

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

65 YAŞ ÜSTÜ KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIĞI NEDENİYLE YATIRILAN HASTALARDA KOLESTAZ ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gökhan KÖKER

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA

2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

65 YAŞ ÜSTÜ KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIĞI NEDENİYLE YATIRILAN HASTALARDA KOLESTAZ ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Seyit UYAR

Dr. Gökhan KÖKER

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2017

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimim için uygun çalışma koşulları sağlayan hocam Doç. Dr. Ayhan Hilmi Çekin'e teşekkür ederim.

Çalışmam ve tüm asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, gece gündüz demeden yardımını esirgemeyen tez danışmanım Başasistan Uz.Dr. Seyit Uyar'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Yıldız, Prof. Dr. Erdal Kurtoğlu, Doç. Dr. Metin Sarıkaya, Doç. Dr. Funda Sarı, Doç. Dr. İbrahim Aslan, Doç. Dr. Banu Öztürk, Uz. Dr. Feyzi Bostan'a teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık süresince her daim yardımlarını esirgemeyen ve bana her zaman destek olan Dr. Gülhan Özçelik, Dr. Yasin Şahintürk, Hemşire Handan Kocaöz ve Figen Karagöz'e teşekkür ederim.

İhtisas süresince beraber çalışmaktan haz aldığım ve sayelerinde birçok bilgi edindiğim kliniğimizdeki kıymetli asistan arkadaşlarıma, uzman doktorlara, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde varlıklarından güç aldığım sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Gökhan KÖKER

Kasım 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i

İÇİNDEKİLER.....ii

KISALTMALAR DİZİNİ.....v

TABLOLAR DİZİNİ.....vii

GRAFİKLER DİZİNİ.....ix

RESİMLER DİZİNİ.....ix

ŞEKİLLER DİZİNİ.....ix

ÖZET.....x

ABSTRACT.....xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ:.....1

2. GENEL BİLGİLER:.....3

2.1. Karaciğer ve safra yolları embriyolojisi:.....3

2.2. Karaciğer ve safra yolları anatomisi:.....4

2.3. Fizyoloji:.....7

2.3.1. Safra Fizyolojisi:.....7

2.3.2. Bilirubin Metabolizması:.....8

2.3.3. Sarılık Sınıflandırılması:.....9

2.4. Kolestaz:.....10

2.4.1. Kolestaz nedenleri :.....11

2.4.2. Kolestazda Klinik ve Tanı:.....12

2.4.3. Kolestaz Tanısında Kullanılan Biyokimyasal Parametreler: 13

2.4.4. Kolestazın Komplikasyonları:……..……..14

2.4.5. Kolestazda Radyoloji 16

2.4.6. Kolestazda Tedavi 16

2.5. Kolestazda Etiyoloji: 16

2.5.1. Kolestazın Benign Nedenleri: 16

2.5.2. Kolestazın Malign Nedenleri: 23

2.6. Pankreatobiliyer Sistem Görüntüleme Yöntemleri 28

2.6.1. Radyogramlar: 29

2.6.2. Ultrasonografi: 29

2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi: 30

2.6.4. Manyetik rezonans görüntüleme/manyetik rezonans kolanjiopankreatografi: 31

2.6.5. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi: 32

2.6.6. Endoskopik Ultrasonografi: 33

2.6.7. Perkutan Transhepatik Kolanjiyografi : 34

2.7. Tümör Markırı Ca 19-9: 35

3. GEREÇ VE YÖNTEM 36

3.1. Hastalar ve Yöntem 36

3.2. İstatistiksel Analiz 38

4.BULGULAR 39

4.1. Hastaların Genel Özellikleri 39

4.2. Kolestaz tanısına eşlik eden kronik hastalıklar 42

4.3. Hastaların hastaneye başvuruş şikayetlerine göre değerlendirilmesi 43

4.4. Hastaların etiyolojik sebeplere göre dağılımı 46

4.5. Laboratuvar tetkikleri 48

4.6. Benign ve malign grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması 50

4.7. Kolestaz tiplerine göre hastaların laboratuvar parametrelerinin sınıflandırılması 52

4.8. Laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkisi 53

4.9. Görüntüleme yöntemleri 54

4.10. Hastaların tedavi planı ve prognozu 56

5.TARTIŞMA 59

6. SONUÇLAR 66

7. KAYNAKLAR 67

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Karsinom
CRP	C –Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EHSY	Ekstra Hepatik Safra Yolları
ERCP	Endoskopik Retrograt Kolanjiyopankreatografi
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
EX	Exitus
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HBV	Hepatit B Virüsü
HCC	Hepatoselüler Karsinom
İHSY	İntra Hepatik Safra Yolları
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjio-Pankretografi

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PBS	Prime Biliyer Siroz
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
PTK	Perkütan Transhepatik Kolanjiografi
Sedim	Sedimentasyon
SVO	Serebrovasküler Olay
Tm	Tümör
USG	Ultrasonografi
WBC	White Blood Cell

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.6.5. ERCP endikasyonları 32

Tablo 4.1.a. Kolestaz tanısıyla yatırılan 65 yaş üstü hastaların karakteristik özellikleri 39

Tablo 4.1.b. Benign malign ve etiyolojisi belirsiz grupların dağılımı 40

Tablo 4.1.c. Benign ve malign hasta gruplarının karakteristik özellikleri 41

Tablo 4.1.d. Malign ve benign etiyolojilerin yaş gruplarına göre dağılımı 42

Tablo 4.2. Kolestaz tanısına eşlik eden kronik hastalıkların dağılımı.....43

Tablo 4.3.a. Hastaların hastaneye başvuruş şikayetlerine göre sınıflandırılması.....43

Tablo 4.3.b. Sadece sarılık şikayetiyle başvuran hastaların dağılımı.....44

Tablo 4.3.c. Kilo kaybı şikayetiyle başvuran hastaların dağılımı 45

Tablo 4.3.d. Malign ve benign hastaların şikayetlerine göre sınıflandırılması. 45

Tablo 4.4.a. Etiyolojik sebepler ve hastaların dağılımı.....46

Tablo 4.4.b. Etiyolojik nedenlerin kolestaz tipine göre dağılımı 47

Tablo 4.5. Etiyolojik sebeplerin laboratuvar özellikleri.....49

Tablo 4.6.a. Benign ve malign grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması....50

Tablo 4.6.b. Malign kolestaz etiyolojilerinin tespiti için gereken ALP, total bilirubin, direkt bilirubin değerleri 51

Tablo 4.6.c. Laboratuvar değerlerinin malignite ile ilişkisini gösteren çoklu logistik regresyon analizi 52

Tablo 4.7. Kolestaz tipine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması 53

Tablo 4.8. Laboratuvar parameterlerinin mortalite ile ilişkisi.....54

Tablo 4.9. USG ile kesin tanıya ulaşılan hastaların dağılımı 56

Tablo 4.10.a. Hastaların tedavi planı ve prognozu.....57

Tablo 4.10.b. Malign hastaların tedavi planı ve prognozu.....58

Tablo 4.10.c. Tedaviyi kabul eden ve reddedenlerin dağılımı 58

Tablo 5.1. Kolestaz etiyolojisinin benign ve malign sebeplerinin değişik çalışmalarda karşılaştırılması 65

Tablo 5.2. Çeşitli çalışmalarda kolestaz etiyolojilerinin görülme sıklıkları.....65

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Malign nedenlerin dağılımı 47

Grafik 2: Kolestaz nedenlerinin araştırılmasında kullanılan yöntemler 55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Pankreas ve biliyer ağacın embriyolojik gelişimi 4

Şekil 2: Koledok ve Wirsung'un duodenal papilladaki ilişkisi 6

Şekil 3: Bilirubin Metabolizması 9

Şekil 4: Kolestaz Algoritma 15

Şekil 5: ALP, total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması 51

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Pankreatobiliyer sistem anatomisi 7

Resim 2: İntrahepatik ve ekstrahepatik safra kanalları 11

ÖZET

Amaç: Toplumuzda yaşlı popülasyonun yüzdesinin giderek artması ve kolestaz tanısıyla yatan hastaların büyük çoğunluğunu 65 yaş üstü hastaların oluşturması nedeniyle, hastaların etiyolojik nedenlerinin geniş hasta popülasyonu ile dökümante edilmesi, başvuru şikayetleri, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme sonuçlarına göre ayrıntılı analizi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Gastroenteroloji Kliniği'ne Mayıs 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında kolestaz nedeni ile yatışı yapılan 65 yaş ve üstü hastalar retrospektif olarak başvuru şikayetleri, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme sonuçlarına göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza retrospektif olarak 65 yaş ve üstü 185 hasta dahil edildi. 109 (%58.9) hastanın etyolojisi benign nedenlere bağlı iken, 69 (%37.3) hastanın malign nedenlere bağlı olarak saptandı. Kolestaza sebep olan tanılar incelendiğinde; 56 hastada (%30.3) koledokolitiazis, 25 hastada (%13.5) kolanjioselüler karsinom, 23 hastada (%12.4) pankreas kanseri en sık görülen tanılardı. En sık başvuru şikayeti karın ağrısıydı. Sarılık şikayetiyle başvuran hastların %45.6'sı (n:52) benign, %54.4'ü (n:62) malign iken kilo kaybı ile başvuran hastaların %6.2'si benign, %93.8'i maligndi. Sarılık ve/veya kilo kaybı şikayetiyle başvuran hastaların malign olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p< 0.001$).. Multivariate analiz sonuçlarında total bilirubin ve ALP'nin diğer değişkenlerden bağımsız olarak malignite ile pozitif olarak ilişkili olduğu görüldü. USG ile 185 hastanın 85'ine (%46) tanı koyulabilirken, 100'üne (%54) ise tanı koyulamadığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda geriatrik popülasyonda kolestaz etiyolojisinde benign sebepler daha sık görülmüştür. Sarılık ve kilo kaybı şikayetleri olan ve/veya bilirubin ve ALP düzeyi yüksek olan hastalarda ise malign hastalıklar ayırıcı tanıda öncelikli olmalıdır. USG geriatrik populasyondaki kolestazlı hastalarda tanı koymada yetersiz bulunmuş ve ileri görüntüleme tetkiklerine ihtiyaç olmuştur. Geriatrik hastalarda da kolestaza yaklaşımda görüntüleme yöntemleri ile beraber klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte yorumlanması doğru tanıya gitmek için son derece önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kolestaz, Geriatrik popülasyon, Sarılık, Benign/malign etiyoloji, Koledokolitiazis, Kolanjioselüler kanser

ABSTRACT

Objective: Because of the increasing percentage of the elderly population and the majority of the patients who were diagnosed with cholestasis more than 65 years of age, we aimed to analyze the etiologic causes of patients with a large patient population according to the complaints, laboratory parameters and imaging results.

