskopik biliyer sfinkterotomi yapılmıştır. Türkiye'de ise ilk ERCP işlemi 1976 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Prof. Dr. Atilla Ertan ve ekibi tarafından, ilk endoskopik sfinkterotomi ise 1981 yılında Dr. A. Kadir Dökmeci tarafından gerçekleştirilmiştir. Günümüzde ise ERCP tüm ülke çapında yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

2.2.3. ERCP Endikasyonları

2002 yılında İngiltere Ulusal Sağlık Enstitülerinin (NHI) yayınladığı konsensus raporunda ERCP ve endikasyonları şu şekilde açıklanmıştır:

- ERCP, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) koledokolitiazis tanısında benzer duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptirler.
- Koledokolitiazis açısından düşük olasılıklı hastalarda, kolesistektomi öncesi rutin ERCP uygulamasına gerek yoktur.
- Koledokolitiazisli, koledok dilatasyonu olan akut pankreatitli veya kolanjitli hastalarda ERCP ile sfinkterotomi sonrası taşın çıkarılması etkin ve güvenilir bir yöntemdir.
- Non-operable pankreatikobiliyer sistem karsinomlu hastalarda ERCP'nin primer yararı biliyer obstrüksiyonun tedavisidir.

- Non-operable pankreatikobiliyer sistem karsinomlu hastalarda ERCP ile doku örnekleme yapılabilir.
- Akut pankreatit tanısında, biliyer pankreatitten şüphelenildiği durumlar dışında ERCP'nin rolü yoktur. Ciddi biliyer pankreatiti olan hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda ERCP ile erken müdahalenin gecikmiş ERCP ile karşılaştırıldığında morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.
- Tip 1 sfinkter oddi disfonksiyonu (SOD) olan hastalar sfinkterotomiye cevap verir.
- Tip II SOD olan hastalarda, sfinkter oddi basıncı >40 mm/Hg üzerinde olduğu hastalarda sfinkterotomi tedavi edici olabilir.
- ERCP komplikasyonlarını azaltmanın en etkili yolu gereksiz ERCP'den kaçınmaktır.
- ERCP ile uğraşan gastroenterologların ileri işlemlere geçmeden önce yeterli eğitim ve uzmanlığa ulaşması gerekmektedir.
- Gelişmiş tanısal görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkması ERCP'nin temel olarak tedavi edici bir tetkik olarak kabul görmesini sağlamaktadır (10).

ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) ERCP ile ilgili çeşitli noktaları 2005 yılında yayınlanan bir kılavuz ile özetlemiştir:

- ERCP, pankreatikobiliyer hastalıkların yönetiminde öncelikle tedavi edici bir işlemdir.
- Laparoskopik kolesistektomi öncesi rutin ERCP yapılmamalıdır.
- Tekrarlayan pankreatit atağı olan hastalarda ERCP önemli bir role sahiptir, altta yatan nedeni belirleyebilir ve bazı durumlarda tedavi edici olabilir.
- Biliyer obstrüksiyon ya da kolanjitin eşlik ettiği akut biliyer pankreatit vakalarında ERCP endikasyonu vardır.
- Kronik pankreatit ve/veya psödokisti olan hastaların preoperatif değerlendirilmesinde ERCP yararlı olabilir.
- Ameliyat sonrası safra kaçağı ve darlıklarda ilk seçenek endoskopik tedavi olmalıdır.

- ERCP, çocuklar ve hamile kadınlarda, deneyimli endoskopistler tarafından güvenli bir şekilde yapılabilir. Her iki durumda da, radyasyon maruziyeti mümkün olduğu kadar aza indirilmelidir.

2.2.4. ERCP Komplikasyonları

Genel olarak ERCP bağımlı komplikasyonları iki grupta inceleyebiliriz;

1. **Tüm endoskopik prosedürlere bağlı genel komplikasyonlar:** Oksijen saturasyonunda düşme, ilaç alerjisi, ilaç yan etkileri, kardiyopulmoner olaylar, kanama, perforasyon ve ölüm genel komplikasyonlardır.
2. **Girişime sekonder spesifik komplikasyonlar:** Pankreatit, sepsis, kolanjit, hemoraji, duodenal perforasyon görülebilir.

2.3. Post-ERCP Pankreatit

Pankreatit, ERCP'nin en sık karşılaşılan komplikasyonudur. İnsidansı %2,1 ile %15,7 arasında değişmektedir (2). ERCP sonrası pankreatitin hala tek bir tanımı yoktur. 1991 yılında Cotton ve ark. tarafından geliştirilen kriterlerde post-ERCP pankreatit; hastanede yatışa neden olan veya hastanede yatan hastalarda yatış süresini 2-3 gün uzatan, pankreatit düşündüren abdominal ağrı, akut pankreatit tanısı ile uyumlu batin tomografisi ve prosedür sonrası 24 saat içerisinde serum amilaz düzeyinde normal üst sınıra göre en az 3 kat artış olarak tanımlanmıştır (11). 2012 yılında modifiye edilen Atlanta kriterlerinde ise lipazın, amilaza alternatif olarak kullanılması ve ağrının yeni gelişmiş olması veya var olan ağrının daha kötüleşmiş olması, organ disfonksiyonunun gelişmesi, abdominal görüntülemelerde (MR, BT, USG) pankreatite ait spesifik bulguların saptanması gibi kriterler post-ERCP pankreatit tanısında kullanılmaya başlanmıştır (12).

2014 yılında revize edilen Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Kılavuzu hem Cotton kriterlerinin hem de modifiye Atlanta kriterlerinin kullanılabileceğini, her iki tanımlamanın da tek başına yeterli olmadığını söylemektedir (13, 14).

Tablo 2.1. Post-ERCP pankreatitin tanımı ve şiddeti

	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
Cotton kriterleri	Pankreatit kliniği Amilaz değerinin prosedür sonrası ilk 24 saatte normal sınırının en az >3 kat üstüne çıkması Hastanede kalış süresinin planlanan süreden 2-3 gün uzaması	4-10 gün hastanede yatış ihtiyacı	10 günden uzun hastanede yatış Komplikasyon gelişmesi (nekroz veya psödokist) veya perkütan drenaj ve cerrahi gibi müdahale ihtiyacı
Revize edilmiş Atlanta kriterleri	3 kriterden ikisinin varlığı; 1. Akut pankreatit ile uyumlu karın ağrısı 2. Amilaz veya lipazın normal sınırının en az >3 kat üstüne çıkması 3. Kontrastlı batin BT'de akut pankreatite bağlı spesifik bulgular ve organ disfonksiyonu sistemik ve lokal komplikasyonların olmaması	48 saatten kısa süren geçici organ yetmezliği ve/veya Kalıcı organ hasarına neden olmayan lokal veya sistemik komplikasyonlar	Kalıcı organ yetmezliği (>48 saat)

BT: Bilgisayarlı tomografi

2.3.1. Post- ERCP Pankreatit Patogenezi

Post-ERCP pankreatitin (PEP) nedeni hâlâ tartışmalıdır. Yapılan çoğu çalışma etiyolojinin travmatik, hidrostatik, enzimatik, mikrobiyal ve genetik dâhil çok faktörlü olabileceğini göstermiştir. En çok kabul edilen teori, işlem sırasında papilla ya da oddi sfinkterine mekanik travma uygulanmasının pankreatik sekresyonun akışında geçici bir obstruksiyon yapmasıdır. Diğer bir yaygın neden de kontrast ve su enjeksiyonuna bağlı oluşan hidrostatik hasardır (14). Bazı araştırmalar ERCP sırasında pankreatik kanala geri akan intestinal enzimlerin de PEP'in olası nedeni olabileceğini göstermiştir (15).

Post-ERCP pankreatit gelişimindeki mekanizmalara bakılmaksızın hasar sonrası gelişen kaskat, diğer etiyolojilere bağlı pankreatitlerdeki gibidir. İlk hasarın, pankreasın otosindirimine ve asiner hücre sekresyonunda azalmaya neden olan proteolitik enzimlerin prematür aktivasyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir.

2.3.2. Post- ERCP Pankreatit Risk Faktörleri

Post-ERCP pankreatitin risk faktörlerini hasta ilişkili, uygulayan ilişkili ve prosedüre bağlı risk faktörleri olarak 3 kategoride inceleyebiliriz (15-17).

Tablo 2.2. Post-ERCP pankreatit risk faktörleri

Hasta İlişkili	Uygulayan İlişkili	Prosedür İlişkili
SOD disfonksiyonu	Tecrübe	Zor kanülasyon
Geçirilmiş post-ERCP pankreatit	Merkezde yapılan işlem sayısı	Kanülasyon girişimi sayısı
Genç yaş	İşleme eğitim alan kişilerin dâhil olması	Pankreatik kanal kanülasyonu
Kadın cinsiyet		Ön kesi ile sfinkterotomi
Normal serum bilirubini		Pankreasa kontrast geçişi
Tekrarlayan pankreatit öyküsü		Ampullektomi
SOD: Oddi disfonksiyonu	ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi	

2.3.3. Post-ERCP Pankreatitin Önlenmesi

2.3.3.1. Hasta Seçimi

Dikkatli hasta seçimi PEP'in önlenmesinde esas koşul olarak kabul edilmektedir. Endoskopik ultrasonografi (EUS) ve Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP) gibi noninvaziv yöntemlerin özellikle tanısal amaçlı ve yüksek risk faktörüne sahip hastalar için tercih edilmesi PEP insidansını azaltmaktadır. Yüksek risk faktörleri denilince akla genç yaş, kadın cinsiyet, oddi sfinkter disfonksiyonu, daha önce geçirilmiş post-ERCP pankreatit öyküsü, rekürren pankreatit öyküsü, gelmektedir (18, 19).

