

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KADAVRADAN KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI
BİLİYER KOMPLİKASYONU BELİRLEMEDE KARACİĞER
ENZİMLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hülya YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU

MALATYA 2017

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KADAVRADAN KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI
BİLİYER KOMPLİKASYONU BELİRLEMEDE KARACİĞER
ENZİMLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hülya YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU

MALATYA 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	IV
RESİMLER LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer transplantasyonu	2
2.2. Karaciğer transplantasyon endikasyonları	2
2.3. Karaciğer transplantasyonunda kontrendikasyonlar	3
2.4. Karaciğer transplantasyonu sonrası görülen biliyer komplikasyonlar	4
2.5. Risk faktörleri.....	5
2.6. Tanısal yaklaşım.....	7
2.7. Komplikasyonlar	8
2.7.1. Darlıklar.....	8
2.7.1.1. Anostomotik darlıklar.....	8
2.7.1.2. Non-anostomotik darlıklar.....	10
2.7.2. Safra kaçağı	11
2.7.2.1. Erken dönem safra kaçakları	11
2.7.2.2. Geç dönem safra kaçakları.....	12
2.7.3. Biloma	13
2.7.4. Taşlar	14
2.7.5. Oddi sfinkter Disfonksiyonu	14
2.7.6. Mukosel	14
2.7.7. Hemobilia	14
2.7.8. Bactobilia.....	15
2.8. Canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonu sonrası biliyer komplikasyonlar ..	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ	25
7. ÖZET	26

8. ABSTRACT.....	27
9. KAYNAKLAR	28



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan, bilimsel olarak yetişmeme önderlik eden bütün İç Hastalıkları Anabilim dalı hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Karaciğer transplantasyonu sonrası görülen biliyer komplikasyonlar.....	5
Tablo 2. Karaciğer transplantasyonu sonrası biliyer komplikasyon gelişiminde rol oynayan risk faktörleri.....	6
Tablo 3. Hastalarımızda laboratuvar sonuçları istatistikleri.....	21
Tablo 4. Hastalarımızın laboratuvar parametrelerinin normal parametrelerine göre logaritmik artışı (katsayılar)	22



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Karaciğer transplantasyonu sonrası distal safra kanalında anostomotik darlık. 9

Resim 2. Karaciğer transplantasyonu sonrası safra kaçağı 13



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Total bilirubin sıklık grafiği	18
Grafik 2. Direkt bilirubin sıklık grafiği	18
Grafik 3. AST sıklık grafiği	19
Grafik 4. ALT sıklık grafiği.....	19
Grafik 5. ALP sıklık grafiği	20
Grafik 6. GGT sıklık grafiği	20



KISALTMALAR LİSTESİ

AST	: Aspartat Transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gamma glutamil transferaz
ERC	: Endoskopik retrograt kolanjiografi
PTK	: Perkütan transhepatik kolanjiografi
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
HBV	: Hepatit-B virüs
HCV	: Hepatit-C virüs
HDV	: Hepatit-D virüs
PBS	: Primer bilier siroz
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
HSK	: Hepatosellüler karsinom
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
HIV	: Humman immun deficiency virus
PO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
HAT	: Hepatik arter trombozu
CMV	: Sitomegalovirüs
USG	: Ultrasonografi
BT-ANJİO	: Bilgisayarlı tomografi ile anjiografi
AD	: Anostomotik darlık
NAD	: Non-anostomotik darlık
HBS	: Hepatobilier sintigrafi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer transplantasyonu sonrası görülen biliyer komplikasyonlar sık karşılaşılan sorunlardan biridir. En sık safra kanalı darlıkları, safra kaçağı ve safra taşı olmak üzere erken (ilk 4 hafta) ve geç (>4 hafta) dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılır. Safra kanalı darlıkları da kendi içinde anostomotik, non-anostomotik ve yaygın intrahepatik darlıklar olarak sınıflandırılır.

Post-transplant serum aspartat Transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), bilirubinleri(Total ve direk), alkalen fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT) seviyeleri yüksek olup, asemptomatik olan hastalarda biliyer komplikasyonlardan şüphelenilmelidir. Hastalar sıklıkla ateş, iştahsızlık gibi nonspesifik bulgular ve özellikle safra kaçağında, sağ üst kadranda ağrısı, kaşıntı, sarılık gibi şikâyetler ile gelebilir. Karın ağrısı genellikle safranın periton veya diğer visseral yapıları irritasyonu sonucu olur. Ancak, immunsupresyon ve denervasyon nedeni ile bazen karın ağrısı olmayabilir.

Tanımda ERC (Endoskopik retrograt kolanjiografi) ve PTK (Perkütan transhepatik kolanjiogram) altın standart yöntem olmasına rağmen, post-transplant biliyer komplikasyonları belirlemede MRCP (manyetik rezonans kolanjiyo-pankreatografi) de güvenilirliği giderek artan bir teknik olarak kabul edilmektedir. Ancak sağlık kurumlarının bir kısmı yeterli teknik donanıma sahip olmadığı için hastaların tanı ve tedavi sürecinde gecikmeler yaşanmakta bu da hasta surveyine olumsuz katkıda bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji kliniğine, halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, sarılık, kaşıntı, gibi nonspesifik şikâyetlerle başvuran nakil hastalarının laboratuvarında bakılan karaciğer enzimlerinin (Direk Biluribin, Total Biluribin, AST, ALT, ALP, GGT) biliyer komplikasyonu belirlemedeki duyarlılığını değerlendirmektir.

Çalışmamızda Turgut Özal Tıp Merkezi'ne karaciğer transplantasyonu sonrası dönemde halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, sarılık, kaşıntı, gibi nonspesifik şikâyetlerle başvuran ve yapılan tetkikler sonucu biliyer komplikasyon geliştiği düşünülerek ERC yapılan hastaların karaciğer enzim düzeylerini geriye dönük olarak inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer hastaları için uygulanan en etkili tedavi yöntemidir (1). Kronik ve irreversible karaciğer hastalıklarının kurtarıcı tedavisi olan karaciğer transplantasyonu, cerrahi teknikteki gelişmeler ve farklı immunsupresif ilaçların kullanıma girmesiyle giderek artan sayıda uygulanmaktadır.

1970' lerdeki 1 yıllık sağ kalım ile ölçülen başarı %30' dan, iyileşerek %90' lar düzeyine ulaşmıştır (4). Bugün için post-transplant 1 yıllık sağ kalım oranları %90 civarındadır. Beş yıllık sağ kalım oranları da %75' i bulmuştur (4,2).

Sağ kalım süresindeki iyileşmeye katkısı olan etkenler; hasta seçimi ve transplantasyon zamanının belirlenmesindeki kriterler, operasyon sırasında uygulanan teknik gelişmeler, organ temini ve saklanmasıdaki düzeltilmeler, uygulanan immunsupresif tedavideki gelişmeler ve belki de en önemlisi transplantasyon sonrası bakım ve komplikasyonların erken tanı ve başarılı yönetimidir.

2.2. Karaciğer transplantasyon endikasyonları

İrreversible karaciğer hastalığı olan çocuklar ve erişkinlerden oluşan hastaların karaciğer transplantasyon adayı olabilmesi için, tıbbi veya cerrahi tedavilerin hepsinin denenmiş ya da bu tedavilerin denenmesinin mümkün olmadığı, transplantasyon için kontrendikasyonu olmayan hastalar olması gerekir.

Operasyon zamanlaması kritik öneme sahiptir. Hastalığın medikal tedavi ile düzelebilen ve ya kontrol altına alınabilen erken döneminde öncelikli olarak nakil düşünülmez. Ancak, karaciğer nakli, cerrahi işlemin başarılı olması için yeterince erken zamanda uygulanmalıdır. Hepatik dekompanseasyonun hayatı tehdit eden komplikasyonlarının yaşandığı veya yaşanmakta olduğu kişiler ya da hayat kalitesi kabul edilmeyecek düzeyde bozulmuş olan son dönem karaciğer hastaları nakil için ideal hastalardır (4). Transplantasyon kararı hastanın yaşam kalitesinin ya da karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasına dayanılarak verilebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yol gösterici tetkikler, serum albumin düzeyi ve protrombin zamanı gibi karaciğerin sentez işlevlerini gösteren tetkiklerdir. Hastanın yaşam kalitesini bozacak düzeyde hepatik ensefalopati, tedaviye dirençli asit varlığı, spontan bakteriyel peritonit,

tekrarlayan kolanjit atakları (primer sklerozan kolanjit), inatçı kaşıntı, ciddi halsizlik, yorgunluk ve ilerleyici malnutrisyon nakil için endikasyon oluşturur.

Nedeni ne olursa olsun siroz gelişen hastalarda transplantasyon endikasyonu vardır (4). Karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilen hastalıklar başlıca siroz (HBV (Hepatit B Virüsü), HCV (Hepatit C Virüsü), HDV (Hepatit D Virüsü), alkolik siroz, kriptojenik siroz, Primer Biliyer Siroz (PBS), Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)), fulminan karaciğer yetmezliği, metabolik hastalıklar (Alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, Hemokromatozis, Tirozinemi, Galaktozemi), primer karaciğer tümörleri (Hepatosellüler karsinom (HSK), Kolanjiyokarsinom ve diğer nadir nedenlerdir (Caroli hastalığı, Alveolar kist hidatik, travma). Erişkin hastalarda karaciğer transplantasyonunun en sık nedeni viral hepatitlere bağlı gelişen karaciğer sirozudur. Türkiye’de ilk sırada Hepatit B yer alırken, avrupada Hepatit C yer almaktadır. Bunun dışında akut fulminan karaciğer yetmezliği de transplantasyon endikasyonu olan önemli ve hayatı tehdit eden bir durumdur (3).