Material and method: Patients hospitalized with cholestasis in University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital within a 2-year period from 2015 to 2017 were included in this retrospective study and analysed according to complaints, laboratory parameters and imaging study results.

Results: Our study consist of 185 patients older than 65 years. Etiology of 109 (58,9%) patients were benign and 69 (37,3%) were malignant diseases. Choledocholithiasis [56 patients (30.3%)], cholangiocellular carcinoma [25 patients (13.5%)], pancreas cancer [23 patients (12.4%)] were the most seen three etiologies. Major complaint was abdominal pain. Etiology for patients with jaundice were 45,6% benign diseases, 54,4% malignant diseases and also 6.2% benign diseases and 93,8% malignant diseases for weight loss. In addition both two conditions were statistically significant ($p<0.001$). Multivariate regression analysis showed total bilirubin and ALP were independent markers for malignant diseases. USG made a correct diagnosis only for 46% of all patients.

Conclusion: Benign etiologies are the most frequent diagnosis for the management of cholestasis in the geriatric population. In patients with complaints of jaundice and weight loss and / or patients with high bilirubin and ALP levels, malignant diseases should be a priority in differential diagnosis. USG was found to be inadequate in diagnosis of cholestasis in geriatric population and further imaging studies were needed. Interpretation of both clinical and laboratory findings together with imaging modalities in the cholestasis approach in geriatric patients is extremely important for accurate diagnosis.

Keywords: Cholestasis, Geriatric population, Jaundice, Benign/malignant etiology, Choledocholithiasis, Cholangiocellular cancer

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Kolestaz, terim olarak Yunanca kökenlidir ve safra akışının durması anlamına gelir (1). Safranın oluşumu ve atılımı hayati bir fonksiyondur ve safra tuzlarının aktif konsantrasyonuyla gerçekleşen osmotik, sekretuar bir süreçtir. İlaçlar, enfeksiyonlar, otoimmün, metabolik ve genetik hastalıklar neticesinde safranın oluşumunda ve/veya safra akımındaki bozukluk sonucunda gelişen kaşıntı, halsizlik ve genelde eşlik eden sarılık ile karakterize klinik tablo kolestaz olarak tanımlanır. Oluşan safranın atılımı safra yollarının yapısı ve fonksiyonuna bağlıdır (2). Safra akımı, karaciğerde en küçük safra kanalikküllerinden Oddi sfinkterine kadar uzanan safra ağacının herhangi bir yerinde engellenebilir. Bu nedenle tanısal ve tedavi yaklaşımında kolaylık sağlanması amacıyla kolestaz intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. İntrahepatik kolestaz, hepatoselüler disfonksiyon ve intrahepatik safra yollarının obstrüksiyonlarına sekonder olarak gelişirken ekstrahepatik kolestaz ise ana safra yollarında safra akımına engel olan patolojiler sonucunda gelişmektedir (3). Bu nedenle sistematik bir yaklaşım yapılması doğru tanıya ulaşılmasını hızlandırmakta ve gereksiz testlerin yapılmasını engellemektedir. Kolestazın ayırıcı tanısında en önemli nokta intrahepatik-ekstrahepatik kolestaz ayırımının iyi yapılmasıdır (3).

Kolestazlı hastalar klinisyen karşısına genellikle sarılık ile başvursalar da bu semptom aslında buzdağının sadece görünen kısmıdır (1). Biliyer obstürksiyonlu hastalarda sarılığın yanında anormal karaciğer fonksiyonları, soluk renkli (akolik) gaita, koyu renkli idrar, kaşıntı, sağ üst kadranda karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma gibi semptomlar olabilmektedir (4). Tüm hastalıklarda olduğu gibi kolestazlı hastalara yaklaşımda da dikkatli bir anamnez ve fizik muayene tanıda önemli ipuçları verebilir. Alışkanlıkların ve özellikle son altı hafta içinde kullanılmış olan tüm ilaç ve bitkisel ürünlerin sorgulanması gerekmektedir. Geçirilmiş safra yolu ameliyatı obstrüktif etyoloji olasılığını artırırken, ailede kronik kolestatik karaciğer hastalığı varlığı herediter hastalıkları akla getirmelidir (1).

Klinik belirti ve bulgular ışığında kolestaz düşünülen hastaların tanısında laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. Kolestaz sonucu oluşan karaciğer hasarında aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total/direkt bilirubin, alkalen fofataz (ALP) ve gamaglutamil transpeptidaz (GGT) değerlerinde

yükselme görülebilir (5,6). Hastalar, rutin testler sırasında tesadüfen saptanan ALP ve/veya GGT yüksekliğiyle de başvurabilirler. Kolestazda serum total bilirubini yükselir ve düzeyi 2 mg/L üzerine çıktığı zaman klinik olarak ikter oluşur.

Kolestaz, morbidite ve mortaliteyi artıran bir durumdur. Bu hastalarda sepsis, renal yetmezlik ve pulmoner disfonksiyon gibi majör komplikasyonlar sık olarak ortaya çıkar (7). Bu nedenle hastaların dikkatle değerlendirilmesi, medikal veya cerrahi olarak tedavi edilebilir özel durumların tanımlanması gereklidir. Tıkanma sarılığında malignite tanısı erken konulabilirse ve cerrahi girişimin zamanlaması iyi yapılabilirse, patoloji ilerlemeden yapılacak erken bir müdahale sayesinde hastanın yaşam süresi ve kalitesi arttırılabilir.

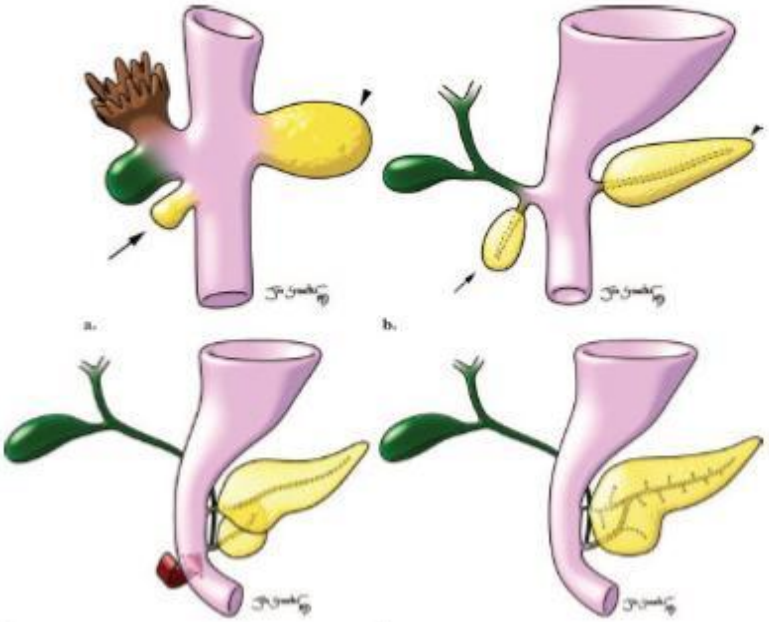
Toplumuzda yaşlı popülasyonun yüzdesi giderek artmaktadır ve özellikle kolestaz ile yatan hastalarımızın büyük çoğunluğunu 65 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalarda etkin ve hızlı tanı konması hastalarımızın sağkalımında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle çalışmamızı 65 yaş üstü kolestatik karaciğer hastalığı ile yatırılan hastalar ile yapmayı amaçladık. Bu çalışmada kolestatik karaciğer hastalığı nedeniyle İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Kliniği'mize yatırılan 65 yaş üstü hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve etiyolojilerinin incelenmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. Karaciğer ve safra yolları embriyolojisi:

Karaciğer ve safra yolları fetal hayatın 4. haftasında, vitellus kesesinin tam baş kısmında, primer ön barsağın ventral duvarından tomurcuk şeklinde keselenmesi ile başlar. İki hücre tomurcuğu karaciğerin sağ ve sol loblarını oluştururken ilk ana tomurcuk uzar. Bir yanda ana safra kanalını yaparken diğer yandan hepatik kanalı oluşturur. Safra kesesi ilk tomurcuktan ikinci bir tomurcuklanma şeklinde oluşur. Safra kanalı, intrauterin hayatın erken evresinde açık iken bir süre sonra epitel proliferasyonu sonucu lümene doğru kalınlaşmaya başlar ve içi dolarak solid yapı haline gelir. Daha sonra bu solid yapı; safra kesesi tomurcuğunun ortasından boşalmalar başlar. Böylece tüm safra yolları rekanalize olur ve organlar morfolojik şeklini almaya başlar. Rekanalizasyonun gerçekleşmemesi sonucunda ise safra kesesi gelişmez veya atrezik kalır. 5. haftada safra kesesi, sistik kanal ve hepatik kanal anatomik şeklini alır. Üçüncü ayda da fetal karaciğer safra salgılamaya başlar. Konjenital anomalilerin büyük kısmı, ön barsaktan oluşan orijinal tomurcuklanmadaki değişiklikler ile içi dolu olan safra kesesi ve safra divertikülünün vakualizasyonundaki yetersizlikle ilgilidir. Bu konjenital hatalar genellikle önemli değildir ve semptom oluşturmazlar. Bazen safra stazına, iltihaba ve safra taşlarına neden olabilirler (8,9). Pankreas taslağı gelişimi yaklaşık olarak 3.haftada olur (10). Pankreas, duodenumun iç yüzünü döşeyen endodermden iki tomurcuk halinde gelişir. Dorsal pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içinde yer alırken, ventral pankreas tomurcuğu koledoğa çok yakın bir yerleşim gösterir. Duodenum sağa rotasyon yapar ve C seklini alırken, ventral pankreas tomurcuğu da, tıpkı koledoğun duodenuma giriş deliği gibi arkaya doğru göç eder. Daha sonra, dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının parankim ve kanal sistemleri biribiriyle birleşir. Ventral tomurcuk unsinat prosesi ve pankreas başının inferior parçasını oluşturur. Bezin geri kalan kısımları dorsal tomurcuktan gelişir. Ana pankreas kanalı (Wirsung) dorsal pankreas kanalının distali ve ventral pankreas kanalının tümünün birleşmesi ile meydana gelir. Dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı tümüyle oblitere olur veya aksesuar pankreas kanalı (Santorini) adı verilen küçük bir kanal halinde kalır. Ana pankreas kanalı, koledokla birlikte duodenuma major papilla, aksesuar kanal ise minor

papilla yoluyla açılır. Olguların %10'unda kanal sistemi hiç birleşmez ve ayrı ayrı duodenuma açılabilir (11). Pankreas ve biliyer ağacın embriyolojik gelişimi şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1 : Pankreas ve biliyer ağacın embriyolojik gelişimi (12).