2.3.3.2. Farmakolojik Profilaksi

PEP'in önlenmesi için yapılan kemoprofilaksi arayışı çeşitli ilaçlarla yapılan yüzlerce çalışmaya yol açmıştır. Bu süreçte gabeksat mesilat, nafomostat, somatostatin, oktreotide, nitrogliserin gibi birçok ilacın etkisi araştırılmış; ancak sadece rektal non steroidal antienflamatuar ilaçların (NSAII) etkisi kanıtlanmıştır. Avrupa ve Amerika Gastrointestinal Endoskopi Derneği tarafından PEP'i önlemek için ERCP'den hemen önce ve sonra rektal yolla (100 mg indometasin veya diklofenak) NSAII uygulaması önerilmektedir (13).

PEP profilaksisinde oktreotid ve somatostatin kullanımının plasebo grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği görülmüştür. Ancak 0,5 mg üzerinde oktreotid kullanımının alt gruplarda doz bağımlı olarak profilaktik etkisinin olabileceği gösterilmiştir (20). Rutin profilakside somatostatin veya oktreotid kullanımı mevcut kılavuzlarda önerilmemektedir.

62 hasta ile yapılan küçük çaplı randomize bir çalışmada ERCP işlemi öncesi iv ringer laktat solüsyonu ile hidrasyon yapılmış ve hidrasyonun PEP engelleyici etkileri olabileceği yönünde anlamlı verilere ulaşılmıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde agresif hidrasyon verilen hiçbir hastada PEP gelişmezken, standart hidrasyon verilen hastaların %17'sinde pankreatit geliştiği gözlenmiştir. Fakat hasta sayısının az olduğu randomize çalışmalar, gruplar arası farklılıklardan daha çok etkilenmektedir. Bu nedenle daha geniş hasta gruplarıyla çalışmanın yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

2.3.3.3. Prosedürle İlgili Profilaktik Teknikler

Post-ERCP pankreatit gelişiminde kullanılan aletlerin seçimi ve uygulanan teknik çok önemlidir. Tel kılavuzlu biliyer kanülasyon, profilaktik pankreatik stent yerleştirilmesi, endoskopik nazobiliyer drenaj, iğne uçlu sfinkterotomi ile ön kesi yüksek riskli hastalarda en çok kullanılan tekniklerdir. Endoskopik nazobiliyer drenaj sırasında yapılan endoskopik sfinkterotominin (EST) veya endoskopik papiller balon dilatasyonunun (EPBD) özellikle enfekte safra ve kalıcı taşı olan hastalarda PEP gelişimini azalttığı bildirilmiştir (21, 22). Tel kılavuzlu biliyer kanülasyon işleminde; bir kılavuz tel kullanılarak safra kanalına erişimin papilla ve pankreas kanalındaki travmatik hasarı azalttığı veya kontrast enjeksiyonuna bağlı hidrostatik basıncı önlediği ve böylece PEP'in önlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23, 24). Pankreas sfinkterine profilaktik stent yerleştirilmesinin, pankreas sekresyonlarının akışını önlediği ve böylece PEP'in azalmasına katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır (25).

İğne uçlu sfinkterotomi ile kesi; ucunda geri çekilebilen çıplak bir tel bulunan biliyer katater sayesinde elektro cerrahi cihazından gelen akımı kullanarak sfinkterde diseksiyon yapma işlemidir. Bir kılavuz telden faydalanmadan ampullada ve duodenum duvarında kesi yapılması sebebiyle özellikle perforasyon olmak üzere, kanama ve pankreatit açısından ciddi risk taşıyan bir tekniktir.

2.4. Karaciğer Nakli

2.4.1. Karaciğer Nakli ve Tarihçesi

Karaciğer nakli, Milan kriterleri dâhilinde siroz, dekompanse hastalık, akut karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanser hastaları için tercih edilen tedavi yöntemidir.

1955'te Welch, karaciğer naklini bir tedavi olarak bilimsel olarak tanımlayan ilk kişi oldu. Welch karın boşluğuna ektopik karaciğer naklini önermiştir. 1958'de Francis Moore köpeklerde ilk ortotopik karaciğer naklini tanımladı. 1963 yılında Starlz ve arkadaşları üç olgudan oluşan bir seri ile insanda kadavradan ilk karaciğer naklini bildirmiştir. Bu olgulardan 3 yaşındaki biliyer atrezili çocuk intraoperatif kanama, diğer iki erişkin ise operasyon sonrasında pulmoner emboli sebebiyle kaybedilmiştir (26). İlk başarılı karaciğer nakli ise 1967 yılında Starlz tarafından hepatoblastom tanılı 18 aylık bir çocuğa yapılmış olup olgu nakilden yaklaşık 400 gün sonra metastatik rekürrens sebebiyle kaybedilmiştir (27). Bu tarihten itibaren 1980 yılına kadar farklı üç merkezde yaklaşık 300 karaciğer nakli yapılmıştır. Cerrahi teknikteki ve tıp alanındaki bu gelişmeler, karaciğer naklinin günümüz seviyesine gelmesindeki mihenk taşı oluşturmaktadır.

Canlı Vericili Karaciğer Naklinin Ortaya Çıkışı

Hepatobiliyer cerrahinin gelişmesiyle karaciğerin segmental anatomisi daha net anlaşılmış ve Bismuth ve arkadaşları tarafından çocuk yaş grubu alıcılarda greftin küçültülmesinin yararlı olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Aynı zamanda verici karaciğerin ikiye bölünerek iki farklı alıcıya nakledilmesi fikri de doğmuştur. Kadavradan alınan greftin küçültülmesi ve karaciğer segment rezeksiyonlarının yapılması canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) fikrini ortaya çıkarmıştır. İlk CVKN 1988 yılında Raia ve arkadaşları tarafından biliyer atrezili bir çocuğa yapılmış olup olgu postoperatif 6. günde kaybedilmiştir (28). İlk başarılı CVKN ise 1989 yılında Strong ve arkadaşları tarafından biliyer atrezili bir çocuğa segment 2-3 kullanılarak yapılmıştır. 1993 yılında Ichida ve arkadaşları primer biliyer sirozlu kadın olguya sol lob kullanarak yetişkinden yetişkine karaciğer naklini yapmıştır (29). Ülkemizde ise karaciğer nakli ile ilgili çalışmalar 1970'li yıllarda başlamış olup ilk başarılı kadaverik karaciğer nakli 1988 yılında, ilk CVKN ise 1990 yılında Haberal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde ise ilk kadaverik karaciğer nakli 2002 yılında yapılmış olup; ilk CVKN ise Yılmaz ve ark. tarafından 2005 yılında gerçekleştirilmiştir (30).

2.4.2. Karaciğer Nakil Endikasyonları

Karaciğer naklinde operasyonun ne zaman yapılacağı kritik öneme sahiptir. Çünkü farmakolojik tedavi ile kontrol altına alınabilen erken evre hastalarda nakil düşünülmezken; aynı zamanda cerrahi işlemin başarılı olması ve rejeksiyon oranlarının düşük olması için de mümkün olduğunca erken zamanda uygulanmalıdır. Hayati risk taşıyan komplikasyonların eşlik ettiği veya yaşam kalitesini bozan dekompanse karaciğer yetmezliğine sahip hastalar nakil için ideal hasta grubunu oluşturmaktadır. Karaciğer transplantasyonun endikasyonları Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Karaciğer nakil endikasyonları (31)

Viral Hepatitler	En sık HBV ve HCV
Alkolik Karaciğer Hastalığı	
Kolestatik Karaciğer Hastalıkları	Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, kistik fibrozis, biliyer atrezi, alagille sendromu, progresif familyal intrahepatik kolestaz, Byler hastalığı
Kalıtsal/Metabolik Karaciğer Hastalıkları	Wilson hastalığı, hereditör hemokromatozis, α 1-antitripsin eksikliği, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, tirozinemi, Tip IV glikojen depo hastalığı, hemofili A ve B, amiloidoz, hiperoksalüri, üre döngüsü bozuklukları
Malignite	Hepatoselüler karsinom, kolanjiyokarsinom, fibrolamellar karsinom, epiteloid hemanjiyoendotelyoma, hepatoblastom, metastatik nöroendokrin tümör
Otoimmün Karaciğer Hastalıkları	
Vasküler Bozukluklar	Budd-Chiari Sendromu, Venooklüziv hastalıklar
Polikistik Karaciğer Hastalığı	
Fulminan Karaciğer Yetmezliği	
HBV: Hepatit B Virüsü	HCV: Hepatit C Virüsü

2.4.3. Karaciğer Nakil Kontrendikasyonları

Karaciğer naklinin göreceli ve kesin kontrendikasyonları tablo 2.4’te verilmiştir.

Tablo 2.4. Karaciğer Nakil Kontrendikasyonları (31)

Kc nakil kontrendikasyonları	
Kesin	Göreceli
Kontrolsüz ekstrahepatik enfeksiyon	Yaş > 70
Aktif, tedavi edilemeyen sepsis	Eski ciddi hepatobiliyer cerrahi
Düzeltilemeyen, hayatı tehdit eden konjenital anomaliler	Portal ven trombozu
Aktif madde veya alkol bağımlılığı	Renal yetmezlik
İlerlemiş kardiyopulmoner hastalık	Eski ekstrahepatik malignite
Ekstrahepatik malignite	Şiddetli obezite
Karaciğere metastaz yapmış malignite	Şiddetli malnütrisyon/kaşeksi
Kolanjiokarsinoma	Tıbbi tedaviye uyumsuzluk
AIDS	HIV seropozitifliği
Hayatı tehdit eden sistemik hastalıklar	İntrahepatik sepsis
Nakil cerrahisini zorlaştıran anatomik anomaliler	Sağdan sola intrapulmoner şantlara bağlı olarak şiddetli hipoksemi
	Kontrolsüz psikiyatrik hastalık
	Cerrahi portokaval şant

2.5. Biliyer Rekonstrüksiyon ve Patogenezi

CVKN, son dönem karaciğer hastalıkları veya rezeke olamayan hepatosellüler karsinom (HSK) hastaları için küratif tedavi yöntemidir. Ancak çoklu biliyer rekonstrüksiyon gereksinimi biliyer komplikasyon olasılığını artırmaktadır. Sık görülen komplikasyonlar; anastomotik darlıklar, anastomotik olmayan darlıklar, safra sızıntıları, safra kanalı taşları, biliomalar, mukoseller ve hemobiliadır.