HSK karaciğerin en sık görülen primer tümörüdür. Bu olguların çoğuna siroz da eşlik ettiği için karaciğer nakli ile hem kanseri hem de onkolojik potansiyeli olan sirotik karaciğeri ortadan kaldırarak çok yönlü tedavi sağlanmış olur.

1980’lerde HBV ‘e bağlı kronik karaciğer hastalarında transplantasyon sonrası rekürrens oranı %80-100, iki yıllık sağkalım oranı ise %50 civarında iken günümüzde, yeni geliştirilen tedaviler ile rekürrenslerin önlenmesi ve tedavisinde önemli başarılar elde edilmektedir (5). Günümüzde HBV’ ye bağlı siroz sebebi ile yapılan nakillerde 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile % 85 ve %75 civarındadır (6, 7).

HCV hastalarının yaklaşık on yılda %20’sinde siroz gelişmekte ve aynı zamanda bu kişilerde de yıllık %2-8 oranında HSK gelişmektedir (8, 9). HCV’ ye bağlı siroz hastalarının 10 yıllık sağ kalım oranı ortalama %80 olmakla birlikte siroza bağlı herhangi bir komplikasyon varlığında bu oran %50’nin altına inmektedir (10). Nakil sonrası HBV ve HCV nüksünün azaltılması için nakil öncesi dönemde HBV- DNA ve HCV- RNA düzeyleri saptanabilen hastalara anti viral tedavi verilmektedir.

2.3. Karaciğer transplantasyonunda kontrendikasyonlar

Hayatı tehdit edici sistemik hastalıkların varlığı, ileri derecede kardiyovasküler ve ya pulmoner hastalıkların olması, kontrol edilemeyen ekstra-hepatik bakteriyel ve ya fungal enfeksiyonlar, hayatı tehdit eden konjenital anomaliler, metastatik maligniteler

ve aktif ilaç ve ya alkol kullanımını karaciğer transplantasyonunun mutlak kontrendikasyonlarıdır. İleri yaş (>70), portal ven trombozu, Human Immun deficiency Virus (HIV) enfeksiyonu, karaciğer yetmezliğiyle ilişkili olmayan böbrek yetmezliği, intra-pulmoner şant nedeniyle ağır hipoksemi (PO₂<50), ortalama pulmoner arter basıncı yüksek (>35 mmHg) olan porta-pulmoner hipertansiyon, önceden ekstansif hepatobiliyer cerrahi geçirilmiş olması, kontrol altında olmayan herhangi şiddetli psikiyatrik bozukluk ve sosyal destek eksikliği transplantasyon için rölatif kontrendikasyonlar olmakla birlikte, bunların hiç biri tek başına nakil için engel değildir. Örneğin, HIV pozitif hastalarda, hastalık mevcut anti retroviral tedavilerle kontrol altına alındıktan sonra başarıyla karaciğer nakli yapılabilir (2).

Post-transplant dönemde görülen komplikasyonlar;

Akut/kronik rejeksiyon,

İmmüsupresanların kullanımına bağlı görülen, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, enfeksiyon, malignensi, dermatolojik problemler ve diabet, obezite, hiperlipidemi ve kemik hastalığı gibi metabolik problemler,

Biliyer komplikasyonlar,

Primer karaciğer hastalığının rekürrensi'dir.

2.4. Karaciğer transplantasyonu sonrası görülen biliyer komplikasyonlar

Karaciğer transplantasyonu sonrası görülen biliyer komplikasyonlar, en sık safra kanalı darlıkları, safra kaçağı ve safra taşı olmak üzere erken (ilk 4 hafta) ve geç (>4 hafta) dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılır. Safra kanalı darlıkları da kendi içinde anostomotik, non-anostomotik ve yaygın intrahepatik darlıklar olarak sınıflandırılır.

Safra akımı bozuklukları, Oddi Sfinkter disfonksiyonu, mukosel ve hemobilia nadir görülen diğer komplikasyonlardır ve bunların tedavisi endoskopik olarak yapılır.

Tablo 1. Karaciğer transplantasyonu sonrası görülen biliyer komplikasyonlar

1. Safra kaçakları ve biloma
2. Safra yolu darlıkları a. Anostomotik darlıklar b. Non-Anostomotik darlıklar c. Yaygın intra- hepatik darlıklar
3. Safra kanalı dolma defekti a. Safra taşı b. Safra çamuru
4. Oddi sfinkter disfonksiyonu
5. Diğer komplikasyonlar

2.5. Risk faktörleri

Karaciğer transplantasyonu sonrası biliyer komplikasyon gelişimi için bir takım risk faktörleri mevcuttur.

Bazı çalışmalar major risk faktörünün biliyer rekonstrüksiyon olduğunu savunur. Duct-to-duct, koledokokoledokostomi ve Roux-en-Y, Koledokojejunostomi karşılaştırıldığında komplikasyon oranlarının benzerliği konusunda görüş birliği mevcuttur. Bazı çalışmalarda ise komplikasyon riskinin Roux-en-Y rekonstrüksiyon tipinde daha yüksek olduğu savunulur (11-13).

Koledokokoledokostomi tekniğinde içeriğin safra kanalına reflüsü engellenir, aynı zamanda bu teknik safra yollarına ulaşım ve Oddi Sfinkterinin görüntülenebilmesi açısından daha avantajlıdır (11-13).

Post-transplant T-tüp kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda rutin T-tüp yerleştirilmesi işleminde, darlık gelişimi, safra kaçağı ve kolanjit gibi komplikasyonların daha yüksek oranda geliştiği bildirilmiştir (20-24).

Daha önce post-transplant rutin olarak uygulanan T-tüp yerleştirme işleminin gerekliliği, ERC' nin etkili kullanımı ile azalmıştır.

Safra yolu darlıkları başta olmak üzere post-transplant biliyer komplikasyon gelişimindeki diğer risk faktörleri; akut hepatik arter trombozu (HAT), hepatik arter stenozu, safra çamuru, cerrahi sırasındaki teknik faktörler (cerrahi sırasında periduktal doku alınımında aşırı disseksiyon), biliyer kanalda kanamayı kontrol etmek amaçlı gerek donör gerek alıcıda aşırı elektrokoter kullanımı, kanal anastomozlarındaki gerginlik, safra kanal boyutlarının düşük kalibrasyonda olması, donör ve alıcı arasındaki safra kanal boyutlarının uyuşmaması, iskemi reperfüzyon hasarı, transplantasyon öncesi CMV enfeksiyonu, kardiak ölüm sonrası yapılan nakil olması, ABO kan uyumsuzluğu, yaşlı donör, uzamış soğuk ve sıcak iskemi zamanı ve primer sklerozan kolanjitin var olmasıdır (17, 19, 25-38).

Tablo 2. Karaciğer transplantasyonu sonrası biliyer komplikasyon gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

Roux-en-Y Anastomoz yapılması
T-tüp Kullanımı
Uygun olmayan cerrahi teknik
Uygun olmayan sutur malzemesi ve ya anastomoz hattında uygun olmayan gerginlik
Safra kanalı kanamasını kontrol etmek amaçlı aşırı elektrokoter kullanımı
Donör ve alıcı safra kanal boyutları arasındaki uyumsuzluk
ABO Kan uyumsuzluğu
Akut hepatik arter trombozu
Hepatik arter stenozu
İskemi reperfüzyon hasarı
Enfeksiyon
Kardiak ölüm sonrası yapılan transplantasyon
Primer sklerozan kolanjit

Kaynak: Courtesy of Andres Cárdenas, MD, MMSc .Graphic 50456 Version 3.0

2.6. Tanısal yaklaşım

Hastalar sıklıkla ateş, iştahsızlık gibi nonspesifik bulgular ve özellikle safra kaçağında sağ üst kadrın ağrısı, kaşıntı, sarılık gibi şikayetler ile gelebilir. Karın ağrısı genellikle safranın periton ve ya diğer visseral yapıları irritasyonu sonucu olur. Ancak, immunsupresyon ve denervasyon nedeni ile bazen karın ağrısı olmayabilir (17, 19). Bu yüzden post-transplant serum transaminazları (AST, ALT), bilirubinleri (Total ve Direk Bilirubin), alkalin fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT) seviyeleri yüksek olup, asemptomatik olan hastalarda biliyer komplikasyonlardan şüphelenilmelidir.

Başlangıç değerlendirme hepatik arter-Doppler görüntüleme ile birlikte karaciğer ultrasonografisini (USG) içerir. Eğer Doppler-USG' de hepatik arterde darlık ya da tıkanıklıktan şüphe edilirse bilgisayarlı tomografi ile anjiogram (CT-anjiogram) ve ya hepatik-anjiogram yapılmalıdır.

Organ-doku reddini dışlamak için karaciğer biyopsisi yapmak gerekse de, biliyer dilatasyonu ya da yaygın safra taşı olan hastalarda safra kaçağı riski gelişimi nedeni ile reddedilir. Ek olarak, safra kanal obstrüksiyonundaki histolojik görünüm rejeksiyon ya da rekürren HCV' deki histolojik görünümle karıştırılabilir (39).

Bu nedenle histolojik bulgular ve görüntüleme yöntemlerinin birbirini desteklemesi önemlidir. Malesef abdominal USG'nin biliyer obstrüksiyonu belirlemedeki duyarlılığı yeterli değildir (32, 40).