2.2. Karaciğer ve safra yolları anatomisi:

Safra kesesi, karaciğerin sağ ve sol lobları arasında yer alan interlobar fissürün kaudal ucunda lokalizedir. Boyut ve şekil değişikliği göstermekle birlikte relakse durumdayken ortalama 10 cm uzunluğunda, 3–5 cm çapında olup, duvar kalınlığı 2–3 mm dir. Fundus, korpus, infundibulum (Hartmann poşu) ve boyun olmak üzere dört bölüme ayrılır. Sistik kanal tortüöz katlantılar (Heister valvleri) içerir ve genellikle 2-4 cm uzunluğundadır. Sistik kanal ana hepatik kanala katılarak ana safra kanalını oluşturur (13).

Karaciğerin iki lobu ve her lobda iki segmenti bulunur. Orta hepatik ven sağ lobu sol lobdab ayırırken; sağ hepatik ven, sağ lobu anterior ve posteriora ayırır. Sol hepatik ven ve falsiform ligament sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında yer alır. Safra kanalları genellikle segmental anatomiyi takip ederler. Ancak dallanma paterninde yaygın varyasyonlar izlenebilir. Küçük interlober safra kanalları ana sağ ve sol safra kanallarını oluşturuncaya kadar daha büyük kanallara katılırlar (14). Sağ hepatik kanal ana safra kanalının hemen yakınından dallanmaya başlar ve yaklaşık hastaların

%60'ında sağ lob posterior segmentini drene eden dorsokaudal dal ve anterior segmenti direne eden ventrokranial dala ayrılır (15). Sağ posterior kanal 6. ve 7. segmentleri, sağ anterior kanal 5. ve 8. segmentleri drene eder. Sol hepatik kanal daha anteriordadır. Sağ hepatik kanala göre daha uzun ve geniştir. Ayrıca ekstrahepatik bölümü daha uzun olup, çevresindeki karaciğer dokusunun azlığına bağlı obstruksiyonlarda sağ hepatik kanala göre dilatasyona daha eğilimlidir. Kaudat lobu drene eden safra kanalı, genellikle sol veya sağ hepatik kanal ile birleşir (16).

Sağ ve sol hepatik kanallar karaciğerden çıkınca oluşturdukları 3-4 cm uzunluğundaki ana hepatik kanal hepatoduodenal ligament içerisinde porta hepatisten ventrale ve inferiora doğru, posteriorunda portal ven ve medialinde hepatik arterle birlikte seyreder. Ana hepatik kanal inferiora doğru seyrederken önce öne, daha sonra arkaya doğru açılanma gösterir ve sağ portal veni çaprazlayarak postbulbar duodenum arkasında sistik kanal ile birleşerek ana safra kanalını (koledok) oluşturur (17). Koledok genellikle 6-7 cm uzunluğunda olup supraduodenal, retroduodenal, pankreatik ve intramural segmentlere ayrılır. Koledok, olguların yaklaşık %70'de pankreas başı içinden seyreder. Koledoğun pankreatik parçası, pankreas başının üst kenarı ile duodenum duvarını penetre ettiği nokta arasındaki 2-3 cm'lik bölümdür. Koledoğun dördüncü parçası, Wirsung kanalı ile birlikte duodenumun inen parçasının ortasında, posteromedial yüzünden duvara girer ve Vater papillasında sonlanır. Koledok, duodenum duvarına girmeden önce Wirsung'un arkasında ve üstünde yer alır. Önce duodenum düz kas tabakasını penetre eder, sonra büyük bir bölümü submukozal olarak seyreder. Ortalama uzunluk 1,5 cm kadardır. Koledok duodenum duvarına girince çapı 10 mm'den ortalama 5,4 mm'ye, Wirsung'da çapı 2.0 mm'den 1,4 mm'ye iner (18).

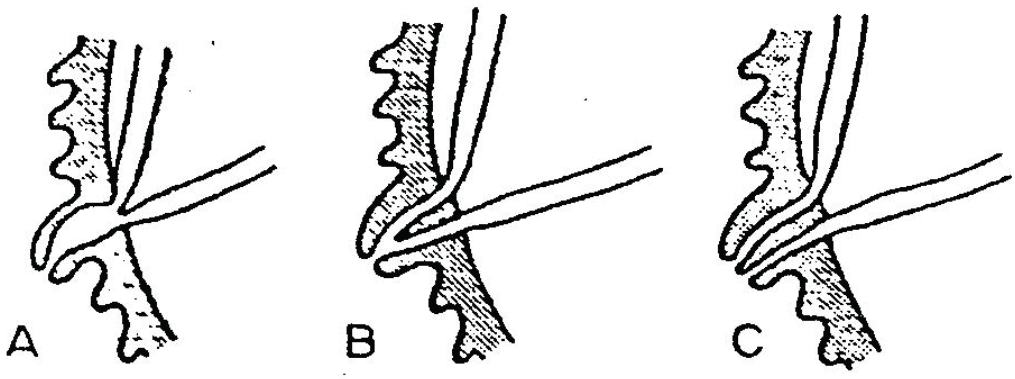
Papilla Vateri, duodenal mukozada hafif bir çıkıntı yapan, koledok ve Wirsung kanalının birlikte veya ayrı ayrı orifisini içeren bir yapıdır. Duodenal papilla koledokun intramural parçasının uç kısmıdır. Duodenumun 2.kıtasının posteromedial devamındadır. Papillanın pilordan uzaklığı 7-10 cm arasında değişir. Nadiren papilla, duodenumun üçüncü parçasında yer alabilir (19).

Ampulla Vateri pankreatikobilier kanalın, papilla içindeki dilatasyonudur. İki kanalın birleştiği noktanın distalinde yer alır. İki kanal arasındaki septum, duodenal orifise kadar devam ederse ampulla oluşmaz. Ampullanın uzunluğu 1-14 mm arasında değişir. Olguların %75'inde 5 mm veya daha kısadır. Pankreatikobilier terminal yapı başlıca üç tiptir:

-**Tip 1:** Pankreatik kanal, papilla orifisinden değişik uzaklıkta koledoka açılır. Ortak kanal dilate olabilir veya olmaz (%85). (Şekil 2-A, B)

-**Tip 2:** Pankreatik kanal ve koledok birbirine komşu, fakat duodenal papillaya ayrı ayrı orifislerle açılırlar (%5). (Şekil 2-C)

-**Tip 3:** Pankreatik kanal ve koledok duodenumda ayrı ayrı noktalara açılırlar (%9).

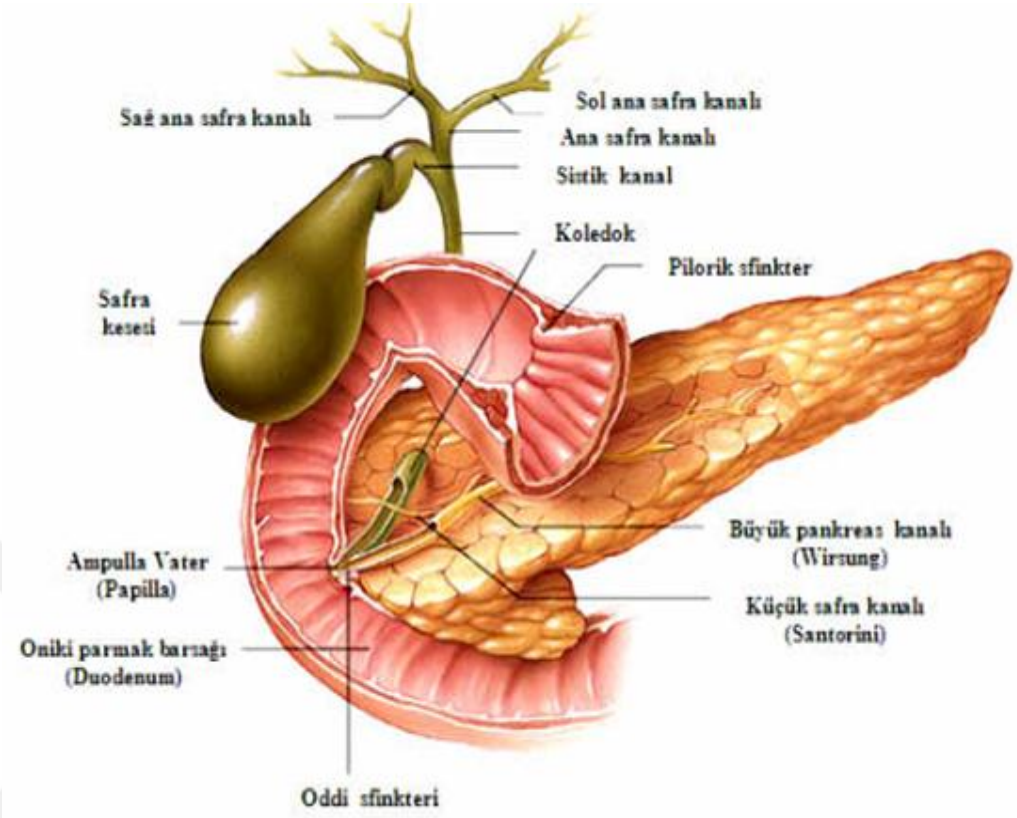


Şekil 2: Koledok ve Wirsung'un duodenal papilladaki ilişkisi
A-Ampulla ve ortak kanal. B- Kısa ortak kanal ve küçük ampulla. C- Her iki kanalın duvara maksimal absorbsiyonu (ampulla yok) (20).

Koledok ve pankreatik kanalların birleşmesi ile bu kanalların distalinde bulunan sirküler kaslar (m. sphincter ductus choledocus ve m. sphincter ductus pancreatici) kaynaşarak oddi sfinkterini (m. sphincter ampullae, m. sphinchter choledochi) meydana getirir (21). Duodenum boş iken oddi sfinkteri kasılı durumdadır ve bu şekilde kanal kapalıdır. Bu kas lifleri vasıtası ile koledok kapatılarak safranın, safra kesesinde birikerek depo edilmesi ve gerekince duodenuma akıtılması sağlanmış olur (22).

Pankreas endokrin ve ekzokrin fonksiyonlara sahip rölatif olarak fikse, anterior pararenal mesafede yerleşen, büyük kısmı retroperitoneal bir organdır. Transvers olarak duodenum ikinci kısmının konkavitesinden dalak hilusuna doğru uzanır. Uzunluğu ortalama 15-25 cm, genişliği 3-5 cm, kalınlığı 1.5-3.5 cm kadardır. Baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş kısımda incelenir. Baş kısmı ikinci lomber vertebranın hemen sağındadır. Koledokun terminal kısmı genelde bu kısımdan geçer, bununla birlikte % 15 oranında distal koledok pankreasın posteriorunda seyrederek duodenum ikinci kısmına girer. Aksesuar kanal (Santorini kanalı) pankreasın baş kesiminin anterior ve superior bölümlerini drene ederek ana pankreatik kanala veya

minör papilla aracılığı ile duodenuma açılır (8). Pankreatobiliyer sistemin anatomisi Resim 1'de gösterilmiştir.