Tablo 2.5. Karaciğer Nakli Sonrası Biliyer Komplikasyonlar (32)

Biliyer Komplikasyonlar	Risk Faktörleri	İnsidans
Anastamoz darlığı	İskemi, reperfüzyon hasarı, transplant türü	%6–12
Non-anastomoz darlık	Hepatik arter trombozu, soğuk iskemi zamanı	%0,5–10
Bilioma	Hepatik arter iskemisi, safra kanal nekrozu, rüptüre safra kanalı	%2,6–11.5
Safra kaçağı	Anastamoz tipi, teknik hatalar	%8
Taş, çamur, pıhtı	Striktür, iskemi, enfeksiyonlar	%5
Biliyer cast sendromu	Hepatik arter stenoza ve striktür	%2,5-3
Hemobilia	PTK, biyopsi	%1
Mukosel	Kistik kanal kalıntısında mukoza hücrelerinin varlığı	Çok nadir

PTK; Perkütan Transhepatik Kolanjiografi

Transplantasyonu takiben oluşan biliyer komplikasyonlarının erken teşhis edilmesi ve hızlı tedavisi morbidite ve mortaliteyi azalttığı gibi aynı zamanda greft sağkalımını da iyileştirmektedir. Biliyer komplikasyonları erken (4 hafta içinde) ve geç (4 hafta sonra) komplikasyonlar olarak iki sınıfta inceleyebiliriz.

Tablo 2.6. Karaciğer Nakli Sonrası Biliyer Komplikasyonların Zamanlaması

Erken komplikasyonlar (<4 hafta)	Geç komplikasyonlar (>4 hafta)
Hemobilia, safra kaçağı, bilioma	Biliyer cast sendromu
Anastamoz nekrozu, anastamoz darlığı	Taş, çamur, pıhtı, mukosel, anastamoz darlığı
Roux-en-Y torsiyonu	Reduntant safra kanalı varlığı

2.5.1. Biliyer Darlıklar

Transplantasyon sonrası biliyer komplikasyonların ortalama %40'ını safra kanalı darlıkları oluşturur. Anastamoz darlıkları CVKN'de kadavra karaciğer nakline kıyasla daha sık görülür; çünkü CVKN anastomozları birden fazla küçük periferik safra kanalı arasında yapılır. İlk 4 hafta içerisinde ortaya çıkan anastamoz darlığı genellikle cerrahi

sorunlardan kaynaklanırken, geç anastomoz darlığı ise iyileşme süresinin gecikmesi ve iskemi kaynaklıdır.

Anastomoz darlığı genellikle ilk 9-11 ayda ortaya çıkar ve tek, daha kısa ve anastomoz bölgesinin ilk 5 mm'si içindedir. Anastomoz bölgesinde mukozanın yetersiz olması, lokal doku iskemisi, lokalize ödem ve iyileşme bölgesinde meydana gelen fibroz gibi birçok faktöre bağlı olarak gelişir (33-35). Darlığın erken tanımlanması ve müdahale edilmesi önem arz etmektedir. Nakilden sonraki ilk 3 ay içinde anastomoz darlığının en iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Ortalama 12 ay sonra, stent ve dilatasyona darlık daha zayıf yanıt verirken, relaps oranı % 30-40 civarındadır.

2.5.2. Anastomoz Darlıklarının Teşhisi

Biliyer komplikasyonlar genellikle asemptomatik hastalarda, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz dâhil, yükselmiş karaciğer fonksiyon testlerine dayanarak teşhis edilir. Semptomatik hastalar ateş, karın ağrısı, sarılık ve konfüzyon gibi kolanjit belirtileri gösterebilir. İlk değerlendirmede karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı, doppler ultrasonografi yapılmalıdır. Özellikle ultrasonografi hepatik arter trombozunu dışlamak için damar sisteminin değerlendirilmesine yardımcı olacaktır.

Safra yolu komplikasyonu şüphesi yüksekse, bir sonraki adım ERCP veya PTK olmalıdır. Son yıllarda, non-invaziv olması ve biliyer anatomiye haritalama yeteneği göz önüne alındığında MRCP de teşhiste kabul görmüştür. MRCP, safra tıkanıklığını teşhis etmede %93-96 duyarlılığa ve %90-94 özgüllüğüne sahiptir (36, 37). MRCP, safra komplikasyonu için daha düşük şüphe olduğunda safra ağacının daha detaylı araştırılması için iyi bir non-invaziv alternatif seçenektir. Ana dezavantajı; sızıntı, çamur veya küçük taşları (<5 mm) göstermede düşük hassasiyete sahip olmasıdır (38). ERCP'nin avantajı sorunu teşhis ederken müdahale etme şansının da oluşudur. PTK, ERCP başarısız olduğunda veya Roux-en-Y koledokojejunostomili hastalarda daha fazla tercih edilir.

2.5.3 Anastomoz Darlıklarının Tedavisi

Anastomoz darlık yönetiminin temel dayanağı ERCP tedavisine dayanır. Çoğu hastaya 1-2 yıl boyunca her 3 ayda bir stentleme ve dilatasyon işlemlerinin yapıldığı birden fazla ercp seansı yapılır. Tipik olarak, darlık boyunca bir kılavuz tel yerleştirilir,

6-8 mm balonlarla genişletilir ve ardından bir veya birden fazla 7 ila 11,5 Fr plastik stent yerleştirilir. Tarihsel olarak, bazı endoskopistler periyodik stentlemeyle kombine dilatasyondan daha az etkili olduğu gösterilen dilatasyonu tek başına gerçekleştirmişlerdir (39, 40). Kolanjit riskini azaltmak adına plastik stentler 3 ayda bir değiştirilmelidir.

2.6. Karaciğer Nakli Sonrası İmmünsüpresif Tedavi

Etkili immünsüpresyon yönetimi karaciğer nakli alıcılarında çok önemlidir. Mevcut immünsüpresif tedavi ajanları akut ve kronik rejeksiyona bağlı greft kaybını en aza indirmede oldukça etkilidir. İmmünsüpresif tedavinin nasıl uygulanacağı nakil merkezleri arasında farklılık gösterebilmektedir. Uluslararası Karaciğer Transplantasyon Derneği (ILTS) immünsüpresyonun temel yönlerine ilişkin kılavuzlar geliştirmek için, tedavi yönetimiyle ilgili literatürü ve deneyimleri gözden geçirmek amacıyla uzman hepatologlar, transplant cerrahları, farmakologlardan oluşan son derece küresel bir fikir birliği konferansı düzenledi, ve temel hatlarıyla immünsüpresif tedavinin nasıl olması gerektiğine dair verileri ortaya koydular.

Karaciğer nakli sonrası immünsüpresif tedaviyi indüksiyon ve idame aşaması olarak ikiye ayırabiliriz. İndüksiyon tedavisi genellikle nakil sonrası ilk birkaç günde uygulanan intravenöz kortikosteroid tedavisinden oluşur. İnterlökin (IL) 2 reseptör antagonistleri ve antitimosit globülin (ATG) gibi diğer indüksiyon ajanlarının kullanımı son zamanlarda artmaktadır. Özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ajanların kullanımıyla birlikte kalsinörin inhibitör (CNI) kullanımını geciktirmek amaçlanmaktadır.

İdame tedavide ise temel ilaç kalsinörin inhibitörleridir. Başlangıç tedavisi için öncelikle takrolimus tercih edilir. Mikofenolat mofetil, mammalian target of rapamisin (mTOR) inhibitörleri (sirolimus, everolimus), azatiopirin gibi ajanlar ise CNI toksisitesini azaltmak için veya yüksek rejeksiyon riski olan hastalarda genellikle düşük doz CNI ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (41).

2.6.1. İmmüsupresif Tedavi Ajanları

2.6.1.1. Kortikosteroidler

İndüksiyon tedavisi ve akut rejeksiyon tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Steroidler; nötrofil kemotaksisinin azalması, makrofaj aktivasyonu, azalmış interlökin üretimi (IL-1, IL-2, IL-6) ve proinflamatuvar genlerin azalmış transkripsiyonu dâhil olmak üzere birçok mekanizma ile inflamasyonu azaltmaktadır (42). Doz ve protokol, merkezler arasında büyük farklılık göstermekte olup ayrıca hasta risk faktörlerine göre de değişiklikler yapılabilir. Genel olarak ilk 2-3 doz en yüksek dozda; 250-1000 mg intravenöz metilprednizolon şeklinde uygulanır. Daha sonra ilk birkaç hafta boyunca doz 10-20 mg'a kadar azaltılır, nakil sonrası 3 ile 6 ay arası daha düşük dozlarda tutulur. Akut rejeksiyon tedavisi için de benzer bir başlangıç dozu uygulanır ancak doz azaltımı 10 ile 14 gün içerisinde çok daha hızlı şekilde yapılmaktadır.

Steroidlerin özellikle kronik kullanımı çeşitli yan etkilere sebep olabilir. Yüksek doz steroid verilen hastalarda erken dönemde deliryum tablosu görülebilir. Diğer yaygın yan etkiler arasında hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve kilo artışı bulunur (43, 44). Bu hastalar bağışıklık sistemi zayıflamış hastalardır ve bu nedenle fırsatçı enfeksiyon riski artmıştır. Steroidler; yara iyileşmesini geciktirebilir ve son dönemlerde sıkça tartışılan posttransplant hepatit C nüksünü artırdığına ilişkin çeşitli makaleler yayınlanmıştır (45, 46).