Bu nedenle safra kanalı komplikasyonuna dair yüksek klinik şüphe varlığında USG'de safra kanalı dilatasyonu olmasa bile, daha ileri tetkik yapılmalıdır. Yüksek klinik şüphe varlığında USG taşlı-taşsız safra kanalı obstrüksiyonu ve ya safra kaçağına dair bulgu veriyorsa kolanjiogram yapılmalıdır (13-17, 19).

ERC ve PTK altın standart yöntem olmasına rağmen, post-transplant biliyer komplikasyonları belirlemede manyetik rezonans kolanjio-pankreatografi (MRCP) de güvenilirliği giderek artan bir teknik olarak kabul edilmektedir. Bir meta-analiz çalışmada MRCP'nin biliyer komplikasyonları belirlemedeki duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %94 olarak belirtilmiştir (90).

MRCP, post-transplant hastalarda özellikle yüksek klinik şüphe ve normal USG varlığında biliyer komplikasyonları belirlemede en iyi non-invaziv yöntem olarak kabul edilmektedir.

Bizim çalışmamızın amacı, tanıya yönelik bu tekniklerin içinde en erken ve ulaşılabilirliği en kolay yöntemlerden biri olan laboratuvar testlerinin posttransplant biliyer komplikasyonları belirlemedeki değerini incelemek. Her hasta için ulaşılabilir, uygulanması kolay ve maliyet etkin olan bu yöntem ile hastaların takiplerine uyumu arttırmak ve gerekli durumda erken tedavi şansına olanak sağlamak.

2.7. Komplikasyonlar

2.7.1. Darlıklar

Post-transplant safra kanalı darlık gelişimi ortalama %40 oranında görülür (13). İnsidansı farklı çalışmalarda %4-16 olarak raporlanmıştır (11-17, 19, 32, 42-45). Uzun dönem takiplerde daha yüksek insidans oranları mevcuttur (43). Transplantasyon sonrası erken dönem darlıklar çoğunlukla teknik problemlere bağlı olurken, geç dönem darlıklar daha çok vasküler yetmezlik, iskemi ve iyileşme fibrozis nedeni ile olur (19, 46).

Her iki anostomoz tipinde de darlık gelişebilir olmasına rağmen, yapılan çalışmalar Roux-en-Y Koledokojejunostomi yönteminde daha yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir (12,47).

Darlıklar, anostomotik ve nonanostomotik olarak ikiye ayrılır ve her iki tip darlığın kliniği, sonuçları ve tedavi yanıtı farklıdır.

2.7.1.1. Anostomotik darlıklar

Anostomotik darlıkların (AD) büyük çoğunluğu post-transplant ilk 12 ayda olur (47) (resim1).

İlk 6 ayda görülen AD genellikle 3-6 aylık kısa dönem stent yerleştirme ile tedavi edilir (45). Ancak sık tekrarlama olasılığı nedeni ile uzun dönem takip gerekir. Yapılan bir çalışmada; post-transplant biliyer darlık gelişen ve başlangıçta endoskopik balon dilatasyon ve stent yerleştirme ile tedavi edilen hastalarda, ortalama 3.7 ayda %18 oranında tekrarladığı bildirilmiştir (49). Yine başka bir çalışmada endoskopik tedavi sonrası tekrarlama oranı, ortalama 14.5 ayda %34 olarak raporlanmıştır (48).

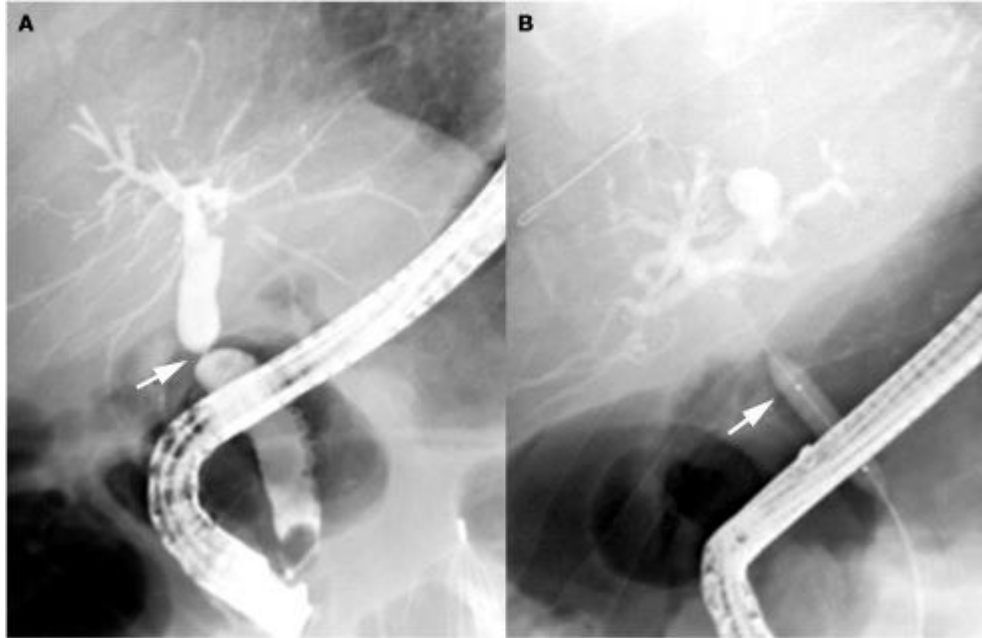
AD'ın kolanjiografideki karakteristik görüntüsü biliyer anastomoz alanında daralma şeklindedir. Post-transplant bazı hastalarda ilk 1-2 ay içinde post-op ödem ve ya inflamasyon nedeni ile anostomotik bölgenin geçici daralması olabilir (91). Bunlar

endoskopik balon dilatasyon ve stent yerleştirme ile tedavi edilir. Bu hastaların çoğunluğunda 3 ay içerisinde problem çözülür ve ileri incelemeye gerek kalmaz.

Bunların dışında kalan erken AD olan hastaların çoğunda genellikle her 3 ayda bir balon dilatasyon ve stent yerleştirilmesini gerektiren düzenli ERC seansları yapmak gerekir (51). Stentler tıkanıklık ve bakteriyel kolanjit gelişimi riskine karşılık 3 ayda bir değiştirilir.

Ortalama %65-100 başarı oranını sağlayabilmek için hastaların çoğunda, ortalama 3 ve ya 5 kez endoskopik girişim yapmak gerekir (13, 45, 46, 49-59).

Darlıklar tekrarlama eğiliminde olduğu için gelişme şekillerine bakılmaksızın uzun dönem takip gerekir. Klinik yansıması geç dönem olan (>6ay) ve ciddi darlıklı AD olan hastalarda darlığın tekrarlama olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle hastalar darlığın gelişme nedeni ve süresine göre karaciğer enzimleri, karaciğer USG ve/ve ya MRCP ile periyodik olarak takip edilir.



Resim1. Karaciğer transplantasyonu sonrası distal safra kanalında anastomotik darlık.

Karaciğer transplantasyonundan 1 ay sonra karaciğer enzimlerinde bozulma olan hastanın endoskopik retrograd kolanjiografide (ERC) distal safra kanalı görüntüsü. Resim A; Ciddi anastomotik darlık, B; Anastomotik darlığın balon dilatasyon ve stent yerleştirme ile tedavisi.

2.7.1.2. Non-anostomotik darlıklar

Non-anostomotik darlıklar (NAD), özellikle HAT ve ya diğer tip iskemiler nedeni ile olur. Daha nadir olarak da primer sklerozan kolanjit gibi altta yatan hastalığın tekrarlaması ile olur. Post-transplant gelişen darlıkların %10-25' ini NAD oluşturur. İnsidansı %0.5-10 olarak bildirilmiştir (12, 16, 18, 44, 45, 60, 61).

Vasküler iskemi peribiliyer gland ve vasküler plexusun hasarlanmasına neden olmaktadır. Bu yapıların zarar görmesi de post-transplant non-anostomotik darlık gelişimi ile bağlantılı bulunmuştur (62).

NAD intra-extrahepatik safra kanalında anostomoz bölgesinin proximalinde olur. Hilus ve intrahepatik safra kanallarını da içeren birçok yerde darlık olabilir. Bu darlıkların kolanjiografik görünümü primer sklerozan kolanjite benzer. Darlığın proksimalinde biriken safra çamuru taş oluşumuna neden olabilir (63). Bu da hastalarda tekrarlayan kolanjit ataklarına neden olabilir.

Post-transplant dönemde NAD, AD' ye göre daha erken gelişme eğilimindedir. Darlık gelişimi ortalama 3-6 ayda görülür bu nedenle transplantasyon sonrası 1 yıla kadar gelişebilir (45, 60). NAD tedavisi de AD'a göre daha zordur. Ancak NAD tedavi yanıtı daha uzun sürelidir. Bir çalışmada NAD 'ın tedavi yanıtı ortalama 185 gün iken AD'ın tedavi yanıtı 65 gün olarak bildirilmiştir (61). Endoskopik tedaviye uzun dönem yanıt %50 olarak bildirilmiştir (13-15, 45, 61).

Genel bir kural olarak iskemik olaylar yaygın intrahepatik safra kanalı darlığına sebep olur ve bu da kötü greft surveyi ile ilişkilidir. Bu hastaların çoğunda da retransplantasyon gerekir.

NAD olan 81 hastayı içeren geniş bir çalışmada darlıkların çoğu extrahepatik safra kanallarında yerleşmiş (63). Bu hastaların yaklaşık 1/4' üne girişimsel tedavi uygulanmış (ERC, PTK ya da cerrahi). Tedavi yanıtı karaciğer enzimlerinde düzelme ile ilişkilendirilmiş. Ancak hastaların 2/3 'üne yakınında karaciğer enzimlerinde düzelmeye rağmen radyolojik olarak progresyon olduğu bildirilmiş (71). NAD'ın progresyonu, erken dönemde NAD gelişenlerde ve 1 ve ya daha fazla kolanjit atağı geçirenlerde daha yaygın olarak tespit edilmiş. Hastaların %28'inde ileri dönem fibrozis gelişmiş, greft surveyi tehlikeye girmesine rağmen hastanın surveyi etkilenmemiş. 13 hastaya retransplantasyon yapılmış.