Resim 1: Pankreatobiliyer sistem anatomisi

2.3.Fizyoloji:

2.3.1 Safra Fizyolojisi:

Safra karaciğerde sentezlenir ve safra tuzları, su, kolesterol, elektrolitler ve hemoglobinin yıkım ürünü olan bilirubin içermektedir (23). Karaciğer tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde safra kesesinde depo edilir ve gerektiğinde duodenuma dökülür (24). Ayrıca, direkt olarak duktus hepatikus ve koledok üzerinden duodenuma dökülebilir. Günlük safra sekresyonu 700-1200 ml kadardır. Su, sodyum, klorür ve diğer küçük elektrolitler safra kesesi tarafından emilerek safra 5 kat konsantre edilebilir (9). Safra yolları ve safra kesesinin en önemli fizyolojik rolü safrayı yoğunlaştırmak, sessiz ve etkili bir şekilde ve iyi zamanlanmış olarak belirli miktarlarda barsağa iletmektir (25). Safradaki en bol madde olan safra tuzları, hepatositlerce kolesterol ön maddesinden yapılan steroid molekülleridir. Ön madde olan kolesterol ya vücutta sentez edilir ya da yiyecekler ile dışarıdan alınır. Safra tuzlarının intestinal

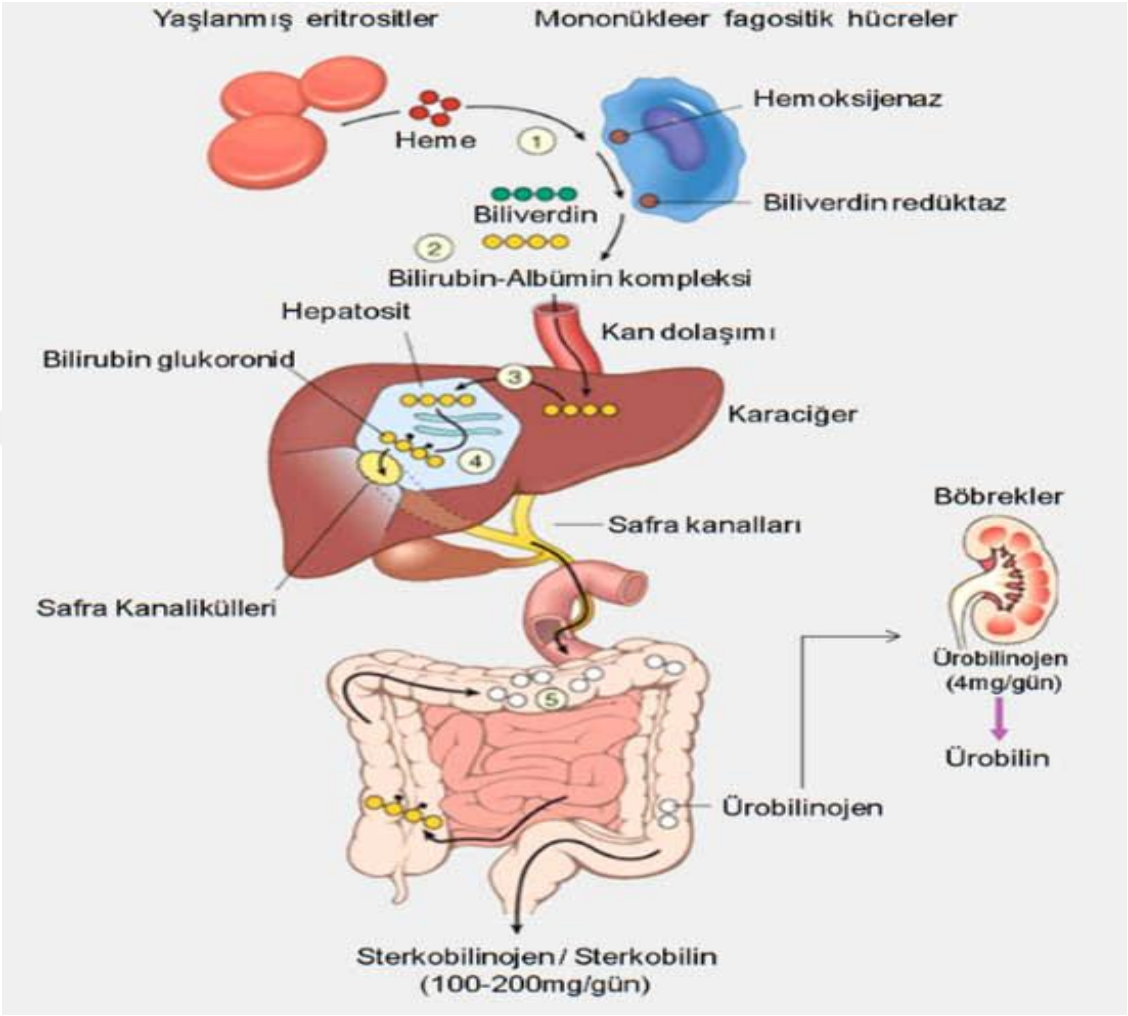
kanalda iki önemli görevi söz konusudur. İlk olarak besinlerdeki yağ partikülleri üzerine deterjan etkileri mevcuttur. Partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak, küçük yağ damlacıklarının parçalanmalarına neden olurlar. İkinci olarak safra tuzları; yağ asitleri, monogliserol, kolesterol ve diğer lipidlerin intestinal kanalda emilimine yardım ederler. Safra tuzları bu işlevini lipidler ile küçük kompleksler yaparak gerçekleştirirler (26). Miçel adını alan bu kompleksler safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeni ile erir durumda kalırlar. Lipidler bu yapı içinde mukozadan emilirler. İntestinal kanalda safra bulunmadığı zaman lipidlerin %40'ı feçesle kaybedilir ve yağda eriyen A,D,E,K vitaminleri absorbe edilemez. K vitamininin vücutta deposu olmadığından ve karaciğerde bazı koagülasyon faktörlerinin sentezinde rol aldığından dolayı pıhtılaşma bozuklukları ortaya çıkabilir (8).

Kolat ve kenodeoksikolat primer safra tuzlarıdır. Barsak bakterileri bunları değiştirerek sekonder safra tuzları olan dezoksikolat ve litokolat'a dönüştürür. Primer safra tuzları geri emilirken litokolat ise dışkı ile atılır. Safra %40 kolat, %40 kenodeoksikolat, %20 dezoksikolattan oluşur. Safra asitlerinin büyük bir kısmı, ince barsak mukozasından, özellikle terminal ileumdan, etkili bir şekilde geri emilir ve safraya verilmek üzere karaciğere gelir. Bu olaya entero-hepatik dolaşım adı verilir (25). Safra tuzları, lesitin ve kolesterol safradaki erimemiş maddelerin %90'ıdır. Geri kalanı, bilirubin, yağ asitleri ve inorganik tuzlardır. Safraya günde 250-300 mgr. bilirubin verilir. Eritrositlerin yıkımından kaynaklanan indirekt bilirubin, hepatosit tarafından direkt bilirubine çevrilerek safraya verilir. Direkt bilirubin barsakta ürobilinojene döner. Ürobilinojenin çok az bir kısmı entero-hepatik dolaşıma girer (27). Özellikle yağlı yiyeceklerin alımından sonra duodenum üst kısım duvarından kolesistokinin salınır. Kolesistokinin, safra kesesinin kasılması ve Oddi sfinkterinin gevşemesi için en önemli fizyolojik uyarandır (23).

2.3.2 Bilirubin Metabolizması:

Normal serum bilirubin düzeyi 0,1-1,0 mg/dL arasındadır. Günde yaklaşık 4 mg/kg bilirubin sentezlenir (25). Hücre membranının yırtılması ile serbestleşerek doku makrofajları tarafından fagosite edilen hemoglobin, burada globin ve heme ayrılır. Hem grubu, retiküloendotelyal sistemde parçalanarak biliverdine, bu da okside olarak suda erimeyen bir tetrapirol olan bilirubine dönüşür (25). Biliverdin suda daha iyi çözünür.

Karaciğerde bilirubin; alım, sitozolik bağlanma, konjugasyon, safra içine atılım olmak üzere dört basamakta işlenir: (25). Bilirubin metabolizması şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3: Bilirubin Metabolizması

2.3.3 Sarılık Sınıflandırılması:

Sarılıklı hastaları sınıflandırırken unkonjuge ve konjuge hiperbilirubinemi olmak üzere 2 gruba ayırabiliriz:

I. Unkonjuge (İndirekt) Hiperbilirubinemi

A.Aşırı yapım

1. Hemoliz (sferositoz, otoimmun nedenler)
2. İneffektif eritropoez (megaloblastik anemi)

B.Azalmış karaciğer alımı

1. İlaçlar (rifampin, radyoopak kontrast maddeler)

2. Yenidoğan sarılığı

C.Azalmış konjugasyon

1. Gilbert Sendromu
2. Crigler-Najjar Sendromu Tip I ve II
3. Yenidoğan sarılığı
4. Hepatoselüler hastalık (siroz)
5. İlaç inhibisyonu (kloramfenikol)

II. Konjuge (Direkt) Hiperbilirubinemi

A. Bilirubinin intrahepatik atılımında azalma

1. Ailesel hastalıklar (Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu, benign tekrarlayan kolestaz, gebelik sarılığı)
2. İlaçlar (oral kontraseptifler)
3. Hepatoselüler hastalık (viral hepatitler)
4. Primer biliyer siroz
5. Sklerozan kolanjit
6. Sepsis
7. Operasyon sonrası sarılık

B. Ekstrahepatik (Mekanik) safra yolu obstrüksiyonu

1. Safra taşları
2. Pankreas başı tümörü
3. Safra yolları tümörü
4. Ampulla vateri tümörü
5. Safra yolu darlıkları (kolesistektomi sonrası, PSK)
6. Konjenital bozukluklar (safra yolu atrezisi)
7. Paraziter hastalıklar (ascariazis)

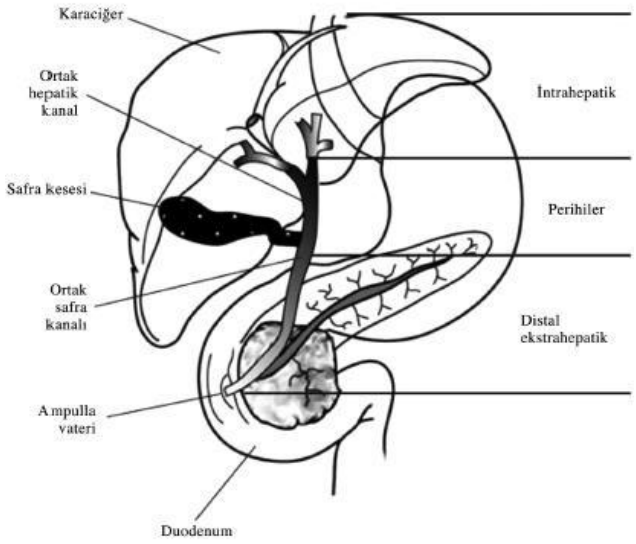
2.4. Kolestaz:

Kolestaz, terim olarak Yunanca kökenlidir ve safra akışının durması anlamına gelir (1). Normal kanaliküler safra akımı; kanaliküllere plazma veya hepatositlerden aktif olarak salınan solütlere cevap olarak su ve elektrolitlerin ozmotik akımıdır (28). Safra asitlerinin hepatositlerden salınımı; safra asitlerinin alımı, hücre içi transport ve kanaliküler sekresyon safhalarını içerir. Bilirubinler taşıyıcılarla hepatosit içine alınıp, UDP-glukronil transferaz enzimi yardımı ile glukronik asit ile endoplazmik retikulumda

konjuge edildikten sonra kanalikküler lümene salınır. Bunun yanında safra yolları epitel hücreleri (kolanjiosit) de sekretinin stimulasyonu ile bikarbonattan zengin sıvı sekrete ederler (28).