2.6.1.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri; karaciğer naklinden sonra uzun süreli immüsupresyonun temel taşı oluşturur. Bu sınıfta 2 ana ilaç vardır: siklosporin ve takrolimus.

CNI'ler, spesifik reseptörlere bağlanarak ve NFAT (Nuclear factor of activated T cells) aktivasyonunu inhibe eder ve dolayısıyla IL-2 transkripsiyonunu azaltarak T hücre aktivasyonunu bloke eder.

Karaciğer naklinde tercih edilen CNI ajanı takrolimustur. Takrolimus, transplantasyondan 1 ila 3 gün sonra başlanarak böbreğin iyileşmesine zaman tanınır. Dozaj protokolü yine merkezler arasında farklılık göstermektedir. Genelde günde 0,1-0,15 mg/kg dozda başlanır. Takrolimusun intravenöz formu nöbet ile ilişkili olup çok

tercih edilmemektedir. Genellikle kandaki takrolimus düzeyi ilk 1-2 ay boyunca 10-12 ng/mL, 3-6 ay boyunca 7-9 ng/mL ve ardından 5-8 ng/mL seviyesi hedeflenir.

Siklosporin, karaciğer naklinden sonra nadiren tercih edilir. Takrolimus ile önemli yan etki gelişen hastalarda kullanılmaktadır. Normal başlangıç dozu 5-15 mg/kg'dır ve ilk 3 ayda kanda 200-250 mg/dL ve daha sonra 100-150 mg/dL düzeyi hedeflenmektedir.

CNI'lerin esas yan etkisi, akut böbrek hasarına yol açabilen nefrotoksitesidir ve ayrıca birkaç yıl boyunca kümülatif kullanım kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir (47, 48). Takrolimus için diğer önemli yan etkiler arasında hipertansiyon, hiperkalemi, baş ağrısı, titreme, nöbetler, hiperglisemi, hiperlipidemi ve fırsatçı enfeksiyonlar yer alır. Siklosporine daha spesifik yan etkileri arasında hipertrikoz, dişeti hiperplazisi ve ödem yer alır.

2.6.1.3. Antimetabolitler – Mikofenolik Asit, Azatioprin

Bu ilaçlar genellikle CNI'larla kombine halinde idame immünsüpresyon için ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. Mikofenolat, daha yaygın olarak kullanılan antimetabolit ilaçtır, azatioprin çok nadir kullanılır. Mikofenolik asit (MPA), inozin monofosfat dehidrojenazı bloke ederek guanozin monofosfat oluşumunu inhibe eder. Azatioprin, 6-merkaptopurinin bir ön ilacıdır. Her iki ilaç da pürin sentezinin inhibisyonuna ve hem B hem de T lenfositlerinin tükenmesine yol açar. Mikofenolat mofetil (MMF) günde 2 kez 500 mg oral tablet formunda başlanır, zamanla dozu günde 2 kez 1000 mg'a çıkarılır. Azatioprin ise günde 1,5 ila 2 mg/kg olarak başlanır. Doz uygulamasından önce tiyopürin metiltransferaz veya tiyopürin S-metiltransferaz düzeylerinin veya genotipinin kontrol edilmesi gerekir.

MPA'nın CNI gibi nörolojik veya nefrolojik yan etkileri yoktur. Esas yan etkisi genellikle dozun azaltılmasıyla düzelen doza bağlı lökopenidir. Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler de yaygın görülür (49). Doz azaltma ve mikofenolat sodyum gibi farklı bir formülasyona geçiş de bazen yardımcı olur. Azatioprinin ana yan etkileri sitopeni, pankreatit, hepatotoksite ve uzun süreli kullanımda neoplazi riskidir.

2.6.1.4. mTOR İnhibitörleri – Sirolimus, Everolimus

Everolimus, sirolimus (rapamisin) türevidir, mTor inhibitörü olarak görev yapar. Antijen ile indüklenen T hücrelerinden IL-2 üretimini inhibe etmez ancak büyüme faktörü ilişkili hücresel proliferasyonu inhibe eder, bu nedenle ismi proliferasyon sinyal inhibitörüdür. Sirolimus, karaciğer nakli sonrası birinci basamak immünsüpresan olarak rutin olarak kullanılmamaktadır. Genellikle CNI'yi tolere edemeyen hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yüksek riskli HCC'li hastalarda kullanılır. Sirolimus için önerilen yükleme dozu günde 4 ile 6 mg, idame dozu günlük 2 mg'dır. Kandaki hedef seviyesi 6 ila 10 ng/mL'dir. Everolimus ise günde iki kez 0,75 mg standart dozda başlanır, hedef seviyesi 3 ila 8 ng/dL'dir, tercihen aç karnına kullanılır.

Sirolimus ve everolimusun esas yan etkisi hiperlipidemidir (50). Sirolimusun ayrıca hepatik arter trombozu ile ilişkili olduğu ve bu sebeple erken posttransplant dönemde kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (51, 52). Her iki ilaç da gecikmiş yara iyileşmesine neden olur. Diğer yan etkiler arasında oral ülserler, hipertansiyon, hiperlipidemi, periferik ödem ve sitopeni bulunur (50, 53).

Bu ilaçların dışında nadir olarak kullanılan diğer immünsüpresif tedavi ajanları; ATG, muronomab (OKT3), basiliksimab, daclizumab, alemtuzumab (anti-CD52 monoklonal antikor) dır.

3. MATERYAL VE METOD

Tek merkezli, klinik, retrospektif olan bu çalışmaya; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2012 ile Şubat 2020 tarihleri arasında canlı vericili karaciğer nakli yapılmış, nakil sonrası ERCP yapılan 1338 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgileri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Arşiv Birimi'nden elde edilen dosyalardan ve epikrizlerden, merkezde aktif olarak kullanılmakta olan Enlil Hasta Kayıt Programı'ndan ve endoskopi birimi kayıtlarından toplandı. Çalışmaya 5 yaş üstü tüm hastalar alındı. Araştırılan bilgilerin tamamının bulunamadığı hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmamız 29.09.2020 tarih ve 2020/1060 sayılı kurul toplantısı kararı ile etik kurul izni alındıktan sonra, geriye dönük olarak yapıldı.

3.1. Çalışmanın Tanımı ve Hasta Seçimi

Vakaların yaş, cinsiyet, nakil etyolojisi, işlem sırasındaki anastamoz tipi, daha önce EST yapılıp yapılmadığı, ön kesi yapılıp yapılmadığı, işlem sırasında koledoka stent uygulanıp uygulanmadığı, kullandığı immünsupresif tedavi ajanı tipi, işlem sonrası antibiyotik (AB) tedavisi alıp almadığı, ERCP endikasyonu, ERCP seans sayısı, pankreatit olma durumu ile ilgili veriler toplandı.

Hastaların PEP tanısı konulmasında revize edilmiş Atlanta kriterleri kullanıldı. İşlem sonrası 24. saat serum amilaz ve lipaz değerleri normalin üç kat üstünde olan ve pankreatite tipik ağrı tanımlayan, ilgili ağrıdan ötürü ağrı kesici gereksinimi duyan, kontrastlı batın bt'de akut pankreatite bağlı spesifik bulguları olan hastalar PEP geçirmekte olarak tanımlandı.

PEP; ERCP'den sonra en sık görülen majör yan etkidir ve karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda sık görülmektedir. Bu popülasyonda PEP oranını belirlemeyi, PEP gelişimindeki risk faktörlerini ve özellikle kullanılan immünsüpresif tedavi ajanı ile PEP arasındaki korelasyon ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Her ERCP prosedürü sırasında tüm hastaların immünosupresyon rejimlerini gözden geçirdik. İşlem günündeki ilaç rejimi kaydedildi; ancak ilaç dozu ve süresi kaydedilmedi. Bu çalışma süresi boyunca İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi

Karaciğer Nakil Enstitüsü'nde karaciğer nakli sonrası standart immünosupresyon protokolü, takrolimus, everolimus, mikofenolat mofetil (MMF) ve prednizolon uygulanmasını içeriyordu. İlk metilprednizolon (500 mg veya 20 mg / kg) dozu, greft implantasyonu sırasında hepatik arter anastomozunun tamamlanmasından hemen sonra uygulandı ve bu doz, postoperatif dönemde 100 mg / günden, 5 mg / güne düşürüldü; otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit veya primer biliyer sirozu olan hastalar dışında postoperatif üçüncü ayda kesildi. Takrolimus (0.02-0.05 mg / kg / gün) ve mikofenolat mofetil (10-30 mg / kg / gün) postoperatif üçüncü günde başlandı. Ana hedefimiz takrolimusun kan düzeyini ilk yıl ve ilk yıldan sonra sırasıyla 7-10 ng / ml ve 3-5 ng / ml'de tutmaktır. Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda, takrolimus kesildi ve renal fonksiyon iyileşene kadar everolimus tedavisine geçildi veya takrolimus dozu azaltılıp yanına düşük doz everolimus eklendi. İdame immünosupresyon fazında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen veya kalsinörin inhibitörlerine bağlı nörotoksitesisi olan hastalarda sirolimus kullanıldı.