Cerrahi yenileme, ERC ve PTK ile tedaviye dirençli hastalarda yapılması gerekebilir. Bu tedavi şeklinde; öncesinde koledokokoledokostomi yapılan hastalarda Roux-en-Y koledokojejunostomiye çevrilir. Başlangıçta Roux-en-Y yapılanlarda ise daha iyi vaskülarizasyon sağlamak için greft safra kanalına pozisyon verilebilir.

2.7.2. Safra kaçağı

Post-transplant safra kaçağının insidansı ortalama %2-25'tir (11-17, 41, 64). Safra kaçağı gelişimi erken ya da geç dönem darlık gelişimi için bağımsız risk faktörüdür ve acil tedavi gerekir (32). Kaçak, anostomoz alanından, sistik kanaldan, T-tüp' ten ve ya canlıdan yapılan transplantasyonlarda kesilen karaciğer dokusundan olabilir. Çoğunda erken müdahale ile cerrahiye gerek kalmadan problem çözülür (11-17, 41). Safra kaçakları erken ve geç dönem safra kaçakları olarak sınıflandırılabilir.

2.7.2.1. Erken dönem safra kaçakları

Genellikle anostomoz bölgesinde olur ve sıklıkla biliyer rekonstriksiyon tipinden bağımsızdır. Ancak teknik sorunlar nedeni ile olur. Greftte erken dönem safra kaçağına neden olan risk faktörleri; hepatik arter perfüzyon defekti ve diğer teknik nedenlerdir. Görüntüleme yöntemleri ile safra koleksiyonu ve ya peritoniti olan hastalarda safra kaçağından şüphelenilir. T-tüp yerleştirilen vakalarda küçük anostomotik kaçaklar T-tüp kolanjiografi ile tespit edilebilir ve T-tüpün çıkarılması ile daha ileri incelemeye gerek kalmadan tedavi edilir. T-tüp olmayan vakalarda ERC safra kaçağını belirlemede altın standart tanı yöntemidir. Safra kaçağı şüphesi düşük olan vakalarda Hepatobiliyer sintigrafi (HBS) %50 duyarlılık ve ortalama %80 özgülüğü ile tanıya yardımcı olabilir (65, 66).

Tedavide sfinkterotomi ile birlikte ve ya tek başına stent yerleştirme işlemi %90-95 oranında başarılıdır. Sonuç olarak; klinik şüphe yüksek ise ERC bir tedavi seçeneğidir (14, 15, 67, 68).

Bazı vakalarda küçük kaçaklar yalnızca sfinkterotomi ile tedavi edilir. Ancak bu yaklaşımla ilgili bilgiler sınırlıdır (69). Kolesistektomi sonrası gelişen safra kaçaklarında tedavi amaçlı takılan stentler ortalama 4-6 hafta yerinde kalır. Bu süre post-transplant safra kaçaklarında daha uzundur. (Ortalama 2 ay kalması tercih edilir.) Sebabi ise immunsupresyonun neden olduğu gecikmiş iyileşmedir (17). Bu süreçte, tıkanıklıkla ilgili klinik şüphe olmadığı sürece stentler değiştirilmez ve genellikle süreç sonunda daha fazla stent yerleştirmeye gerek kalmadan kaçak iyileşir.

Bazı uzmanlar tarafından 2-3 haftalık kısa dönem stent yerleştirme tercih edilir. Ancak 2-3 hafta özellikle tam immunsuprese olan hastalarda çok erken olabilir. Yine de tam immunsuprese olmayan ve klinik olarak iyi olan hastalarda stentin 4-6 haftada çıkarılması makul olabilir.

Roux-en-Y koledokojejunostomi yapılan hastalarda anostomotik kaçak gelişimi daha nadirdir. Safra kaçağından şüphe edildiğinde drenaj kateteri olmayan hastalarda tanı için Hepatobiliyer sintigrafi kullanılabilir. Bu hastalarda anostomoz alanına ulaşmadaki anatomik zorluklar nedeni ile ERC yapmak sıklıkla mümkün değildir. Kaçağın tedavisi perkütan internal-external drenaj ile ve ya cerrahi ile olur.

2.7.2.2. Geç dönem safra kaçakları

Genellikle T-tüpün çıkarılması ile ilişkilidir. İmmunsupresyon nedeni ile T-tüpün maturasyonundaki gecikmeye sekonder gelişir. T-tüp çıkarılması sonrasında karın ağrısı gelişen hastalarda şüphelenilebilir. Karın ağrısı ve hassasiyeti olan vakalarda ERC ve stent yerleştirme yapılabilir. Bazı hastalar ilk haftada analjezik tedavi ile ileri araştırmaya gerek kalmadan tedavi edilebilir. Karın ağrısı ve hassasiyeti devam eden, kaçak olduğu kesin olan vakalar ERC ve trans biliyer stent yerleştirme ile tedavi edilir (11-17, 68, 70). ERC' nin başarısız olduğu vakalarda perkütanöz yaklaşım ve ya cerrahi uygulanır.



Resim2. Karaciğer transplantasyonu sonrası safra kaçağı

Karaciğer transplantasyonu sonrası safra kaçağının ERC görüntüsü. Ok, biliyer ağaçtan extravaze olan kontrast maddeyi göstermekte. (Courtesy of Karen Krok, MD and Paul J Thuluvath, MBBS, MD, FRCP.)

2.7.3. Biloma

HAT 'a bağlı safra kanalı nekrozu gelişen hastalarda, safra kanalı rüptürü ve safranin hepatik parankim ve ya abdominal kaviteye extravazasyonu nedeni ile oluşur. Post-transplant bilomaların çoğu perihepatik alanda oluşur. Biloma biliyer dallarla bağlantılı hepatik parankimde oluşursa kendiliğinden çözülebilir. Bazı vakalarda ise endoskopi ve transbiliyer stent yerleştirme işlemi yapılır. Ancak bu tür vakalarda kesintiye uğrayan safra kanalı ekstrahepatik safra kanalı ile tam olarak bağlantılı olmadığı için endoskopi tedaviden çok tanıda yardımcıdır. Safra kanalı ile bağlantısı

olmayan geniş bilomalar perkütanöz drenaj ve antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Safra kaçağı cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilemediği zaman cerrahi yapılması gerekir.

2.7.4. Taşlar

Taş gelişimi genellikle post-transplant geç dönemde olur. Bir çalışmada ortalama post-transplant 19. ayda görülmüştür. İlginç bir şekilde taşın çıkarılması sonrası ilk 6 ayda %17 oranında tekrarlamıştır (13).

2.7.5. Oddi sfinkter Disfonksiyonu

Oddi sfinkter disfonksiyonu post-transplant hastaların %2-7'sinde tanımlanmıştır (12-14, 72). Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bir hipoteze göre; ana safra kanalının ampuller bölgedeki denervasyonu ve cerrahi müdahale nedeni ile hipertonic sfinkter gelişimine neden olduğu, sonuçta da safra kanalı dilatasyonu ve kolestaz gelişimine neden olduğu öngörülmüştür (13, 41).

Kolestaz ve dolma defekti içermeyen safra kanalı dilatasyonu olan hastalarda Oddi sfinkter disfonksiyonundan şüphelenmek gerekir. Karın ağrısı genellikle yoktur. Birçok çalışmada Oddi sfinkter disfonksiyonunun tanısı manometrik olarak ölçülmektedir, klinik şüphe ile birlikte sfinkterotomiye verilen cevaba dayandırılmaktadır (72). Rejeksiyon başta olmak üzere kolestaz ve anormal karaciğer biyokimyasının diğer nedenleri de ayrıca ekarte edilmelidir.

2.7.6. Mukosel

Nadir görülen komplikasyonlardandır. Sistik kanal artıklarındaki hücrelerden salınan mukusun koleksiyonu ile oluşur ve safra kanalına dıştan basıya neden olur (73). Oluşumu yavaş ve sinsidir, bu nedenle tanısı zordur. BT ve ya USG' de porta hepatitis bölgesinde sıvı koleksiyonu şeklinde görülür. Bunların aynı bölgede oluşan hepatik arter pseudoanevrizması, biloma, loküle asit, abse, hematoma ve ya tümörden ayırt edilmesi gerekir. Çoğunlukla tanı MRCP ile doğrulanabilir (17). Hastaların çoğunda sistik kanal kalıntılarının cerrahi ve ya radyolojik drenajı gerekeceği için endoskopik tedavi gerekmez (74).

2.7.7. Hemobilia

Perkütan karaciğer biyopsisi ya da PTK yapılan hastalarda gelişebilir (75). Bu durum transpapiller kanama ve pıhtı oluşumu nedeni ile biliyer obstrüksiyona neden olur. Genellikle konservatif tedavi önerilir ancak kanaması devam eden hastalarda

anjiografi ve embolizasyon gerekebilir. Biliyer obstruksiyon, perkütan drenaj ve ya ERC ile tedavi edilir.

2.7.8. Bactobilia

Karaciğer transplantasyon hastaları safra kanalında bakteriel kolonizasyona yatkın oldukları için darlık gelişimden bactobilia sorumlu olabilir.