2.4.1 Kolestaz nedenleri :

Kolestaz intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. İntrahepatik kolestaz, hepatoselüler disfonksiyon ve intrahepatik safra yollarının obstrüksiyonlarına sekonder olarak gelişmektedir. İntrahepatik kolestaz; ilaçlar, kolestatik hepatitler (viral, alkolik, otoimmün), septisemi, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, herediter hastalıklar ve karaciğerin infiltratif hastalıklarına bağlı görülebilir. Ekstrahepatik kolestaz ise ana safra yollarında safra akımına engel olan malign veya benign patolojiler sonucunda gelişmektedir (3). Benign ekstrahepatik kolestaz nedenleri; koledokolitiazis, pankreas hastalıkları, koledok kisti, mirizzi sendromu, paraziter hastalıklar, enfeksiyonlar olarak sayılabilir. Malign ekstrahepatik kolestaz nedenleri ise; periampuller bölge tümörleri, kolanjioselüler karsinom, safra kesesi karsinomu ve metastatik tümörlerden oluşur (3). İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının görüntüsü resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2: İntrahepatik ve ekstrahepatik safra kanalları

1-)İntrahepatik kolestaz nedenleri: (28,29)

- İlaçlar, hormonlar
- Kolestatik hepatit
- PBS, PSK
- Septisemi
- Benign rekürren intrahepatik kolestaz
- Karaciğerin infiltratif ve depo hastalıkları (Hodgkin hastalığı, amiloidoz)
- Gebelik kolestazı
- Progresif familiyal intrahepatik kolestaz (tip1-2)
- Kistik fibrozis
- İnfantil kolestatik sendromlar
- Herediter metabolik defektler

2-)Ekstrahepatik kolestaz nedenleri: (30,31)

- Benign lezyonlar
- Koledokolitiyazis
- Sklerozan kolanjit (primer/sekonder)
- Pankreas hastalıkları, neoplazmları
- Mirizzi sendromu
- Penetran abdominal travma
- Postoperatif (Karaciğer toksisitesi, kolesistektomi)
- Konjenital koledok kisti
- İnfeksiyonlar, Parazitler (E.granulozis, Clonorchis sinenesis, F. Hepatika)
- Rekürren kolanjit
- Malign biliyer striktürler, kolanjiyokarsinom, kese tümörü, metastaz

2.4.2 Kolestazda Klinik ve Tanı:

Biliyer obstrüksiyonun klinik görünümü obstrüksiyonun derecesi, süresi, yerine göre farklılık gösterir. Ağrısız sarılık kliniği genellikle maligniteye bağlı oluşur. Ani baslangıçlı şiddetli karın ağrısı genellikle kolelitiyazise bağlı tam obstrüksiyon nedeniyle oluşur. 2-3 gün süren obstrüksiyon kolanjitle sonuçlanabilir (32). Kolesterol

ve fosfolipid retansiyonu hiperlipidemiye yol açar. Kolesterolün karaciğerde sentezinin artması ve plazmada esterifikasyonunun azalması da katkıda bulunur. Trigliserid düzeyleri ise büyük ölçüde aynı kalır. Dolaşımda lipidler lipoprotein-X adı verilen anormal, düşük dansiteli lipoproteinler halinde bulunur. İntrahepatik kolestazda hepatit semptomları, aşırı alkol alımı, yakın zamanda kolestatik özellik gösteren ilaçların kullanımı veya kronik hepatosellüler hastalığın belirtileri (spider nevüs, splenomegali, asit, vb.) söz konusudur. Ekstrahepatik kolestazda ise biliyer veya pankreatik ağrı, kramplar veya palpabl safra kesesi gibi bulgular vardır. Hastanın yaşı, beslenme durumu etiyoloji aydınlatmada önemli olabilir. Bulantı ve kilo kaybı genellikle kronik karaciğer hastalıklarında gözlenirse de neoplazilerde de görülmeleri nadir değildir. Karın ağrısı akut inflamatuar hastalık ya da akut biliyer tıkanıklık göstergesidir. Neoplastik obstrüksiyonlarda genellikle karın ağrısı yoktur. Hepatosplenomegali, spider nevus, jinekomasti ve asit kronik karaciğer hastalığı bulgularıdır. Akut konjesyon ya da inflamasyonda karaciğer büyür ve muayenede hassasiyet mevcuttur. Koledok distalinde obstrüksiyon varlığında safra kesesinde hidrops gelisir; muayenede safra kesesi palpe edilebilir ancak hassasiyet yoktur. Bu, Courvoisier bulgusu olarak isimlendirilir. Sarılıklı bir hastada gaytada gizli kan saptanması maligniteyi düşündürür. Bu klinik bulgular eşliğinde kolestaz tanısını koyarken öykü ve fizik muayenenin yanında laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi gibi girişimsel işlemlere de gerek duyulabilmektedir. Örneğin antimitokondriyal antikorların varlığı kuvvetle primer biliyer sirozu (PBS) gösterir (33). Bu konuyla ilgili detaylı bilgiler ilerleyen kısımlarda anlatılacaktır.

2.4.3 Kolestaz Tanısında Kullanılan Biyokimyasal Parametreler:

Transaminazlar, mitokondrial enzimler olup bir amino grubunun, alfa-amino asidin, alfa keto aside transferini katalize eden bir grup enzim topluluğudur (37). Transaminazların bulunduğu dokular akut bir yaralanma veya parçalanmaya uğrarlarsa bu enzimler sistemik dolaşıma katılırlar ve bu durumlarda serum aktivitelerinde artma görülür. AST, ALT, GGT, ALP klinikte sıkça kullanılır (38). Safra kanalının parsiyel veya komplet obstrüksiyonlarında karaciğer fonksiyonları kolestaza bağlı olarak bozulabilir. Kolestaz nedeniyle karaciğerdeki hasarlanma sonucunda AST, ALT, total/direkt bilirubin, ALP ve GGT değerlerinde yükselme görülür. AST ve ALT

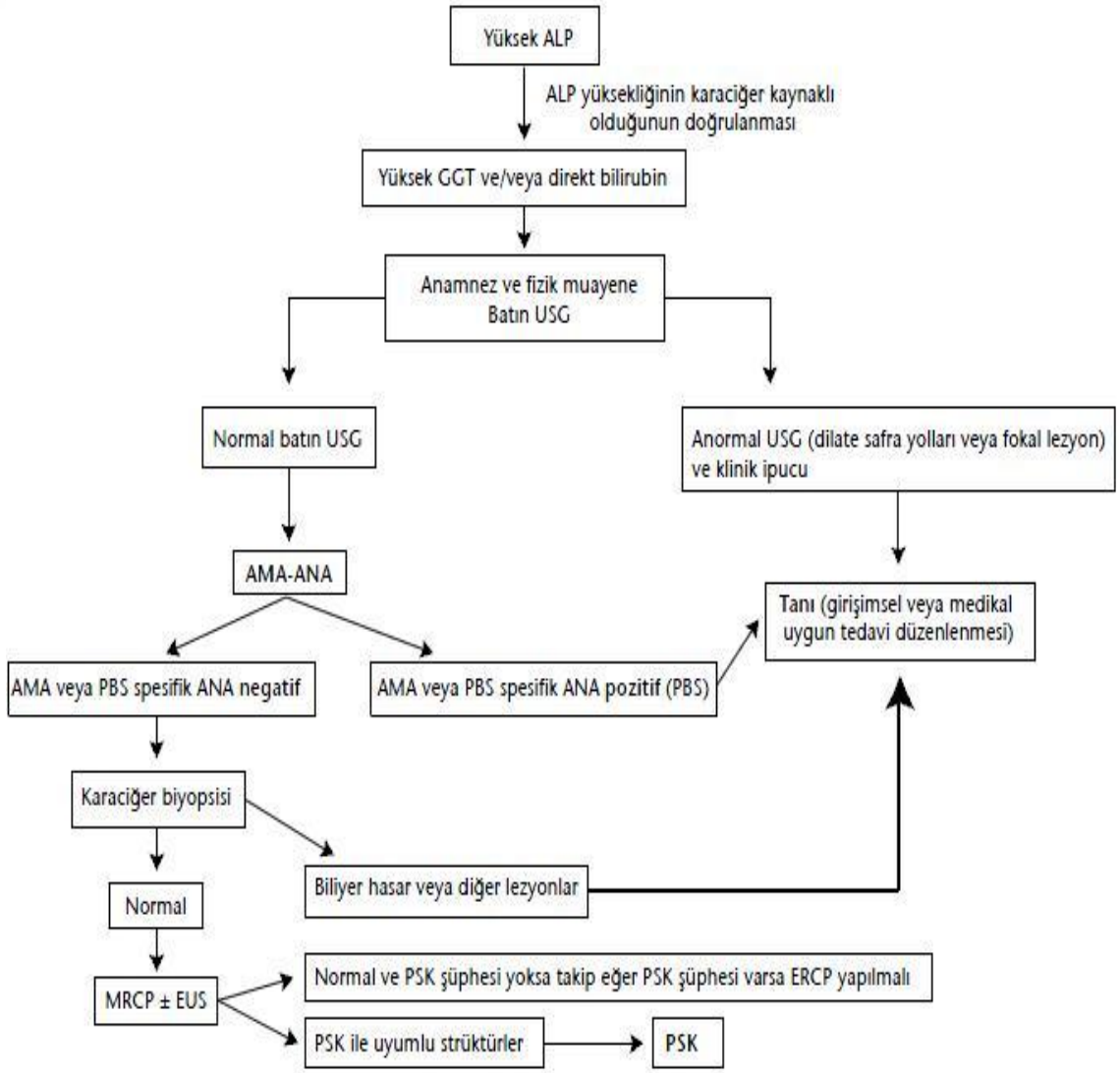
normalin 2-3 katı artarken, ALP normalin 10 katı artar. Uzamış ekstrahepatik tıkanmalarda ALP'nin normal olması nadirdir. GGT bunlara paralel olarak normalin 2-4 katı artış gösterir. Böylece safra yolları obstrüksiyonu bulunan hastalarda kan biyokimyasında özellikle bilirubin ve ALP değerlerinde artışa 5' nükleotidaz ve GGT yüksekliği de eşlik ettiği görülür (5). Total bilirubin düzeyi 2 mg/dl üzerine çıktığı zaman klinik olarak ikter görülür ve bilirubin düzeyi 2–6 mg/dl'den daha yüksek değerlere çıkmaya başladığında sekonder biliyer siroz gelişmeye başlar. Total bilirubinin %60'dan fazlasını direkt bilirubin oluşturur. Malign tıkanıklıklarda bilirubin progresif olarak artar. Karaciğer sentez fonksiyonları bozulmaya başlarsa serum albumini düşer ve protrombin zamanı uzar. Serum elektrolitleri ve tam kan sayımı obstrüktif durumda kolanjit atağı haricinde normaldir. Biliyer sepsis varlığında ise beyaz kürede yükselme saptanır (39).