İstatistiksel analizde değişkenleri belirlerken immünosupresif tedavi ajanlarından öncelik tacrolimus ve everolimusa verildi, bu iki ilacı herhangi bir sebeple almayan hastalar MMF veya diğer (sterooid, sirolimus, siklosporin) başlıklar altında toplandı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. İkili gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için normallik varsayımı sağlananlarda bağımsız iki örneklem t testi ve normallik varsayımı sağlanamayanlarda Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. Seans sayısı ile pankreatit olma durumunu belirlemedeki tanı test performanslarının değerlendirilmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulanarak ROC grafikleri elde edilmiştir. Youden metoduna göre belirlenen kesim değerleri (cut-off) için duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değerleri hesaplanmıştır. Tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile pankreatit olma durumuna etki eden risk faktörleri enter metodu kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan gözlemlerin yaş ortalama ve standart sapması $48,95 \pm 14,11$ şeklindedir. Gözlemlere ilişkin cinsiyet dağılımı 92 (%33,6) kadın ve 182 (%66,4) erkek şeklindedir. Hastalığın görüldüğü lob dağılımı incelendiğinde 266 (%97,1) sağ ve 8 (%2,9) sol şeklindedir. Anastamoz tipi dağılımı 212 (%77,4) darlık, 56 (%20,4) normal, 6 (%2,2) diğer şeklindedir. Daha önce EST yapılma durumu incelendiğinde 69 (%25,8) kişiye incelenen seansta EST yapıldı, 132 (%49,4) kişi daha önceden EST'liydi ve 66 (24,7) kişiye EST yapılmamıştır. Ön kesi pozitif 58 (%21,4) kişi, negatif 213(%78,6) kişi bulunmaktadır. İmmüsupresif kullanım dağılımı sadece tacrolimus kullanan 129 (%47,1), sadece everolimus kullanan 19 (%6,9), tacrolimus ile eş zamanlı everolimus kullanan 55 (%20,1), mikofenolat mofetil kullanan 16 (%5,8), prednizolon ve diğer immüsupresif ajanları kullanan 5 (%20,1) kişi bulunmaktadır. Çalışmada ERCP sonrası antibiyotik kullanan 64 (%23,4), kullanmayan 210 (%76,6) kişi bulunmaktadır. İşlem sırasında stent konulan 199 (%72,6), konulmayan 75 (%27,4) kişi bulunmaktadır. İşlem sonrası pankreatit olan 66 (%24,1), olmayan 208 (%75,9) kişi bulunmaktadır. Nakil sonrası birinci seansta pankreatit görülme durumu 31 (%52,5) diğer seanslarda pankreatit görülme durumu 28 (%47,5) şeklindedir. Çalışmada yer alan gözlemlere ilişkin ERCP seans sayısı ortanca (1.çeyrek-3.çeyrek) değerleri 3.0(2.0-6.0) olarak bulunmuştur. Çalışmada yer alan 274 gözleme ilişkin tanımlayıcı istatistikler tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmada yer alan gözlemlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	92	33.6
Erkek	182	66.4
Lob		
Sağ	266	97.1
Sol	8	2.9
Anastamoz tipi		
Darlık	212	77.4
Normal	56	20.4
Diğer	6	2.2
Daha önce Est		
Est yapıldı	69	25.8
Estliydi	132	49.4
Est yapılmayan	66	24.7
Ön_kesi		
Yapılmış	58	21.4
Yapılmamış	213	78.6
Immunsupresif		
Tacrolimus	129	47.1
Everolimus	19	6.9
Tacrolimus + Everolimus	55	20.1
Mikofenolat mofetil	16	5.8
Prednizolon+diğerleri	55	20.1
AB kullanımı		
AB almış	64	23.4
AB almamış	210	76.6
Stent		
Var	199	72.6
Yok	75	27.4
Pankreatit		
Görülen	66	24.1
Görülmeyen	208	75.9
1.seans sonrası pankreatit		
Görülmeyen	28	42.5
Görülen	38	57.5

Tablo 4.2. Gözlemlere ilişkin ERCP bulgusu dağılımı

ERCP Endikasyonu	Sayı	Yüzde
Anastamoz darlığı	200	75.2
Safra kaçağı	21	7.9
Non-anastomotik darlık	16	6.0
Anastamoz darlığı + taş	11	4.1
Anastamoz darlığı + kaçak	10	3.8
Normal ERCP	7	2.6
Koledokta feeding	1	0.4
Toplam	266	100.0

Çalışmada yer alan gözlemlere ilişkin ERCP bulgusu dağılımı görülme sıklığına göre sıralı olarak tablo 4.2’de gösterilmiştir. ERCP bulgusu anastamoz darlık olan 200 (%75,2), safra kaçağı 21 (%7,9), non-anastomotik darlık 16 (%6,0), anastamoz darlığı + taş 11 (%4,1), anastamoz darlığı + kaçak 10 (%3,8), normal ERCP 7 (%2,6), koledokta feeding 1 (%0,4) kişide görülmüştür.

Tablo 4.3. Pankreatit olma durumu ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Pankreatit		<i>p</i>
	Pozitif (n=66)	Negatif (n=208)	
Yaş	48.32±15.78	49.15±13.57	0.676
Cinsiyet			
Kadın	24(36.4)	68(32.7)	0.582
Erkek	42(63.6)	140(67.3)	
Lob			
Sağ	65(98.5)	201(96.6)	0.684
Sol	1(1.5)	7(3.4)	
Anastamoz tipi			
Darlık	55(83.3)	157(75.5)	0.184
Normal	11(16.7)	51(24.5)	
Daha önce Est			
Est yapıldı	24(36.9)	45(22.3)	<0.001
Estliydi	18(27.7)	114(56.4)	
Est yapılmayan	23(35.4)	43(21.3)	
Ön kesi			
Yapılmış	27(40.9)	31(15.1)	<0.001
Yapılmamış	39(59.1)	174(84.9)	
Immunsupresif			
Tacrolimus	31(47.0)	98(47.1)	0.504
Everolimus	3(4.5)	16(7.7)	
Tacrolimus+everolimus	11(16.7)	44(21.2)	
Mikofenolat mofetil	3(4.5)	13(6.3)	
Prednizolon+diğerleri	18(27.3)	37(17.8)	
AB kullanımı			
AB almış	38(57.6)	26(12.5)	<0.001
AB almamış	28(42.4)	182(87.5)	
Stent			
Var	52(78.8)	147(70.7)	0.198
Yok	14(21.2)	61(29.3)	
ERCP seans sayısı	4.0(2.0-7.0)	3.0(2.0-5.0)	0.026

Veriler n(%), ortalama±standart sapma ve ortanca(1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edilmiştir.

Pankreatit durumu ile yaş, cinsiyet, lob, anastamoz tipi, daha önce EST durumu, ön kesi, immüsupresif, AB kullanımı, stent, ERCP seans sayısı değişkenleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalar sonucunda yaş, cinsiyet, lob, anastamoz tipi, immüsupresif ve stent değişkenleri ile pankreatit olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Daha önce EST yapılma durumu, ön kesi, işlem sonrası AB kullanımı, ERCP seans sayısı değişkenleri ile pankreatit değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Daha önce EST yapılma durumu için bu anlamlılık; daha önce EST yapılmış olanlarda pankreatit negatif olanların yüksek, o seansta EST yapılmış ve EST hiç yapılmamış olanlarda pankreatit pozitif olanların oranının negatif olanlardan daha yüksek bulunmasından kaynaklanmaktadır. Ön kesi için bu anlamlılık ön kesi pozitif ve pankreatit pozitif olanların pankreatit negatif olanlardan yüksek, ön kesi negatif ve pankreatit negatif olanların oranının pankreatit pozitif olanlardan yüksek bulunmasından kaynaklanmaktadır. AB kullanımı için bu anlamlılık işlem sonrası AB alanların pankreatit pozitif, işlem sonrası AB almayanların pankreatit negatif olanlarda yüksek bulunmasından kaynaklanmaktadır. ERCP seans sayısı pankreatit pozitif olanlarda negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Pankreatit olma durumunu etkileyebilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	OR(95%CI)	<i>p</i>	OR(95%CI)	<i>p</i>
Ön kesi				
Yapılmamış	1			
Yapılmış	3.886(2.086-7.237)	<0.001	2.724(1.368-5.422)	0.004
Daha önce est				
Est yapılmamış	1			
Est yapılmış	0.296(0.161-0.544)	<0.001	0.426(0.218-0.835)	0.013
Immüsupresif				
Tacrolimus	1			
Everolimus	0.593(0.162-2.170)	0.430		
Tacrolimus+everolimus	0.790(0.364-1.714)	0.551		
Mikofenolat mofetil	0.730(0.195-2.728)	0.639		
Prednizolon+diğerleri	1.538(0.796-3.076)	0.224		
OR: Odds Oranı				

Tablo 4.4’da pankreatit olma durumunu etkileyebileceği düşünülen risk faktörleri incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda Ön kesi ve daha önceden ESTli olma durumlarının pankreatit pozitifliğini etkileyebilecek risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. ERCP sırasında ön kesi yapılanlarda, yapılmayanlara göre post-ercp pankreatit olma riski 3,886 kat artmıştır. Daha önceden EST yapılmış olması pankreatit olma durumunu %70,4 azaltmaktadır.