Post-transplant 66 hastada yapılan bir çalışmada, 72 ERC işleminde alınan safra örneklerinin %73'ünde mikroorganizma üremiştir (76). %48 G(+), %39 G(-) aerobik, %3 anaerobik bakteri ve %9 mantar üremiştir. Kontrol grubu olan karaciğer transplantasyonu olmayan 68 kolestazlı hastada bactobilia oranı %16 olarak belirtilmiştir. Mekanik obstruksiyon, plastik stentler, safra taşı ve sfinkterotomi bactobilia riskini önemli derecede arttıran etkenlerdir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak bactobilia post-transplant biliyer komplikasyon gelişimi açısından önemlidir.

2.8. Canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonu sonrası biliyer komplikasyonlar

Kadavradan yapılanlara oranla biliyer komplikasyon gelişimi daha siktir (77). İnsidansı %6- 40 arasında değişir. Safra kaçağı gelişimi ortalama %22, darlıklar ise %40 oranında görülür. Ancak cerrahi teknikteki iyileşmelere bağlı olarak insidans oranları giderek azalmaktadır (78-80). Biliyer komplikasyon gelişimde etyoloji multifaktöriyeldir. Yaş, alıcının cinsiyeti, CMV enfeksiyonu, anostomozda birden fazla kanal kullanımı, rekonstrüksiyon yöntemi, safra kaçağı, ABO kan uyumsuzluğu gibi etkenler rol oynar (78-82). Birçok merkezde, operasyon zamanının kısa olması, barsak içeriğinin kontaminasyon riskinin düşük olması ve Oddi sfinkterinin görüntülenebilmesi nedeni ile koledokokoledokostomi yöntemi tercih edilir (79).

Alıcıya ek olarak donörde de biliyer komplikasyon gelişebilir. İnsidansı %0.4-13 olarak bildirilmiştir. Bunların %13 kadarında safra kaçağı ve % 6'sında darlık gelişmiştir (79). 393 donörden oluşan çok merkezli bir çalışmada, 36 (%9) donörde safra kaçağı gelişmiştir. Bu hastaların çoğunluğunun yoğun bakımda yatış süresi uzamıştır (83). Donörlerde görülen biliyer komplikasyonlar daha çok sağ lob transplantasyonlarında görülmüştür.

Komplikasyonların tedavisinde izlenecek yol alıcılardaki gibidir.

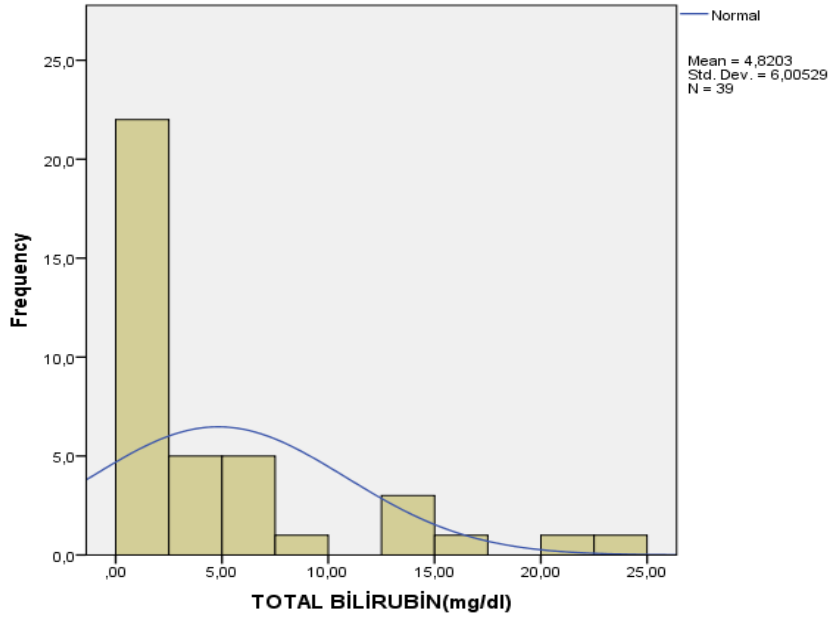
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2017 yılına kadar kadavradan karaciğer nakli olan 39 hastayı içermektedir (16 kadın ve 23 erkek). Hastaların nakil sonrası dönemdeki takiplerinde; halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, kaşıntı, sarılık gibi kolestaz ile uyumlu nonspesifik klinik bulgular varlığında, bakılan karaciğer enzim değerlerini retrospektif olarak inceledik. Çalışmaya 18 yaş üstü kadavradan nakil yapılan hastalar alındı. 18 yaş altı hastalar çalışma dışında bırakıldı. Canlıdan canlıya nakil yapılan hastalarda görülen biliyer komplikasyon oranları farklı olduğu için canlıdan canlıya karaciğer nakli yapılan hastalar da çalışma dışında bırakıldı. Takip sırasında biliyer komplikasyon tanısı kesinleşmeden exitus olan vakalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda yapılan tetkikler sonrası biliyer komplikasyon geliştiği belirlenenlerin karaciğer fonksiyon testlerini (Direk Biluribin, Total Biluribin, AST, ALT, ALP, GGT) geriye dönük olarak inceledik.

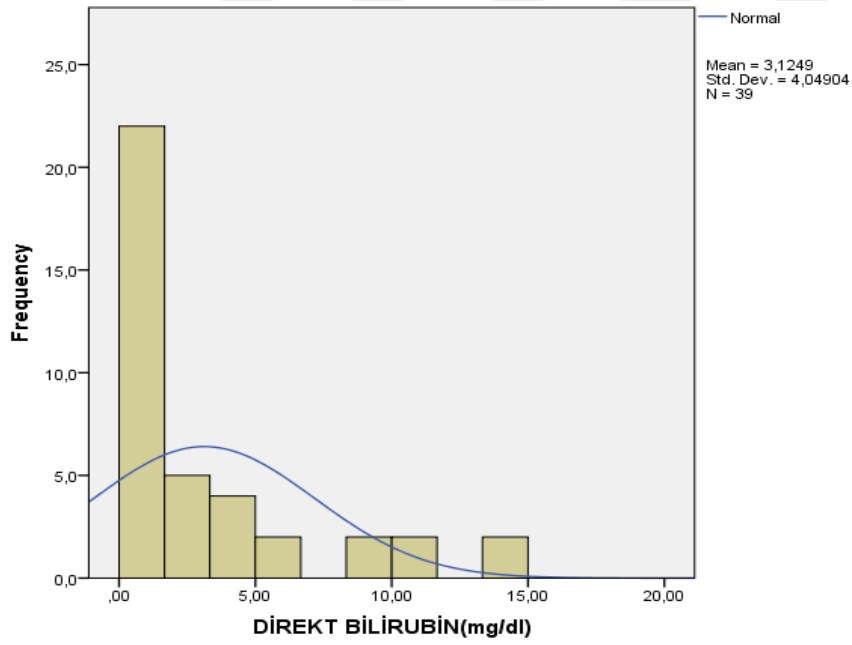
4. BULGULAR

Klinik olarak biliyer komplikasyondan şüphelenilen hastaların laboratuarda Total ve Direk bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT değerlerine bakıldı. Pos-transplant dönemde kolestaz kiniği olan hastalarda biliyer komplikasyon tanısına yönelik karaciğer fonksiyon testlerinin duyarlılığı değerlendirildi.

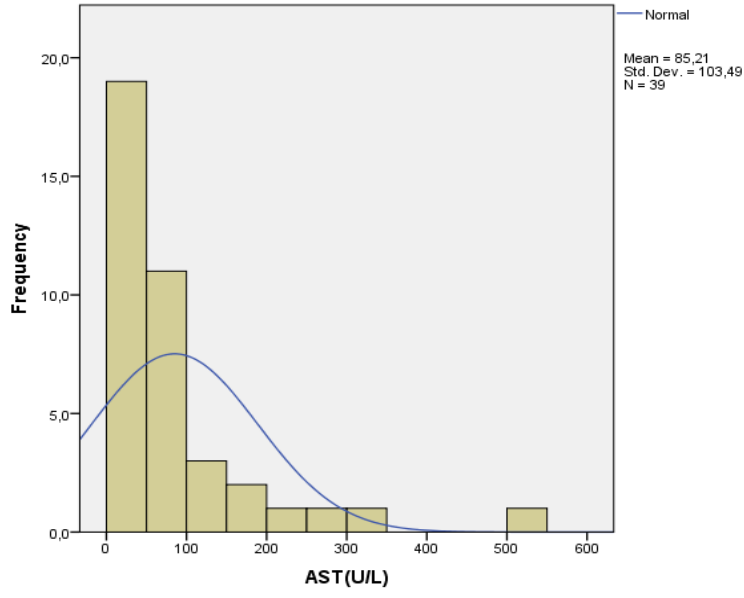
Çalışmaya 39 hasta alındı. Hastalarımızın 23'ü (%59) erkek, 16'sı (%41) kadındı. Yaş aralığı 19-71 arasındaydı. Olgularımızın yaş ortalaması 46.2 ± 16.2 olarak bulundu. Hastalarımızın Direk Bilirubin değerleri 0.21 mg/dl ile 15 mg/dl arasında bulundu, ortalaması (mean değeri) 3.12, ortanca değer (median değeri) 0.90 mg/dl, standart sapması 4.0 mg/dl olarak bulundu. Total bilirubin değerleri 0.46 mg/dl ile 24.5 mg/dl arasında bulundu, ortalaması 4.82, ortanca değeri 1.82 mg/dl, standart sapması 6.0 mg/dl olarak hesaplandı. AST değerleri 13 U/L ile 534 U/L arasında bulundu. Ortalaması 85.21 U/L, ortanca değeri 52.0 U/L ve standart sapması 103.5 IU/L olarak bulundu. ALT değerleri 16 U/L ile 552 IU/L arasında idi, ortalaması 109.9 U/L, ortanca değeri 47.0 U/L, standart sapması 126.0 U/L olarak hesaplandı. ALP değerleri 36 IU/L ile 4165 IU/L arasında bulundu. Ortalaması 351.51 U/L, ortanca değeri 200.0 U/L ve standart sapması 656.87 U/L idi. GGT değerleri 23 U/L ile 1173 U/L arasında idi. Ortalama değer 290.8 U/L, ortanca değeri 152.5 U/L, standart sapması 321.1 U/L olarak hesaplandı.