2.4.4 Kolestazın Komplikasyonları:

Kolestaz; kolanjit, sepsis, çoklu organ yetmezliği, koagülopati ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (32). Tıkanma sarılığına bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği etiyolojisinde akut renal iskemi, renal mikrosirkülasyonda prostoglandinlere bağlı olarak gelişen değişiklikler, miyokardiyal depresyon, intravasküler sıvı hacminin azalması ve sepsis rol oynamaktadır. Kolestazın en sık komplikasyonu ise kolanjittir. Ayrıca osteoporoz, yağ absorbsiyonu bozukluğu sonucu oluşan komplikasyonlar görülebilir (34). Safra yolunun daralmaları ve tıkanmaları, karaciğerin bakteriyel enfeksiyonlarına neden olabileceği gibi, safra akımının uzun süre engellendiği durumlarda siroz da meydana gelebilir. Tam biliyer obstrüksiyon hepatoselüler nekroz ve apopitozis, safra kanal epitel hücre proliferasyonu, stellat hücre aktivasyonu ve sonuçta karaciğer fibrozisine götüren kolestatik karaciğer hasarına neden olur (35). Biliyer sirozun sekonder formu uzun sürmüş ekstrahepatik kolestaz sonucu meydana gelir. Bu nedenlerin arasında safra taşları, benign-malign striktürler ve sklerozan kolanjit sayılabilir. Siroz gelişimi tıkanmanın derecesine göre 4 ay ile 1 yıl arasında oluşur (36).

Safra asitleri bakteri hücre duvarına deterjan etkisi gösterir, ayrıca endotoksinleri inaktive eder. Böylece barsaktaki bakteri kolonizasyonunu azaltır. Biliyer obstrüksiyon varlığında bakteriyel kolonizasyon sonucu sekonder infektif kolanjit ve barsakta bakteri

translokasyonu sonucu septik şok gelişebilir. Karaciğer ve biliyer sistem hastalıklarında hepatositlerin apopitozisi görülür. Safranın safra taşı ya da tümörü gibi bir sebeple akımının bozulması sonucu oluşan kolestazda karaciğer hasarı oluşur. Safra üretimi ve sekresyonu karaciğerin fizyolojik fonksiyonlarından biridir. Kolestazda safra komponetlerinin organizmada artışı ile safra stazı, inflamasyon ve hepatosit ölümü eşlik eder. Ardından bağ dokusunun yerleşmesi ve en sonunda biliyer siroz gelişir. Kolestazda karaciğer hasarına safra komponetlerinin toksik etkilerinin ve dilate safra kanallarında oluşan mekanik basıncın sebep olduğuna inanılmaktadır (35). Kolestazlı hastalara yaklaşım algoritması aşağıda verilmiştir (şekil 4).



Şekil 4: Kolestaz Algoritma (3).

2.4.5 Kolestazda Radyoloji

Klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları eşliğinde kolestaz saptanan hastlarda yapılacak ilk görüntüleme yöntemi USG'dir. USG'nin verdiği bilgilerle birlikte gerekirse kolestaz etiyolojisinin aydınlatılması için dinamik görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Özellikle safra yollarını değerlendirirken MRCP kullanımı oldukça değerli görüntüler vermektedir (40). Malign kolestaz sebeplerini araştırırken ise dinamik MR ve BT oldukça yararlıdır (41).

2.4.6 Kolestazda Tedavi

Tıkanma sarılığı tedavisinde amaç, tıkanıklığın palyatif veya mümkünse küratif yöntemlerle ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaçla endoskopik, radyolojik ya da cerrahi yöntemler kullanılabilir. Endoskopik ve radyolojik yöntemler, benign hastalıklarda kür sağlayabilirlerse de, malign hastalıklarda ancak palyatiftirler. Bu tekniklerle uygulanabilen yöntemler; drenaj, stentleme ya da dilatasyon işlemleridir. Radikal cerrahi; radikal pankreatikoduodenektomi ya da koledok eksizyonunu kapsar. Palyasyon amacıyla by-pass ya da stentleme uygulanabilir. Büyük koledok taşları varlığında koledok eksplorasyonu ve taşın çıkartılması uygulanabilir (37).

2.5 Kolestazda Etiyoloji:

2.5.1 Kolestazın Benign Nedenleri:

Benign biliyer obstruksiyonun en sık nedenleri cerrahi ya da travma sonrası darlıklar, koledokolityazis, kronik pankreatit, infeksiyoz kolanjit ve primer sklerozan kolanjitlerdir (42). Nadiren paraziter hastalıklar, konjenital anomaliler ve karaciğer kistleri de biliyer obstruksiyona neden olabilir. Ampuller darlık, taşlar ya da benign strikturler gibi benign lezyonlar, düzgün ve dereceli olarak azalan daralmalar yapmakla beraber malign ve benign lezyonların görünümleri zaman zaman benzerlik göstermektedir.

2.5.1.a. Konjenital anomaliler

Konjenital biliyer kistik hastalık, koledok kistini, koledokoseli, koledok divertikülünü ve Caroli hastalığını içeren intra ya da ekstrahepatik safra yollarının kistik ya da fuziform dilatasyonudur. Hastalığın klasik triadı olan karın ağrısı, karında kitle ve sarılık olguların % 30'unda görülmektedir (43). Kistler nedeniyle en sık izlenen komplikasyonlar koledokolitiyazis, kolelitiyazis, kanser gelişimi, pankreatit, kolanjit ve kist rüptürüdür (44). Safra yolu varyasyonları toplumda çok sık görülmektedir. Bu varyasyonların bilinmesi laparoskopik kolesistektomi, perkütan veya endoskopik girişimlere bağlı oluşabilecek safra yolu yaralanma riskini azaltacağından önemlidir. Ortak hepatik kanala alt seviyeden ya da sistik kanala bağlanan aberran sağ hepatik kanal, ortak hepatik kanala paralel seyir gösteren uzun sistik kanal, ortak hepatik kanala medial yüzden bağlanan sistik kanal, kısa sistik kanal ve ortak hepatik kanalın distal üçte birine bağlanan sistik kanal, artmış safra yolu yaralanması ile ilişkili anatomik varyasyonlardır (45).

2.5.1.b. Benign Biliyer Darlıklar

Benign darlıklarının yaklaşık %90-95'i cerrahi sırasında ekstrahepatik safra kanallarının zedelenmesi nedeni ile ortaya çıkmaktadır (46). Ortak hepatik kanaldaki bir lezyonun cerrahi olarak tamiri esnasında ve sistik kanalın ligasyonu esnasında, eşlik eden darlık ve fibrotik değişiklikler de iyatrojenik striktürlerin diğer nedenleridir. İyatrojenik striktürler, genellikle ortak hepatik kanalın orta bölümünde yerleşir, düz ve konsantrik olup, ciddiyetleri değişik derecedeki daralmalardan tam obstrüksiyona kadar değişir. Benign biliyer darlıkların diğer nedenleri arasında kolanjit, pankreatit, direkt travma, iskemi, kemoterapi ve primer sklerozan kolanjit sayılabilir (47).

2.5.1.c. Safra Taşları

Safra taşları tüm toplumlarda yaygın olarak bulunur ve önemli sağlık sorunlarından birini oluşturur. Sindirim sisteminin peptik ülserden sonra en sık görülen hastalığıdır.

Batı toplumlarında yetişkin populasyonun yaklaşık % 10'unda safra taşı bulunur. Ülkemizde ise sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte yaygın olarak görülmektedir (48). Kolesterol safra taşları batı ülkelerinde daha sıktır. Kolesterol safra taşları Amerika'da kızılderililerde çok yüksek, bazı Afrika kabilelerinde çok düşük oranlarda görülür (48). Bazı ailelerde belirgin bir sıklık göstermesi, temelde genetik bir faktörün varlığını düşündürmektedir. Kadınlarda erkeklerden dört kat fazladır. Gebelikte artış gösterir. Yaşla birlikte insidansi artar (49).

Safra taşları morfolojik ve kimyasal özelliklerine göre iki gruba ayrılır:

1.Kolesterol Safra Taşları

2.Pigment Safra Taşları

Kolesterol taşları saf ve mikst olmak üzere iki tiptir. Saf kolesterol taşları %90'ı kolesteroldür, boyutları büyüktür (>2.5 cm.) ve genellikle tektir (50). Soluk beyazımsı sarı renktedir. Mikst kolesterol tasları % 50'si kolesteroldür ve boyut olarak da daha küçüktür (0.5-2.5 cm) (50). Çok sayıda soluk sarı renkte olup, lameller bir yapı gösterir. Kolesterol taşları kalsiyum içermediklerinden radyoopak değildir (51). Pigment taşları da siyah ve kahverengi olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Safra taşlarının %10'unu oluşturur. Küçük, sert, yeşil-siyah renkte ve genelde çok sayıdadır. Kalsiyum bilirubinat granülleri şeklinde bulunur. Safra taşları bileşimlerine göre kolesterol % 10, pigment % 10-15, mikst % 75-80 olmak üzere 3 gruba ayrılır (51).

Safra Taşlarının Tedavisi: Genel olarak asemptomatik safra kesesi taşları izlenir ve semptomatik olduğunda kolesistektomi önerilir (51).