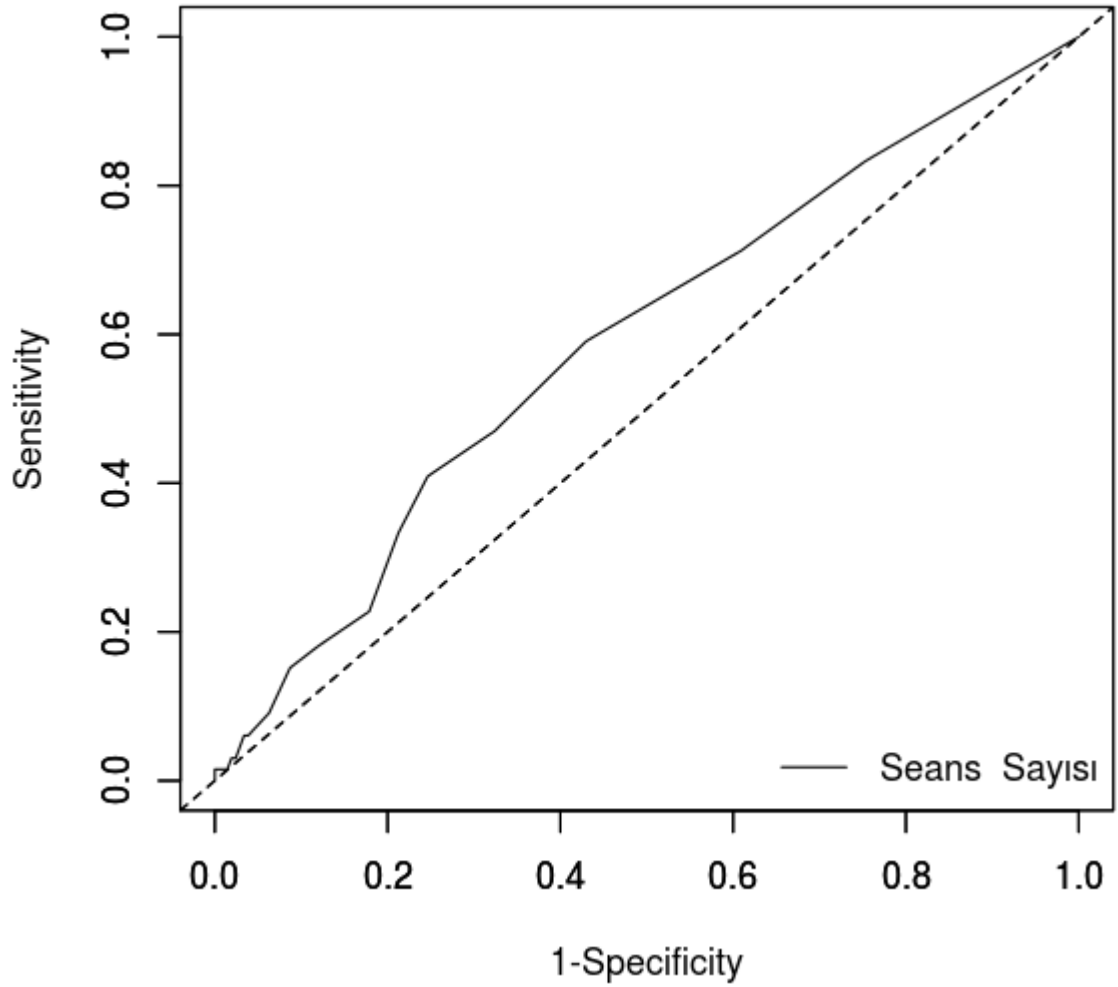
Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenleri bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirebilmek için çok değişkenli analizler gerçekleştirilmiştir. Bu analizler sonucunda ön kesi ve daha önceden EST’li olma durumları bağımsız risk faktörleri olarak da anlamlı bulunmuştur. Ön kesinin pozitif olması negatif olma durumuna göre pankreatit olma riskini 2,724 kat artırmaktadır. Daha önceden EST’li olma durumu pankreatit olma durumunu %57,4 azaltmaktadır

Tablo 4.5. Seans sayısı ile Pankreatit gelişme durumunun belirlenebilmesi için elde edilen tanı testi performans ölçütleri

Variables	Statistical Diagnostic Measures				ROC Curve Statistics	
	SEN (95%CI)	SPE (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)	AUC	p
Seans Sayısı (≥6)	0.41(0.29-0.54)	0.75(0.69-0.81)	0.35(0.28-0.47)	0.80(0.70-0.85)	0.590	0.025

SEN: Sensitivity; SPE: Specificity; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; AUC: Area under curve, ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence interval.

Seans sayısı için bulunmuş olan cut-off değeri 6 olup elde edilen bu cut-off değerine göre performans ölçütleri tablo 4.5’de verilmiştir. Eğri altında kalan alana göre rastgele seçilen iki gözlemden hasta olan gözlemin test sonucunun sağlıklı gözlemin test sonucuna göre daha pozitif çıkma olasılığı %59,0’dur. Seans sayısının duyarlılığı; hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %41’dir. Seans sayısının seçiciliği; hastalığın olmadığı durumda, testin negatif sonuç verme olasılığı %75’tir. Seans sayısının pozitif kestirim değeri; testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı %35’dir. Seans sayısının negatif kestirim değeri; testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %80’dir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olan seans sayısına göre Pankreatit durumunun kestirilebilmesine ilişkin ROC grafiği aşağıda verildiği gibidir.



Grafik 4.1. Pankreatit olma durumunun seans sayısı ile tahmin edilebilmesine yönelik ROC grafiği

Tablo 4.6. Stent ile EST, ön kesi ve AB kullanımının karşılaştırılması

Değişkenler	AB KULLANIMI		p
	AB ALMIŞ (n=62)	AB ALMAMIŞ (n=205)	
Daha önce EST			
Est yapıldı	26(41.9)	43(21.0)	0.003
Estliydi	22(35.5)	110(53.7)	
Est yapılmamış	14(22.6)	52(25.4)	
Ön kesi			
Yapılmış	22(34.4)	36(17.4)	0.004
Yapılmamış	42(65.6)	171(82.6)	
Stent			
Var	53(26.6)	146(73.4)	0.037
Yok	11(14.7)	64(85.3)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Antibiyotik kullanımı ile daha önce EST durumu, ön kesi, stent değişkenleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalar sonucunda AB kullanımı ile EST durumu, ön kesi ve stent değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bu anlamlılık daha önce EST yapılanların oranının AB alanlarda, o seansta EST yapılanların oranının ise AB almayanlarda yüksek bulunmasından kaynaklanmaktadır. Ön kesi değişkeni için bu anlamlılığa neden olan ön kesi pozitif olanların AB alanlarda, ön kesi negatif olanların ise AB almayanlarda yüksek oranlara sahip olmasıdır. Stent değişkeni için bu anlamlılık AB alanlarda stent pozitif AB almayanlarda stent negatif olanların oranının yüksek bulunmasından kaynaklanmaktadır.



5. TARTIŞMA

Post-ERCP pankreatit; ERCP'nin en sık karşılaşılan komplikasyonudur. İnsidansı %2,1-15,7 arasında değişmektedir (2). Karaciğer nakli sonrası hastaların %5-30'unda safra yolu ile ilgili komplikasyonlar ortaya çıkar. Karaciğer naklinin biliyer komplikasyonları, terapötik ERCP, perkütan transhepatik biliyer drenaj veya cerrahi ile yönetilebilir. ERCP; karaciğer nakli alıcılarında safra yolu komplikasyonlarının tanı ve tedavisi için altın standart prosedür olarak cerrahinin yerini almıştır. Karaciğer nakli sonrası post ERCP komplikasyonların insidansı ve risk faktörleri iyi tanımlanamamıştır. Farklı çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. Bu farklılık, hem prosedürlerin gerçekleştirildiği koşullar (uzman merkez) hem de hastayla ilgili faktörler ile açıklanabilir. Bununla ilgili daha çok sayıda, büyük hacimli retrospektif ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda, canlı vericili karaciğer nakli yapılan hastalarda ERCP sonrası pankreatit insidansı % 4,9 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda PEP gelişimi üzerinde gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldı; ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Son ESGE kılavuzuna da girmiş olan kadın cinsiyette PEP riskinin daha yüksek olduğu hipotezi Masci ve ark. (16) tarafından yapılmış bir meta-analize dayanmaktadır. Yapılan meta-analizde yedi farklı çalışmadan toplam 7524 kadın hasta içeren vaka serisi incelenmiş ve kadın hastalarda PEP insidansının erkek cinsiyete göre neredeyse iki kat yüksek olduğu izlenmiştir. Yine E.J.Williams ve ark (54) tarafından yapılan toplamda 66 merkezdeki 4561 hastanın incelendiği prospektif çok merkezli bir çalışmada kadın cinsiyetin ($P < 0.001$, OR 2.22, 95% CI 1.43-3.45) PEP gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda pankreatit gelişmeyen bireylerin %32,7'si kadın, % 67,3'ü erkeklerden oluşmaktaydı. Pankreatit gelişen bireylerin ise % 36,4'ü kadın, % 63,6'sı erkekti, pankreatit ile cinsiyet arasında doğrusal bir ilişki kurulamadı ($p= 0.582$) Bu durum, araştırılan toplum parametrelerinin değişikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Tarafımızca yapılan çalışmadaki örneklemin bahsettiğimiz diğer iki çalışmadaki meta-analize göre küçük olmasının da bu duruma yol açmış olması olasıdır.

Finkelmeier ve ark (55), tarafından yayınlanan bir makalede 758 vaka retrospektif incelenmiş, yaşla birlikte ERCP sonrası pankreatit riskinin azaldığı ve 80 yaşın üzerindeki için önemli ölçüde daha düşük bir risk olduğu bildirilmiştir.

Williams ve ark. (54), tarafından yapılan ve 4561 hasta içeren bir metaanalizde ise genç yaştan yüksek olasılıkla PEP riskini arttırdığı belirtilmiştir. Freeman ve ark. (12) tarafından yapılan çalışmada yaş ve PEP riski arasında bağlantı bulunamamıştır. Tarafımızca yapılan çalışmada da Freeman ve ark. çalışmasına benzer şekilde yaş ve PEP riski arasında bağlantı bulunamamıştır. ($p=0.676$) sonuçlardaki bu değişikliğin yapılan çalışmalardaki hasta hacmi farkından kaynaklandığı düşünülebilir.