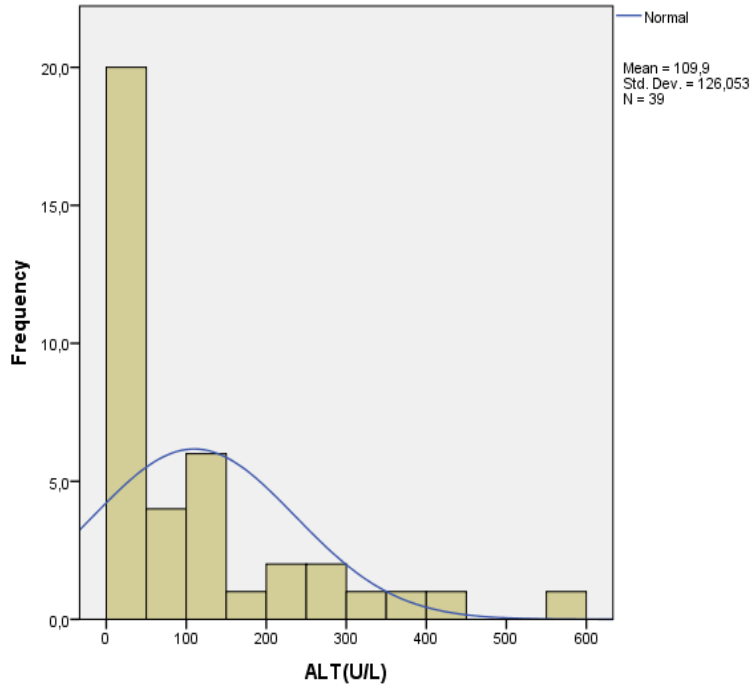
Grafik 1. Hastalarımızda Total bilirubin sıklık grafiği



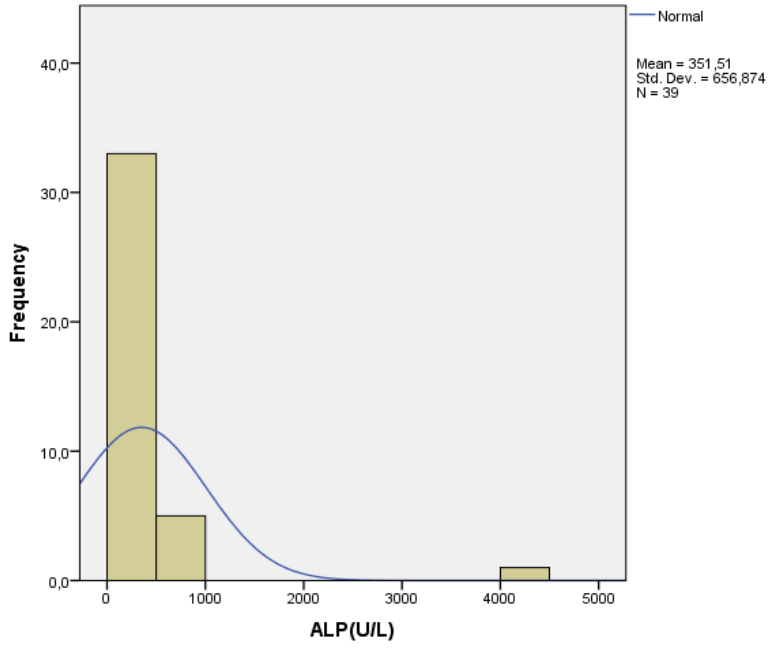
Grafik 2. Hastalarımızda Direkt bilirubin sıklık grafiği



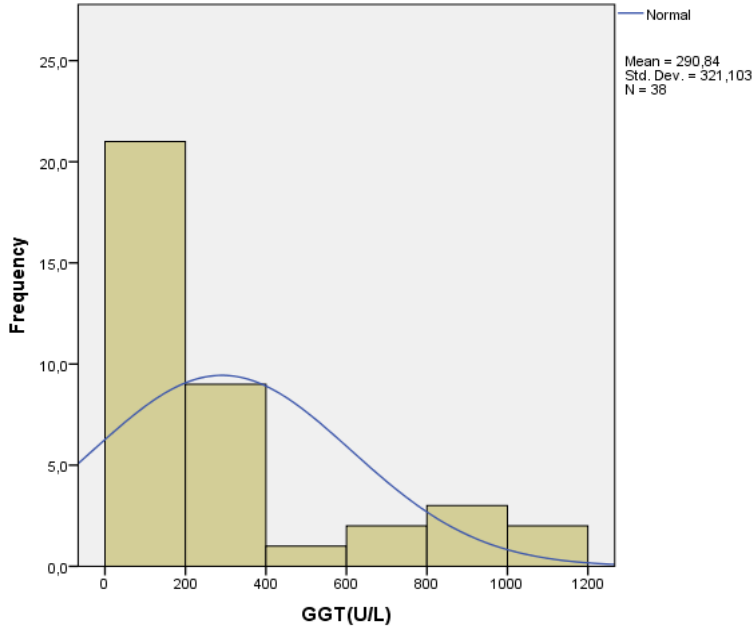
Grafik 3. Hastalarımızda AST sıklık grafiği



Grafik 4. Hastalarımızda ALT sıklık grafiği



Grafik 5. Hastalarımızda ALP sıklık grafiği



Grafik 6. Hastalarımızda GGT sıklık grafiği

Tablo 3. Hastalarımızda labaratuvar sonuçları istatistikleri

	D.BİL. (mg/dl)	T.BİL. (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)
Ortalama	3.12	4.82	85.2	109.9	351.5	290.8
Ortanca	0.90	1.82	52.0	47.0	200.0	152.5
Minimum	0.21	0.46	13	16	36	23
Maksimum	15.00	24.50	534	552	4165	1173
Std.sapma	4.04	6.00	103.4	126.0	656.8	321.1

D. BİL. : Direk bilirubin
T. BİL. : Total bilirubin
AST : Aspartat transaminaz
ALT : Alanin transaminaz
ALP : Alkalen fosfataz
GGT : Gamma glutamil transferaz
Std. Sapma : Standart sapma

Direk bilirubin hastalarımızda ortalama 6.2 kat artmıştı. Normalin üst sınırı 0,5 olarak hesaplandı. Maksimum artış 30 ve standart sapması 8.9 olarak bulundu. Total bilirubin ortalama 4 kat artmıştı. Normalin üst sınırı 0.5 olarak hesaplandı, maksimum artış 20, standart sapması 5.0 olarak bulundu. AST hastalarımızda ortalama 2.4 kat artmıştı, normalin üst sınırı 0.5 olarak hesaplandı. Maksimum artış 15.26 ve standart sapması 2.9 olarak bulundu. ALT ortalama 3.1 kat artmıştı, normalin üst sınırı 0.5 olarak hesaplandı. Maksimum artış 15.7 olarak gerçekleşti ve standart sapması 3.6 olarak bulundu. GGT ortalama 4.8 kat artmıştı. Normalin üst sınırı 0.5 olarak hesaplandı, maksimum artış 19.5 olarak gerçekleşti. Standart sapması 5.3 olarak bulundu. Total bilirubin hastaların 31' inde yükselmişti. Total bilirubin için testin duyarlılığı %79 olarak hesaplandı.

Direk bilirubin hastaların 31' inde yükselmişti. Direk bilirubin için testin duyarlılığı %79 olarak hesaplandı. AST, hastaların 23' ünde yüksek seyretmişti. AST için duyarlılık, %58 olarak hesaplandı. ALT, 21 hastada yükselmişti. ALT için duyarlılık %61 olarak hesaplandı. ALP 21 hastada yükselmişti ve ALP için duyarlılık %53 olarak hesaplandı. GGT hastaların 30'unda yüksek bulunmuştu. GGT için duyarlılık, %76 olarak hesaplandı.

Tablo 4. Hastalarımızın laboratuvar parametrelerinin normal parametrelerine göre logaritmik artışı (katsayılar)

	D. BİL. Kat sayısı	T.BİL Kat sayısı	AST	ALT	GGT
Ortalama	6.24	4.01	2.43	3.13	4.84
Ortanca	1.80	1.51	1.48	1.34	2.54
Minimum	0.42	0.38	0.37	0.46	0.38
Maksimum	30.00	20.42	15.26	15.77	19.55
Std. sapma	8.09	5.00	2.95	3.60	5.35

D. BİL. : Direk bilirubin
T. BİL. : Total bilirubin
AST : Aspartat transaminaz
ALT : Alanin transaminaz
ALP : Alkalen fosfataz
GGT : Gamma glutamil transferaz
STD. Sapma : Standart sapma

5. TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonundan sonra hastalarda karaciğer enzimlerinin yükselmesi, greft reddi, altta yatan karaciğer hastalığının tekrarlaması, safra yollarında darlık ve/ve ya safra taşları gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır.