Semptomsuz Kese Taşlarının Tedavisi: Semptomsuz kese taşlarının tedavisinde iki türlü yaklaşım söz konusudur: Birincisi konservatif olarak semptomsuz kese taşlarının özel semptomlarının (biliyer kolik) meydana gelme olasılığı 15-20 yıl boyunca % 30 civarındadır. Daha ciddi olarak akut kolesistit, koledok taşı ve akut pankreatit meydana gelme olasılığı % 1 civarındadır. 60 yaşından sonra aynı dönemde kese kanseri gelişme olasılığı ise % 0,4'tür (51). Operasyona bağlı mortalite yüzdesi de aşağı yukarı aynıdır. Bu nedenle semptomsuz kese taşı bulunan ancak ameliyat ve anestezi riski yüksek olan hastaların gözlem altında tutulması daha uygun olacaktır. Buna karşılık sık sık seyahate çıkanlara, yabancı bir ülkede uzun süre oturacaklara, ruhsal sıkıntıları olanlara, Kuzey Amerika kızılderilileri gibi kese kanseri gelişme riski yüksek olanlara ve diyabetli hastalara beklemeden kolesistektomi uygulanmalıdır (52).

Semptomatik safra taşlarında çeşitli tedavi yöntemleri uygulanabilir:

1. Kese taşlarının ağız yoluyla eritilmesi
2. Safra taşlarının temas eriticileriyle eritilmesi
3. Safra taşının beden dışından şok dalgalarıyla kırılması (ESWL)
4. Koledok taşının endoskopik tedavisi: ERCP esnasında endoskopik sfinkterotomi (ES) uygulanarak asağıdaki yöntemlerle koledok taşı tedavi edilir.
    a) Basketle taşın çıkarılması
    b)Mekanik litotropsi ile taşın parçalanıp çıkarılması
    c)Balonla taşın çıkarılması
5. Laparoskopik kolesistektomi

2.5.1.d. Koledokolitiazis

Koledokolitiyazis ekstrahepatik safra kanallarındaki obstrüksiyonun en sık nedenidir (53). Safra kesesi taşlarının koledoğa geçmesi sonucu oluşur. Kolelitiyazisli olguların %10-15'inde koledokolitiyazis gelişmektedir. Akut ya da kronik kolesistitli tüm hastaların %10-15'inde koledokta da taş mevcuttur (54). Tanıda USG, BT, MR, MRCP ve ERCP kullanılabilir. USG, koledokolitiyazis şüphesi olan hastalarda başlangıç incelemesi olmalıdır. Koledokolitiyaziste USG'nin duyarlılığı %12-%80 aralığındadır (53). Ancak USG'nin duyarlılık ve özgüllüğü hasta ve uygulayıcıya bağlı faktörler nedeniyle değişkendir. Sonografiyle saptanmayan taşlar, genellikle distal koledok ya da ampulladadır ve üzerine binen barsak gazıyla örtülür. BT, sonografinin kesin olmadığı ve direkt kolanjiografinin kontrendike olduğu ya da teknik olarak başarısız olduğu durumlarda tercih edilir. Koledokolitiyazisin saptanmasında BT'nin duyarlılığı %50-%90 aralığındadır (53). BT'de taşların saptanması; taşların atenüasyonu ve safra kanalı içerisindeki taşların pozisyonuna bağlıdır. Koledok taşlarının hemen hemen %20'si homojen yüksek atenüasyona (>60 HU), %50'si yumuşak doku atenüasyonuna (20-60 HU) ve geriye kalanı düşük atenüasyona (<20 HU) sahiptir (55). Yüksek atenüasyonlu taşlar kolaylıkla vizualize edilirler. Yumuşak doku dansitesindeki ve düşük atenüasyondaki taşların vizualizasyonu, çevre su atenüasyonundaki safranın riminin varlığına bağlıdır. Eğer safra rimi mevcut değilse, taşlar çevre safra kanalı duvarından ve pankreatik yumuşak dokudan ayırt edilemeyebilir. Koledok taşının varlığında, safra

kanalı duvarı çevre inflamatuar yanıtın sonucu olarak kalınlaşabilir (56). MRCP ana safra kanalı taşlarının değerlendirilmesinde %81-%93 arası duyarlılığa, %91-%98 arası özgüllüğe sahiptir (57). MRCP ana safra kanalında ve intrahepatik yerleşimli taşların saptanmasında USG ve BT'den daha yüksek duyarlılık göstermektedir. MRCP, koledokolitiyazis kuşkusunun düşük olduğu hastalarda ve pankreatit, geçirilmiş mide ya da biliyer enterik rekonstrüksiyon cerrahisi gibi nedenlerle ERCP uygulanamayan hasta grubunda çok önemli bir tanı aracıdır (57).

2.5.1.e. Kolanjitler

Kolanjit, ilk olarak 1877 yılında Charcot tarafından ateş, sarılık ve karnın sağ üst kadranında ağrı triadı ile tanımlanmıştır. Bu bulguların bir arada bulunmasına Charcot triadı denir ve hastaların ancak %50'sinde görülür. Akut kolanjit, biliyer obstruksiyon ve safrada bakteri bulunması ile karakterizedir. Bu iki koşuldan birinin olmaması durumunda kolanjit gelişmemektedir (58). Kolanjitin asendan ve süpüratif olmak üzere iki klinik formu vardır. Asendan kolanjit, safra yolunun kısmi tıkanıklığı sonucu burada çoğalan bakterilerin aralıklı olarak kana geçmesi ile oluşan, çok ağır olmayan bir klinik formdur. Süpüratif kolanjit ise, safra yollarının tam tıkanması, hızlı bakteri çoğalması, devamlı bakteriyemi, septik şok ve ölümle sonuçlanan ağır klinik formdur (58). Klinik belirti ve bulgular farklılık göstermekle birlikte en sık yakınma yüksek ateştir (vakaların %65-98'inde görülür) (59). Hastaların tamamına yakınında 38˚C'yi geçen ciddi ateş vardır. Fizik muayenede en belirgin bulgu sağ üst kadranda hassasiyettir. Periton iritasyon bulguları genellikle yoktur; defans ve rebound olması daha çok akut kolesistiti düşündürür (60). Akut kolanjitte serum bilirubin duzeyi genellikle 4 mg/dl'den yüksektir ve serum ALP düzeyi ise akut kolesistittekinden daha yüksektir (61). Akut kolanjit tedavisinde ilk yaklaşım, metabolik dengesizlik varsa bunu düzeltici sıvı ve elektrolit replasmanının yanında uygun antibiyotik seçimidir. Antibiyotik tedavisine hemen daima empirik olarak başlanmaktadır. Empirik tedavi etken olma olasılığı yüksek olan bakterileri kapsamalıdır. Tanı için özgüllük ve duyarlılığı %90'ı geçen ultrasonografi kullanılırken, safra yollarının tıkanıklık nedenlerinin araştırılmasında ve tedavisinde PTK ve ERCP'ye de başvurulabilinmektedir (62). Kolanjitler; sklerozan, infeksiyöz, rekürren pyojenik kolanjit olarak sınıflandırılabilir.

2.5.1.f. Kolesistit:

Akut kolesistit, semptomatik hale gelen safra taşları olan hastaların %1-3'ünde meydana gelebilen safra kesesinin iltihabi bir hastalığıdır (63). Akut kolesistitlerin %90'dan fazlası sistik kanalın safra taşlarının kanalı tıkaması veya biliyer çamurun kesenin boyun kısmında birikip sıkışması sonucu meydana gelir. Sistik kanalın tıkanması intraluminal basıncı artırır, kolesterol saturasyonu artar ve inflamatuar reaksiyon başlar. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar enterik organizmalarla beraber (çoğunlukla Escherichia coli, Klebsiella ve Streptococcus faecalis) %20 vakada görülebilmektedir (64). Helmintik infeksiyon nedenlerinden biri olan askariasiz, daha çok Asya, Afrika ve Latin Amerika'da gelişmekte olan ülkelerde biliyer sistem hastalıklarının önemli bir nedenidir (64). Sistik kanalın tıkanması inflamasyonu başlatır, bu da akut kolesistite neden olur. Eğer inflamasyon devam ederse perforasyon veya safra kesesi gangreni meydana gelebilir.

Akut kolesistit tanısı klinik olarak ve sağ üst kadranda lokalize peritonit ile birlikte inflamasyon bulguları ile konur. Akut kolesistit sağ üst kadranda devamlı bir ağrı ile karakterize olan biliyer kolikten ayırt edilmelidir. Bakteriyel enfeksiyonla süperempoze hastalarda septisemi gelişebilir ve mortalite ve morbidite riski yüksektir. Şiddetli akut kolesistitler inflamasyon ve ödemin biliyer kanala bası yapmasına bağlı olarak serum bilirubin değerleri artabilir. Serum bilirubin >3,5 mg/dL olursa koledokolitiazis veya Mirrizzi sendromu düşünülmelidir. Akut kolesistit şüphesi olan hastalarda USG tanı koymada çok önemlidir. Sonogramlar tipik olarak safra kesesi etrafındaki serbest sıvıyı, kanal uzunluğunu, kese duvar kalınlığını, ödematöz safra kesesi duvarını ve safra taşlarını saptamada kullanılmaktadır. Renkli doppler USG perikolesistik kan akımını ve akut inflamasyonu gösterir (65). Düz karın grafileri akut kolesistitli hastaların %10'unda radyoopak safra taşlarını ve amfizematöz kolesistitli kese duvarında gazı gösterebilir. USG'de şüphede kalınırsa biliyer sintigrafik görüntüleme (hydroxyiminodiacetic acid=HIDA) tanıda kullanılabilir. Kanalı tam tıkamayan veya kanala geri düşen taşlı durumlarda birçok akut kolesistitli hasta konservatif tedaviye cevap verebilir. Böyle durumlarda kese dinlenmeye alınır ve inflamasyon baskılanır (66).

2.5.1.g. Mirizzi Sendromu:

Mirizzi Sendromu, kolelitiyazis ve kolesistit durumunda oluşan obstrüktif sarılığın sık olmayan bir nedenidir. Obstrüksiyon, safra kesesi boynu ya da sistik kanala impakte taştan kaynaklanan ana hepatik kanalın ekstrensek kompresyonu nedeniyledir. Kolanjiografide, Mirizzi sendromu, bitişik sistik kanal kalkülü ile ilişkili ana hepatik kanalın daralması olarak gösterilir. Kalkül her zaman görülmeyebilir. BT, gerçek Mirizzi sendromundan bu anormallikleri ayırt etmede yardımcı olabilir (53). Mirizzi sendromunda BT'de görülebilen bulgular, ana hepatik kanalın obstrüksiyonu, safra kesesi boynunun belirgin genişlemesi, safra kesesi boynu yakınında düzensiz kavite ve periduktal ya da perikolesistik yumuşak dokuda taşları içerir (67,68).