Yapılan çok sayıda klinik çalışmada ön kesi sfinkterotomi işleminin post-ERCP pankreatit riskini artırdığı gösterilmiştir (12). Önkese yapılan olgularda etraf dokunun ısı hasarına bağlı ödemlenerek wirsung çıkışını kapatabileceği ve bu manevranın kanülasyon işleminin uzun sürmesinden sonra yapıyor olmasından dolayı PEP riskinin arttığı düşünülmektedir. E. Masci ve ark. (16) tarafından yapılmış pankreatit için risk faktörlerinin tanımlandığı 15 prospektif klinik çalışmanın meta-analizinde ön kesi sfinkterotomi yapılmasının ERCP sonrası pankreatit gelişme riskini 2,71 (% 95 CI 2.02 ila 3.63, $P < 0.001$) kat artırdığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ERCP sırasında yapılan ön kesi sfinkterotomi yapılanlarda, yapılmayanlara göre post-ercp pankreatit olma riski 3,88 (% 95 CI 2.086-7.237, $p < 0.001$) kat arttığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Hastalara daha önceden ERCP yapılmış olmasının PEP insidansını düşürüp düşürmeyeceği araştırıldığında; tarafımızca yapılan çalışmada ERCP seans sayısı 6 ve üzeri olan hastalarda pankreatit gelişme olasılığı %59 olarak saptanmıştır.

Endoskopik sfinkterotomi (EST) ilk olarak 1974 yılında Classen ve Kawai tarafından tanımlanmış safra yolu müdahalesi gerektiren hastalarda yapılan; özellikle artan kanama riski, septik komplikasyonlar, perforasyon gibi komplikasyonlarla ilişkili yaygın ve gerekli bir prosedürdür. Genellikle safra kanalına Vater papillası yoluyla erişildikten sonra bir sfinkterotom kullanılarak gerçekleştirilir. Safra kanalının sfinkterotom ile derin kanülasyonundan sonra, Oddi sfinkteri elektrokoter kullanılarak kesilir. EST'nin PEP için bir risk faktörü olup olmadığı uzun süredir tartışma konusu olmuştur. Teorik olarak EST, pankreas kanalının ağzındaki gerilimi azaltabilir. Ancak Akashi ve ark (56) tarafından pankreas kanalının EST'nin neden olduğu duyarlılık nedeniyle çevre dokulardaki ödemin indüklendiği ve ardından pankreas kanalının geçici olarak bloke edildiğini bildirmiştir. Bu çalışmada, EST sonrası hastalarda PEP insidansı, EST'si olmayan hastalara göre 1,39 daha yüksekti. Bizim çalışmamızda ise önceden EST yapılan hastalarda PEP gelişme ihtimali önceden EST li olmayan ve/veya o seansta

EST yapılanlara göre 3,44 kat azalmıştır. Daha önceden EST yapılması pankreatit olma durumunu %70,4 (<0.001) azaltmaktadır. ML freeman ve ark. (12) tarafından yapılan her biri haftada ortalama birden fazla sfinkterotomi yapan 5 merkez ile daha düşük hacimli 12 merkezin endoskopik sfinkterotomi yaptığı vakalar karşılaştırıldığında, pankreatit oranlarında önemli bir fark yoktu (yüzde 5,5'e karşı yüzde 5,3). Sonuçlardaki bu farklılıklar pankreatit riskinin endoskopistin tekniğinden etkilenmesine ve pankreastaki hasarın çoğunun, sfinkterotomiden ziyade safra kanalını kanüle etme sürecinden kaynaklanmasına bağlanmıştır.

Bu çalışmada ERCP sırasında stent uygulaması pankreatit oranlarını etkilememiştir. ($p=0.198$). Ancak işlem sırasında stent takılan hastalarda ERCP sonrası antibiyotik tedavisi alma insidansı artmıştır. ($p=0.037$). Yine ERCP sırasında ön kesi yapılanlarda ($p=0.04$) ve daha önce EST yapılmış hastalarda ($p=0.03$) işlem sonrası antibiyotik kullanım oranları incelenmiş ve her iki grupta da antibiyotik kullanımının arttığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Karaciğer nakil hastaları, ağırlıklı olarak, komplikasyonlar üzerinde etkisi olabilen İmmüsupresif ilaçlarla uzun süreli tedavi görmektedir. Bai ve ark. (57) tarafından yapılan 2448 hastanın incelendiği meta-analizde prednizolonun PEP üzerindeki potansiyel koruyucu etkisi, incelenmiş ve ERCP'den önce profilaktik steroid enjeksiyonunun yararlı bir etkisi olmadığını gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada, ERCP'den önce yalnızca tek veya çift doz prednizolonun etkisi analiz edilmiştir. Ancak karaciğer nakil hastalarında prednizolon ile uzun süreli tedavi, lokal ve sistemik antiinflamatuvar etkiler nedeniyle tekrarlanan kanülasyon ve kontrast enjeksiyonlarının olumsuz etkisini muhtemelen azaltabildiği hipotezi düşünülebilir. Ryan law ve ark. (58) tarafından yapılan çok merkezli, retrospektif ve 301 hastayı içeren bir metaanalizde prednizolon kullanımının koruyucu bir etkisi olduğu ($OR = 0.34, \% 95 CI = 0.14-0.84$) bulunurken, diğer immünosupresan ajanların PEP ile ilişkili olmadığı (mTOR inhibitörleri, $OR = 1.21, \% 95 CI = 0.28-5.30$; tacrolimus, $OR = 0.93, \% 95 CI = 0.37-2.31$; MMF, $OR = 0.98, \% 95 CI = 0.40-2.44$; CSA, $OR = 1.20, \% 95 CI = 0.43-3.30$) bulunmuş. Ambrus ve ark (59) tarafından yapılan çalışmada karaciğer nakli yapılmış 127 hasta 9 yıl boyunca takip edilmiş, hastalara uygulanan 293 seans ERCP prosedürü retrospektif olarak incelenmiş prednizolonun PEP veya diğer ERCP sonrası komplikasyonlar üzerinde herhangi bir yararlı etkisini gösterilememiştir. Yine Sherman ve ark. (60) tarafından kortikosteroidlerin ERCP sonrası pankreatitin

sıklığını ve / veya şiddetini azaltıp azaltmadığını belirlemek amaçlı 1115 hasta ile yaptıkları randomize, kontrollü çalışmada kortikosteroid ve plasebo grupları arasındaki ERCP sonrası pankreatit sıklığı ve şiddeti farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(frekans için $p=0,19$; şiddet için $p=0,18$)

İlaca bağlı pankreatit, nispeten nadir görülen insidansı %0,1 ile % 2 arasında değişen bir pankreatit türüdür, 1968 ve 1993 yılları arasında birçok farklı madde sınıfından toplam 525 farklı ilaç, pankreatiti indüklediğinden şüphelenilerek DSÖ'ye bildirilmiştir. Tutarlı raporların olmaması ve büyük prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle ilaca bağlı pankreatitin gerçek insidansını belirlemek zordur. Mevcut veriler çoğunlukla vaka raporlarından ve vaka kontrol çalışmalarından toplanır. 1950'lerde chlorthalidone ve kortizonun neden olduğu ilk akut pankreatit raporundan bu yana, yaygın olarak kullanılan yüzlerce farklı ilaç sınıfının pankreas hasarına neden olduğu bildirilmiştir. Badalow ve ark. (61) yaptığı pankreatite sebep olan ilaçlar sınıflandırma kriterlerine göre karaciğer nakli sonrası kullanılan immunsupresif ajanlardan prednizolon sınıf III, tacrolimus sınıf IV kategorisinde incelenmektedir. Xiao-Hua Liu ve ark. (62) tarafından yayınlanan bir makalede böbrek nakli sonrası tacrolimus kullanımına bağlı akut pankreatit gelişen bir olgu sunulmuş olup yine yaptıkları çalışmada, takrolimus ile tedavi edilen hayvanlarda önemli ölçüde asiner hücre nekrozu geliştiğine dair veriler bildirilmiştir. Bu nedenle, pankreasta takrolimus birikiminin takrolimusa bağlı pankreatit için olası bir neden olduğuna dair spekülasyonlar vardır.

Buna karşın yapılan bazı in vivo fare çalışmaları (63), takrolimusun, pankreas asiner hücrelerinde bulunan ve pankreatitte inflamatuvar kaskadın aktivasyonundan sorumlu olan aktive T hücrelerinin (NFAT'ler) nükleer faktörünün aktivasyonunu etkilediği için PEP'in önlenmesinde rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Tacrolimusun ilaca bağlı pankreatite yol açabileceğine dair literatür bilgilerine rağmen yakın zamanda Thiruvengadam ve ark (64) tarafından yapılan karaciğer nakli sonrası biliyer komplikasyonlar nedeniyle 937 prosedür ERCP uygulanan 337 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada; 2,5 ng / mL'nin üzerindeki kan takrolimus seviyesi, % 79 daha düşük PEP olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (OR, 0.21;% 95 CI, 0.06-0.72; $p=0.01$). Ancak bu çalışmada hastalara eş zamanlı rektal indometasin tedavisi de uygulanmış olup bu gözönünde mutlaka bulundurulmalıdır. Yine bu çalışmada diğer immunsupresif ajanların ve prednizolonun herhangi bir koruyucu etkisi bulunmadığı gösterilmiştir.