Tanıya yönelik olarak, ERC ve PTK invaziv ve teknik açıdan uygulanması zor yöntemler olduğu için uygulanması ve ulaşılabilirliği kolay başka tanı yöntemlerine sahip olmak istenebilir. Bizim çalışmamızın amacı, kadavradan karaciğer transplantasyonu sonrası biliyer komplikasyon gelişimini öngörmede karaciğer enzim testlerinin değerini belirlemektir. Bunların yararları hakkında karışık sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada bu non-invaziv kan testlerinin nakil sonrası herhangi bir safra yolu komplikasyonunu belirleyecek kadar doğru ve hassas olmadığı bildirilmiştir (12). Hintze ve arkadaşları 1999' da iskemik tip biliyer lezyonların teşhisinde alkaline fosfataz (ALP) seviyelerinin değerli olabileceğini göstermiştir (84). Yine Zoepf ve arkadaşları, nakil sonrası dönemde biliyer komplikasyonu belirlemede karaciğer biyokimyasal değerlerinin ipucu sağladığını ancak lezyonun tipi hakkında bilgi vermediğini belirtmişlerdir (85). Bu çalışmanın dezavantajı, tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi komplikasyonlar ortaya çıktığı anda biyokimyasal değerlerin bakılmış olması, nakil sonrası erken dönemde ve sonrasında da düzenli takibinin yapılmamış olması idi. Bu anlamda Yogesh M. Shastri ve arkadaşlarının çalışması daha ayrıntılı ve sistematik bir çalışma olarak sunulmuştur. Çalışmaları sonucunda GGT ve ALP' nin biliyer komplikasyonları tahmin etmede oldukça hassas olduğu, karaciğer transaminazlarının (AST, ALT) ve bilirubin bu komplikasyonların teşhisinde herhangi bir klinik önemi olmadığı bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızın dezavantajı da hastaların nakil sonrası erken dönemde ve sonrasında düzenli takiplerinin olmaması, klinik olarak semptomatik oldukları dönemde tetkik edilmesi ve sonrasında da yine düzenli takip yapılmamış olması idi. Total ve direk bilirubin değerleri yüksek olmakla birlikte daha önce de belirttiğimiz gibi, hastanın klinik olarak semptomatik olmadan önceki değerleri bilinmediği için bu durum kolestaz ile ilişkilendirilmedi. AST ve ALT değerleri bizim çalışmamızda da anlamlı bulunmadı. GGT 39 hastanın 30'unda yüksek tespit edildi., GGT'nin biliyer komplikasyonu belirlemedeki duyarlılığı % 76 olarak hesaplandı. Bu nedenle GGT ve ALP karaciğer transplantasyonu sonrası safra yolu

komplasyonlarının teŒhisi için erken non-invaziv ve ucuz belirteçler olarak kullanılabilir.

Abdominal USG, non-invaziv, kolay eriŒilebilir ve ekonomik bir yöntemdir. Bununla birlikte kiŒiye bağımlı olması bir dezavantajdır. Aynı zamanda normal populasyondan farklı olarak, nakil sonrası safra yolu obstruksiyonu saptamada zayıf bir tanı tekniği olduğu gsterilmiŒtir (87-89).

MR ve MRCP son derece duyarlı ve spesifik yöntemler olup, pahalı, her merkezde mevcut olmaması, hasta takibinde kullanılamaması, bazı hasta gruplarında kontrendike olması dezavantajlarıdır.

Sonuç olarak, biliyer komplasyonlar karaciğer transplant alıcılarında hala önemli bir problem olarak durmaktadır. Erken teŒhis ve zamanında müdahale edilebilmesi için disiplinli bir yaklaŒım gerekmektedir. Özellikle serum GGT ve ALP yakından izlenmelidir. Transplantasyon sonrası safra komplasyonlarının teŒhisinde erken non-invaziv ve ucuz bir belirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca endoskopik tedavi sonrasında takip sırasında çok yardımcı olabilirler ve tedavinin yeterliliği ile korele olabilirler.

6. SONUÇ

Karaciğer transplantasyonu sonrası biliyer komplikasyon gelişim oranı %10-25 olup çoğunluğunu safra darlıkları, safra kaçağı ve safra taşı oluşturur.

Risk faktörleri; akut HAT, hepatik arter stenozu, uzamış sıcak ve soğuk iskemi, CMV enfeksiyonu, ABO kan uyumsuzluğu, kardiyak ölüm sonrası yapılan nakil ve primer sklerozan kolanjittir.

Gerek greft surveyi gerek de hasta morbidite ve mortalitesini engellemek için hızlı tanı gerekmektedir. Genel bir kural olarak post-transplant dönemde asemptomatik olup karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda öncelikle yapılması gereken, abdominal USG ve hepatik arterin Doppler incelemesidir. Ancak USG her ne kadar ulaşılabilirliği kolay gibi görünse de yapılan işlem yapanın deneyimine bağlıdır. Ancak kesin tanı amaçlı yapılan tetkikler zaman kaybına neden olmakta bu da gerek hasta gerek de greft surveyine olumsuz katkıda bulunmaktadır. Bu komplikasyonların çoğu cerrahi işleme gerek duyulmadan tedavi edilebilmektedir. Bu amaçla klinik olarak biliyer komplikasyondan şüphelenildiğinde kullanımı, ulaşılabilirliği ve maliyeti nedeni ile karaciğer enzim değerleri çalışılarak, özellikle kolestaz ile ilgili ALP ve GGT de yüksekliği olan hastalarda daha fazla zaman kaybına uğratılmadan tedaviye yönelik işlemler yapılabilir.

7. ÖZET

Amaç: Kadavradan karaciğer nakli sonrası biliyer komplikasyonlar morbite ve mortalitede önemli rol oynamaktadır. Erken tanı ve tedavi greft ve hasta mortalite ve morbiditesi için önemlidir. Biz nonspesifik klinik bulguları olan hastalarda karaciğer enzim değerlerinin kolestazi göstermedeki duyarlılığını sunmayı amaçladık.

Materyal ve metot: Merkezimizde 2017 yılına kadara kadavradan karaciğer nakli yapılan 39 hastadan semptomları ile başvurdukları anda bakılan karaciğer enzim değerlerini retrospektif olarak inceledik.

Bulgular: kliniğimize halsizlik, karın ağrısı, iştahsızlık, sarılık, kaşıntı vb. nonspesifik semptomlarla başvuran 39 hastanın karaciğer enzim değerleri değerlendirildi. Hastaların 31'inde (%79) total ve direk bilirubin yükselmişti. Yine hastaların 23'ünde (% 58) AST ve 21 (%53) hastada ALT ve ALP yükselmişti. 30 (%76) hastada GGT yüksekliği mevcuttu.

Sonuç: Kadavradan karaciğer nakli sonrasında biliyer komplikasyon gelişimi yaygın olarak görülür. Erken tanı ve zamanında müdahalesine yönelik karaciğer enzimlerinden özellikle ALP ve GGT tanıya yardımcıdır.

Anahtar Kelime: Karaciğer Transplantasyonu, post-transplant biliyer komplikasyonlar, Karaciğer Enzimleri

8. ABSTRACT

Aim: Biliary complications are an important cause of morbidity and mortality in liver transplant patients. Early diagnosis and treatment is important for graft and patient mortality and morbidity. We aimed to present liver biochemistry profile in patients with nonspecific clinical symptoms of cholestasis.

Materials and Methods: Until 2017, a total of 39 patients underwent cadaveric liver transplantations at medical center were retrospectively evaluated. We investigated the results of patients with clinical symptoms of biliary complications for liver enzymes.

Results: In 31 patients (% 79) total and direct bilirubin were elevated. In 23 patients (%58) AST and in 21 patients (%53) ALT and ALP were high. And in 30 patients (%76) GGT was high.

Conclusion: Biliary complications are common after liver transplantation. Especially ALP and GGT are helpful in early diagnosis.

Key Words: Liver transplantation, biliary complications after liver transplantation, liver enzymes

9. KAYNAKLAR

1. Moreno R, Berenguer M, Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol*, 2006. 5(2): 77-85
2. Roberts M.S, Angus DC, Bryce CL, et al. Survival after liver transplantation in the United States: A disease specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl*, 2004. 10(7): 886-97
3. Abbasođlu O. Karaciğer transplantasyonu. İ hastalıkları. Ed: İliin, Biberogđlu, Sđleymanlar, Őnal. 3. baskı. Ankara, Gđneş Tıp Kitabevi 2012; 1539-48
4. Jules L. Dienstag, Raymond T, Chung Liver Transplantation. Editors: Harrison TR., Resnick WR., Wintrobe MM. Harrison's Principles of İnternal Medicine (Harrison İ Hastalıkları) eviren: Vatansever S. Cilt 2, Nobel Tıp Kitabevi, 2013; 1983-90
5. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (2). *N Engl J Med*, 1989. 321(16): 1092-99
6. Kim, W.R, John J. Poterucha 1, Walter K. Kremers et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl*, 2004. 10(8): 968-74
7. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*, 1993. 329(25): 1842-47
8. Seeff, L.B, Miller RN, Rabkin CS et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med*, 2000. 132(2): 105-11
9. Befeler, A.S. and A.M. Di Bisceglie, Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*, 2002. 122(6): 1609-19
10. Murray, K.F. and R.L. Carithers, Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*, 2005. 41(6): 1407-32
11. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, et al. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery* 1989; 106 (4): 675-83.
12. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 219(1): 40-45.
13. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(2): 224-31.
14. Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(1): 55-63.
15. Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2003; 23(3): 156-62.
16. Thethy S, Thomson BNj, Pleass H, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2004; 18(6): 647-53.
17. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37(9): 857-63.
18. Park JS, Kim MH, Lee SK, et al. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(1): 78-85.
19. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(6): 487-96.

20. Scatton O, Meunier B, Cherqui D, et al. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 2001; 233 (3): 432-37.
21. Vougas V, Rela M, Gane E, et al. A prospective randomised trial of bile duct reconstruction at liver transplantation: T tube or no T tube? *Transpl Int* 1996; 9(4): 392-95.
22. Amador A, Charco R, Marti J, et al. Cost/efficacy clinical trial about the use of T-tube in cadaveric donor liver transplant: preliminary results. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1129-30.
23. Koivusalo A, Isoniemi H, Salmela K, et al. Biliary complications in one hundred adult liver transplantations. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(5): 506-11.
24. Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Radtke A, et al. Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results. *Transplantation* 2009; 87(11): 1672-80.
25. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16(1): 49-53.
26. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 17(4): 605-09.
27. Busquets J, Figueras J, Serrano T, et al. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7(5): 432-35.
28. Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg* 1993; 218 (2) :152-58.
29. Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, et al. The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1987; 7(3): 476-83.
30. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8(7): 575-81.
31. Maheshwari A, Maley W, Li Z, et al. Biliary complications and outcomes of liver transplantation from donors after cardiac death. *Liver Transpl* 2007; 13(12): 1645-53.
32. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008; 14(6): 759-69.
33. Fung JJ, Eghtesad B, Patel-Tom K. Using livers from donation after cardiac death donors--a proposal to protect the true Achilles heel. *Liver Transpl* 2007; 13(12): 1633-36.
34. Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl* 2008; 14(11): 73-80.
35. Dacha S, Barad A, Martin J, et al. Association of hepatic artery stenosis and biliary strictures in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011; 17(7): 849-54.
36. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 253(2): 259-64.
37. Sundaram V, Jones DT, Shah NH, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl* 2011; 17(4): 428-35.

38. Brunner SM, Junger H, Ruemmele P, et al. Bile duct damage after cold storage of deceased donor livers predicts biliary complications after liver transplantation. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1133-39.
39. Scheuer P, Lefkowitz JH. The liver in organ transplantation. In: *Liver biopsy interpretation*, WB Saunders, 2000.323.
40. Potthoff A, Hahn A, Kubicka S, et al. Diagnostic value of ultrasound in detection of biliary tract complications after liver transplantation. *Hepat Mon* 2013; 13(1):e6003.
41. Scanga AE, Kowdley KV. Management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(1): 31-38.
42. Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel. *Liver Transpl* 2006; 12(5): 702-09.
43. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, et al. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(5): 718-25.
44. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006; 12(5):726-35.
45. Testa G, Malagò M, Broelseh CE. Complications of biliary tract in liver transplantation. *World J Surg* 2001; 25(10): 1296-99.
46. O'Connor TP, Lewis WD, Jenkins RL. Biliary tract complications after liver transplantation. *Arch Surg* 1995; 130(3):312-17.
47. Albert JG, Filmann N, Elsner J, et al. Long-term follow-up of endoscopic therapy for stenosis of the biliobiliary anastomosis associated with orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19(6): 586-93.
48. Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL, et al. Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 2006; 38(6): 571-74.
49. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, et al. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprosthesis for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(1): 88-94.
50. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, et al. Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(3): 374-79.
51. Pasha SF, Harrison ME, Das A, et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(1): 44-51.
52. Holt AP, Thorburn D, Mirza D, et al. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation* 2007; 84(7): 857-63.
53. Kulaksiz H, Weiss KH, Gotthardt D, et al. Is stenting necessary after balloon dilation of post-transplantation biliary strictures? Results of a prospective comparative study. *Endoscopy* 2008; 40(9): 746-51.
54. Seo JK, Ryu JK, Lee SH, et al. Endoscopic treatment for biliary stricture after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15(4): 369-80.
55. Hsieh TH, Mekeel KL, Crowell MD, et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc* 2013; 77(1): 47-54.

56. Kao D, Zepeda-Gomez S, Tandon P, et al. Managing the post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: multiple plastic versus metal stents: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2013; 77(5): 679-91.
57. Costamagna G, Tringali A, Mutignani M, et al. Endotherapy of postoperative biliary strictures with multiple stents: results after more than 10 years of follow-up. *Gastrointest Endosc* 2010; 72(9): 551-57.
58. Fernández-Simon A, Díaz-Gonzalez A, Thuluvath PJ, et al. Endoscopic retrograde cholangiography for biliary anastomotic strictures after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2014; 18(4): 913-26.
59. Poley JW, Lekkerkerker MN, Metselaar HJ, et al. Clinical outcome of progressive stenting in patients with anastomotic strictures after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 2013; 45(7): 567-70.
60. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, et al. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3(7): 885-90.
61. Rizk RS, McVicar JP, Emond MJ, et al. Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival. *Gastrointest Endosc* 1998; 47(2): 128-35.
62. Op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol* 2014; 60(6): 1172-79.
63. Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl* 2007; 13(5): 725-32.
64. Sheng R, Sammon JK, Zajko AB, et al. Bile leak after hepatic transplantation: cholangiographic features, prevalence, and clinical outcome. *Radiology* 1994; 192(2): 413-16.
65. Banzo I, Blanco I, Gutiérrez-Mendiguchía C, et al. Hepatobiliary scintigraphy for the diagnosis of bile leaks produced after T-tube removal in orthotopic liver transplantation. *Nucl Med Commun* 1998; 19(3): 229-36.
66. Kanazawa A, Kubo S, Tanaka H, et al. Bile leakage after living donor liver transplantation demonstrated with hepatobiliary scan using 9mTc-PMT. *Ann Nucl Med* 2003; 17(6): 507-9.
67. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, et al. Endoscopic treatment of post-liver transplantation biliary leaks with stent placement across the leak site. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(4): 471-75.
68. Sherman S, Shaked A, Cryer HM, et al. Endoscopic management of biliary fistulas complicating liver transplantation and other hepatobiliary operations. *Ann Surg* 1993; 218(2):167-75.
69. Llach J, Bordas JM, Elizalde JI, et al. Sphincterotomy in the treatment of biliary leakage. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(48): 1496-98.
70. Saab S, Martin P, Soliman GY, et al. Endoscopic management of biliary leaks after T-tube removal in liver transplant recipients: nasobiliary drainage versus biliary stenting. *Liver Transpl* 2000; 6(5): 627-32.
71. Spier BJ, Pfau PR, Lorenze KR, et al. Risk factors and outcomes in post-liver transplantation bile duct stones and casts: A case-control study. *Liver Transpl* 2008; 14(10): 1461-65.
72. Fernandez-Simon A, Royg D, Sendino O, et al. Sphincter of Oddi Dysfunction after Liver Transplantation: Experience in a High Volume Transplant Center. *Hepatology* 2014; 60:545A.

73. Zajko AB, Bennett MJ, Campbell WL, et al. Mucocele of the cystic duct remnant in eight liver transplant recipients: findings at cholangiography, CT, and US. *Radiology* 1990; 177(3):691-93.
74. Chatterjee S, Das D, Hudson M, et al. Mucocele of the cystic duct remnant after orthotopic liver transplant: a problem revisited. *Exp Clin Transplant* 2011; 9(3): 214-16.
75. Manzarbeitia C, Jonsson J, Rustgi V, et al. Management of hemobilia after liver biopsy in liver transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56(6): 1545-47.
76. Millonig G, Buratti T, Graziadei IW, et al. Bactobilia after liver transplantation: frequency and antibiotic susceptibility. *Liver Transpl* 2006; 12(5): 747-53.
77. Wan P, Yu X, Xia Q. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2014; 20(4): 425-36.
78. Takatsuki M, Eguchi S, Kawashita Y, et al. Biliary complications in recipients of living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(6): 497-1.
79. Wang SF, Huang ZY, Chen XP. Biliary complications after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17(10): 1127-36.
80. Zimmerman MA, Baker T, Goodrich NP, et al. Development, management, and resolution of biliary complications after living and deceased donor liver transplantation: a report from the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study consortium. *Liver Transpl* 2013; 19(3): 259-67.
81. Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, et al. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment. *World J Surg* 2007; 31(11): 2222-29.
82. Lin TS, Concejero AM, Chen CL, et al. Routine microsurgical biliary reconstruction decreases early anastomotic complications in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15(12): 1766-75.
83. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 135(2):468-76.
84. Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, et al. Endoscopic therapy of ischemia-type biliary lesions in patients following orthotopic liver transplantation. *Z Gastroenterol.* 1999;37: 13–20
85. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, et al. Diagnosis of biliary strictures after liver transplantation: which is the best tool? *World J Gastroenterol.* 2005;11: 2945–48.
86. Mahajani RV, Cotler SJ, Uzer MF. Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after hepatic transplantation. *Endoscopy.* 2000;32: 943–49.
87. Zemel G, Zajko AB, Skolnick ML, et al. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151: 943–46.
88. Shaw AS, Ryan SM, Beese RC, et al. Ultrasound of non-vascular complications in the post liver transplant patient. *Clin Radiol.* 2003;58: 672–80.
89. Kok T, Van der Sluis A, Klein JP, et al. Ultrasound and cholangiography for the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation: a comparative study. *J Clin Ultrasound.* 1996;24: 103–15.
90. Jorgensen JE, Waljee AK, Volk ML, et al. Is MRCP equivalent to ERCP for diagnosing biliary obstruction in orthotopic liver transplant recipients? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73(5): 955-62.

91. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review Scand J Gastroenterol Suppl 2006(243); 89-1
92. Yogesh M Shastri, Nicolas M Hoepffner, Bora Akoğlu, et al. Liver biochemistry profile, significance and endoscopic management of biliary tract complications post orthotopic liver transplantation. World J Gastroenterol. 2007;13: 2819-25