Literatürde yine everolimusa bağlı şiddetli hipertrigliseridemi ve akut pankreatit gelişen vakalar bildirilmiş olup bu bilgiler ışığında çalışmamızda PEP gelişiminde immünsupresan tedavi ajanlarından herhangi birinin pankreatit gelişimini indüklenme konusunda etkisi olup olmadığını inceledik, tarafımızca yapılan 1338 hastayı içeren çalışmada da prednizolon dahil immünsupresan tedavi ajanlarından herhangi birinin pankreatit gelişimi üzerine koruyucu etkisi saptanmamıştır. (tacrolimus, OR = 1, 95% CI everolimus, OR = 0.593, 95% CI (0.162-2.170) MMF, OR = 0.730, 95% CI (0.195-2.728) tacrolimus+everolimus, OR = 0.790 95% CI (0.364-1.714) prednizolon ve diğerleri, OR = 1.538, 95% CI (0.796-3.076))



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yaptığımız çalışma yüksek hacimli bir karaciğer nakil merkezi olan üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilen tek merkezli retrospektif bir analizdir. PEP; ERCP'den sonra en sık görülen majör yan etkidir ve karaciğer nakli yapılmış hastalarda sık görülmektedir. Bu popülasyonda PEP e neden olabilecek risk faktörlerini ve özellikle kullanılan immünsüpresif tedavi ajanı ile PEP gelişmesi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

1. PEP gelişme riski ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadığı,
2. Ön kesi sfinkterotomi uygulanan hastalarda pankreatit gelişme riskinin arttığı,
3. Daha önce EST yapılmış hastalarda pankreatit riskinin azaldığı,
4. Prednizolon ve tacrolimus dahil immünsupresan tedavi ajanlarından herhangi birinin pankreatit gelişimi üzerine koruyucu etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Literatürde belirtilen diğer çalışmalar arasındaki farklılık immünsüpresif tedavi protokolünün merkezler arası farklılık göstermesine ve doz yanıt ilişkisinin değerlendirilmemiş olmasına ve çalışmalardaki hasta sayısının yeterli sayıda olmamasına bağlanabilir.

İmmünsüpresif tedavi ajanlarının PEP üzerindeki rolünü belirlemek ve bu sonuçları doğrulamak için daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Koksall AS, Eminler AT, Parlak E, Gurakar A. Management of biliary anastomotic strictures after liver transplantation. *Transplantation Reviews*. 2017;31:207-17.
2. Cooper ST, Slivka A. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2007;36:259-76.
3. Catalano OA, Sahani DV, Kalva SP, Cushing MS, Hahn PF, Brown JJ. MR imaging of the gallbladder: a pictorial essay. *Radiographics*. 2008;28:135-55.
4. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. Gallbladder And Biliary Tract Anatomy. *Cerrahi Sanatlar Dergisi*. 2009;2:12-9.
5. Schwartz SI. Gallbladder and extrahepatic biliary system. *Principles of surgery*. 1979;2:1395-8.
6. Mortelé KJ, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. *American Journal of Roentgenology*. 2001;177:389-94.
7. Medişoğlu S. Vesica biliaris ve safra yolları varyasyonları ve bu varyasyonların kolelitiazis oluşumları ile ilişkisinin araştırılması. 2019.
8. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Annals of surgery*. 1968;167:752.
9. Hawkey C, Bosch J, Richter JE, Garcia-Tsao G, Chan FK. *Textbook of clinical gastroenterology and hepatology*: John Wiley & Sons; 2012.
10. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56:803-9.

11. Cotton P, Lehman G, Vennes J, Geenen J, Russell R, Meyers W. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointestinal endoscopy*. 1991;37:383-93.
12. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *New England Journal of Medicine*. 1996;335:909-19.
13. Dumonceau J-M, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—updated June 2014*. *Endoscopy*. 2014;46:799-815.
14. Artifon EL, Chu A, Freeman M, Sakai P, Usmani A, Kumar A. A comparison of the consensus and clinical definitions of pancreatitis with a proposal to redefine post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39:530-5.
15. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Snady HW, Erickson RW, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;54:425-34.
16. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni P. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2003;35:830-4.
17. Rabenstein T, Schneider H, Bulling D, Nicklas M, Katalinic A, Hahn E, Martus P. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment. *Endoscopy*. 2000;32:10-9.
18. Wang P, Li Z-S, Liu F, Ren X, Lu N-H, Fan Z-N, Huang Q, Sun W-S, Zhi F-C. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104:31-40.

19. DiMagno MJ, Spaete JP, Ballard DD, Wamsteker E-J, Saini SD. Risk Models for Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis (PEP): Smoking and Chronic Liver Disease Are Predictors of Protection Against PEP. *Pancreas*. 2013;42:996-1003.
20. Zhang Y, CHEN QB, GAO ZY, XIE WF. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29:1155-64.
21. Lee DW, Chan AC, Lam Y-h, Ng EK, Lau JY, Law BK, Lai CW, Sung JY. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56:361-5.
22. Park S-Y, Park C-H, Cho S-B, Yoon K-W, Lee W-S, Kim H-S. The safety and effectiveness of endoscopic biliary decompression by plastic stent placement in acute suppurative cholangitis compared with nasobiliary drainage. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68:1076-80.
23. Lella F, Bagnolo F, Colombo E, Bonassi U. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59:830-4.
24. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Halwan B, Ishioka S, Kumar A. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102:2147-53.
25. Lee LS. ERCP and EUS: A Case-Based Approach: *Springer*; 2015.
26. Starzl T, Marchioro T, Von Kaulla K, Hermann G, Brittain R, Waddell W. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1963;117:659.
27. Starzl TE. The puzzle people: memoirs of a transplant surgeon: *University of Pittsburgh Press*; 1992.
28. Raia S. Liver transplantation from live donor. *Lancet*. 1989;2:497-8.

29. Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S. Living related-donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Annals of internal medicine*. 1995;122:275-6.
30. Yilmaz S, Kayaalp C, Ara C, Yilmaz M, Isik B, Aydin C, Aladag M, Harputluoglu M, Selimoglu A, Karabiber H, Yalcin K. Single-center analysis of the first 304 living-donor liver transplantations in 3 years. *Hepato-gastroenterology*. 2013;60:1105-9.
31. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *International journal of hepatology*. 2011;2011.
32. Lisotti A, Fusaroli P, Caletti G. Role of endoscopy in the conservative management of biliary complications after deceased donor liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2015;7:2927.
33. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;55:224-31.
34. Thuluvath P, Pfau P, Kimmey M, Ginsberg G. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy*. 2005;37:857-63.
35. Elmunzer BJ, DeBenedet AT, Volk ML, Sonnenday CJ, Waljee AK, Fontana RJ. Clinical yield of diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in orthotopic liver transplant recipients with suspected biliary complications. *Liver Transplantation*. 2012;18:1479-84.
36. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*. 1993;17:605-9.
37. Vallera RA, Cotton PB, Clavien PA. Biliary reconstruction for liver transplantation and management of biliary complications: overview and survey of current practices in the United States. *Liver Transplantation and Surgery*. 1995;1:143-52.

38. Macías-Gómez C, Dumonceau J-M. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation: an evidence-based review. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;7:606.
39. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, Cunningham JT, Draganov P. Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58:374-9.
40. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transplantation*. 2008;14:759-69.
41. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2018; 102 (5): 727-43.
42. Vacca A, Martinotti S, Screpanti I, Maroder M, Felli M, Farina A. Transcriptional regulation of the interleukin 2 gene by glucocorticoid hormones. Role of steroid receptor and antigen-responsive 5'-flanking sequences. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265:8075-80.
43. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, Alexander GJ. Mechanisms of hypertension after liver transplantation. *Transplantation*. 2005;79:935-40.
44. Zaydfudim V, Feurer ID, Landman MP, Moore DE, Wright JK, Pinson CW. Reduction in corticosteroids is associated with better health-related quality of life after liver transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;214:164-73.
45. Pelletier S, Vanderwall K, Debroy M, Englesbe M, Sung R, Magee J. Preliminary analysis of early outcomes of a prospective, randomized trial of complete steroid avoidance in liver transplantation. *Transplantation proceedings*; 2005: Elsevier.
46. Lake JR. Immunosuppression and outcomes of patients transplanted for hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2006;44:627-9.

47. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine*. 2003;349:931-40.
48. Magee C, Pascual M. The growing problem of chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine*. 2003;349:994-5.
49. Staats CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Archives of toxicology*. 2014;88:1351-89.
50. Morard I, Dumortier J, Spahr L, Hadengue A, Majno P, Morel P. Conversion to sirolimus-based immunosuppression in maintenance liver transplantation patients. *Liver transplantation*. 2007;13:658-64.
51. Ventura-Aguiar P, Campistol JM, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert opinion on drug safety*. 2016;15:303-19.
52. Massoud O, Wiesner RH. The use of sirolimus should be restricted in liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2012;56:288-90.
53. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, Manten E, Safdar K, Tzakis AD. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*. 2004;78:264-8.
54. Williams E, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan R, Martin D. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2007;39:793-801.
55. Old O, Hardy T, Hewin D, Barr H, Brown J. Risk of post-ERCP pancreatitis declines with age. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;83:1307-8.
56. Akashi R, Kiyozumi T, Tanaka T, Sakurai K, Oda Y, Sagara K. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;55:50-4.

57. Bai Y, Gao J, Shi X, Zou D, Li Z. Prophylactic corticosteroids do not prevent post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*. 2008;8:504-9.
58. Law R, Leal C, Dayyeh BA, Leise MD, Balderramo D, Baron TH, Cardenas A. Role of immunosuppression in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis after liver transplantation: A retrospective analysis. *Liver Transplantation*. 2013;19:1354-60.
59. Ambrus R, Svendsen LB, Hillingsø J, Hansen ML, Achiam M. Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography complications in liver transplanted patients, a single-center experience. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2015;104:86-91.
60. Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58:23-9.
61. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007;5:648-61.
62. Liu Xh, Chen H, Tan Ry, Luo C. Acute pancreatitis due to tacrolimus in kidney transplant and review of the literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2020;5:648-661.
63. Jin S, Orabi AI, Le T, Javed TA, Sah S, Eisses JF, et al. Exposure to radiocontrast agents induces pancreatic inflammation by activation of nuclear factor- κ B, calcium signaling, and calcineurin. *Gastroenterology*. 2015;149:753-64.
64. Thiruvengadam NR, Forde KA, Chandrasekhara V, Ahmad NA, Ginsberg GG, Khungar V. Tacrolimus and Indomethacin Are Safe and Effective at Reducing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients Who Have Undergone Liver Transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18:1224-32.