2.5.1.h Sepsise bağlı Kolestaz:

İnfeksiyonlar, proinflamatuvar sitokinlerde sistemik ve intrahepatik artışa yol açarak safra akışında bozulmaya neden olabilir. Kolestazın gelişmesi infeksiyonu daha da kötüleştirebilir (69). Sepsiste kolestazın bakterilerin veya endotoksinlerin tetiklediği enflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Etiyolojiye bakmaksızın, enflamasyon aracılıklı kolestaz tablosu, endotoksinlerin ve/veya endotoksinlerin indüklediği TNF-α ve çeşitli interlökinlerin kolestatik etkilerine bağlıdır. Hatta bakteremi ve sepsis olmadan da makrofajlardan sitokin salınımı yoluyla kolestaz gelişebilir (70). Uyarılmış enflamatuvar sitokinler aracılığıyla gelişen yukarıda belirtilen süreç sonucunda, hepatosit dejenerasyonu ve/veya apopitozu, endotel hücre hasarı, lökositlerin parankime migrasyonu ve sinüzoidal değişiklikler ortaya çıkar. Hepatositlerdeki işlev bozukluğuna bağlı olarak da intrasellüler safra konjesyonu gözlenir. Sepsiste kolestaza katkıda bulunan diğer bir etkenin safra kanaliküllerinin kontraksiyonundaki bozulma olduğu düşünülmektedir. Safra kanalikülleri, biliyer ağacın en küçük bileşenleridir. Safra kanaliküllerini çevreleyen aktin ve miyozin flamentlerinin polimerizasyon ve depolimerizasyonunun bozulduğu durumlarda safra sekresyonu bozulur. Ayrıca hepatositlerdeki taşıyıcı pompalardaki fonksiyon bozukluğunun da sepsiste görülen kolestazda rolü olduğu düşünülmektedir (71). Sepsis karaciğerinde histopatolojik olarak en sık saptanan bulgu intrahepatik kolestazdır.

Ayrıca Kupffer hücre hiperplazisi, portal mononükleer hücre infiltrasyonları, fokal hepatosit değişiklikleri ve steatoz da görülür. Sepsiste karaciğer tutulumu ile kolestatik sarılığa bağlı olarak bilirubin düzeyi yükselir. Ciddi sepsis hastalarında ALP, bilirubin ve aminotransferaz düzeyleri sıklıkla yüksek olarak saptanır ancak hepatik yetmezlik enderdir (72).

2.5.2. Kolestazın Malign Nedenleri

Malign biliyer obstrüksiyon etiyolojisi obstrüksiyonun lokalizasyonu ile tahmin edilebilir. Porta hepatis duzeyinde bir obstrüksiyon; kolanjiyokarsinom, karaciğer metastazları, malign lenfadenopati ya da lokal invazif safra kesesi ve hepatosellüler kanserlere ikincil gelişebilir. Karaciğer dışında suprapankreatik düzeyde biliyer obstrüksiyon lenfadenopatiye ya da safra kesesi, pankreas, mide, kolon kanserlerinin doğrudan uzanımına bağlı olabilir. Ana safra kanalının intrapankreatik segmentinde obstruksiyon pankreas başı adenokanseri, ampuller kanser ya da kolanjiokarsinoma bağlı gelişebilir (73). Ayrıca bu düzeyde duodenal tümörün invazyonu da biliyer obstrüksiyona neden olabilir. Malign lezyonların çoğu safra kanalında konturlarda omuzlanmanın ve mukozal duzensizliğin eşlik ettiği ani daralmaya neden olarak fare kuyruğu görünümü kazanırlar (74).

2.5.2.a. Kolanjiokarsinom:

Kolanjiokarsinomlar, intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden kaynaklanan kanserlerdir. Hastaların üçte ikisi 50-70 yaş arasındadır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir ancak en sık primer sklerozan kolanjit ile birlikteliği gösterilmiştir (75). Çoğu prezente olduğunda lokal olarak ilerlemiş lezyonlardır. %75'i safra kanalının proksimal üçte birlik kısmında, bunların üçte ikisi de ortak safra kanalının bifurkasyonunu tutar. Lezyonun lokalizasyonu tedavi şeklinin belirlenmesi ve prognoz için önemli bir faktördür. Tümorlerin %7'si tanı esnasında multisentriktir (76). Kolanjiokarsinomlar büyük oranda adenokarsinom (%95) olmakla birlikte nadir de olsa diğer alt tipler de görülebilir (77).

Klinik prezentasyon büyük oranda tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Fizik muayenede sıklıkla sarılık vardır. Radyografik tetkiklerin sarılığın nedeninin saptanmasında

kolanjiokarsinom şüpheli hastalarda tedavi planlanmasında önemi büyüktür. MR ve BT bu amaçla kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada pankreatobiliyer malignansi belirlenmesinde MRCP'nin sensitivitesi %60-%94 ve spesifitesi de %85-%100 olarak saptanmıştır (77). Gereken durumlarda hem ERCP hem de PTK diagnostik safra örneği ve fırça sitoloji örneği elde etmede kullanılabilir (78).

2.5.2.b. Periampuller Tümörler

Periampuller tümörler, duodenumda major papilla çevresinde yaklaşık 2 cm'lik bir alandan köken alan tümörlerdir. Pankreas, doudenum, distal koledok veya ampuller kompleks yapısından kaynaklanabilirler (79). Lokalizasyonu itibarıyla lezyon büyük boyutlara ulaşmadan semptomlar ortaya çıkar. Periampuller tümörlerde en sık görülen semptomlar; kilo kaybı, sarılık, ağrı, iştahsızlık, kaşıntı, bulantı ve gizli kanamadır. Genellikle spesifik olmayan batın şikayetleri sarılık ortaya çıkmadan aylarca önce başlar (80). Ampuller kanserlerin daha çok rezektabilite şansları bulunmakta ve rezeksiyondan sonra uzun dönem takiplerinde de daha iyi sonuçlar alınmaktadır (79). Periampuller kanser şüphesi olan hastalarda radyolojik değerlendirme teşhis için oldukça önemlidir. İlk kullanılan radyolojik tetkik USG'dir. USG'de tümöral lezyon her zaman saptanamasa bile, safra yolları obstrüksiyonunun belirtileri olan koledok genişlemesi ve hidropik safra kesesi gibi pozitif bulgular yüksek oranda gözlenebilmektedir (81). Dinamik, ince kesitli, kontrastlı abdominal BT, tanı ve evrelemede halen ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (82).

ERCP, biliyer obstrüksiyonun yerini doğrulukla tanımlar, başka tanıları (koledok taşı, koledok kisti vs.) ekarte ettirir ve duodenum ve ampuller karsinom açısından ampulla vateri çevresi ve duodenumu değerlendirir. Lezyondan biyopsi alınarak ameliyat öncesi histolojik tanı konulabilir. Sfinkterotomi yapılarak, stent konularak veya stentsiz endoskopik safra drenajı sağlanabilir (83). PTK, ERCP'nin başarısız olduğu olgularda tıkanıklığın proksimalini görüntülemeye ve ERCP'de olduğu gibi safra akımını sağlayacak, stent uygulaması gibi bazı girişimlerin yapılmasına imkan sağlar.

2.5.2.c. Ampuller Kanserler:

Altıncı ve yedinci dekatta ve erkeklerde daha sık görülen ampuller kanserler, koledok ve pankreatik kanalın açıldığı duodenumun 2. kısmında yer alan Ampulla Vateri'nin glandüler epitelyumundan köken alan adenokarsinomlardır (84). MRCP pankreatik kanal ve koledoğun genişlemesini gösterebilmektedir ve buna çift kanal bulgusu adı verilir. Ampuller bölgenin değerlendirilmesi MRCP'nin en zayıf kaldığı alandır ve küçük ampuller tümörlerin MRCP ile tanısı çok zordur. Bu nedenle ampuller karsinomdan şüphelenilen olgularda negatif MRCP bulgularına karşın ERCP yapılması gerekli görülmektedir (85). ERCP papillanın direkt olarak görülebilmesini ve biyopsi alınabilmesini sağlar. Ayrıca işlem sırasında stent konularak safra yolu dekomprese edilebilir. İleri evre hastalarda bu sekilde palyasyon sağlanmış ve cerrahiden kaçınılmış olur. PTK, ERCP'nin başarısız olduğu olgularda tıkanıklığın proksimalini görüntülemeye ve ERCP'de olduğu gibi safra akımını sağlayacak, stent uygulaması gibi bazı girişimlerin yapılmasına imkan sağlar (85).

2.5.2.d. Pankreas Kanseri:

Pankreas kanseri yıllık mortalite oranı neredeyse insidansı kadar olan son derece kötü bir prognoza sahip malignite türüdür. Gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümler içinde dördüncü sırada bulunur. Tüm evreler dikkate alındığında beş yıllık yaşam süresi %6'dır. (86). Tipik görülme yaşı yedinci sekizinci dekatlar olsa da beşinci ve altıncı dekatlarda da pankreas kanseri oldukça sık görülmeye başlamıştır. Birtakım genetik ve çevresel faktörler pankreas kanseri gelişimiyle ilişkilidir. Pankreas kanserinde en önemli iki çevresel faktör sigara ve diyettir. Sigara vakaların yaklaşık %30'undan sorumlu iken diyet %20'sinden sorumludur (87). Yüksek miktarda yağ ve et tüketimi bu neoplazi türü ile bağlantılıdır (88). Taze meyve ve sebzelerle koruyucu etki bildirilmişse de kanser riskini azaltmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (89). Diğer risk faktörleri yaşlanma (90), diyabetes mellitus (91), herediter olmayan kronik pankreatit, obezite ve bazı kimyasallara maruziyettir (92). Herediter sebepler tüm pankreas kanserli hastaların %10'unu oluşturur (87).

Duktal adenokarsinom pankreas tümörlerinin %85-90'ını oluşturur. Bu tümörlerin %60-70'i baş, %5-10'u gövdeden ve %10-15'i kuyruk bölgesinden gelişir. Retroperitoneal dokulara doğru büyüme portal ven, superior mezenterik damarlar ve sinir invazyonuna neden olur (93). Pankreas duktal adenokarsinomu üç değişik prekürsör lezyondan gelişir. Bunlar pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN), intraduktal papiller musinöz neoplaziler (IPMN) ve musinöz kistik neoplazilerdir (94).

Erken evre pankreas kanseri genellikle klinik olarak sessizdir. Çoğu hastada semptomlar hastalığın geç döneminde ortaya çıkar (95). Klinikte en sık rastlanan belirtiler epigastrik ağrı, ilerleyici sarılık ve kilo kaybıdır (96). Pankreas başı tümörleri daha erken belirti verir. Pankreasın distal kısmının tümörleri sessiz seyreder, aşırı lokal büyüme veya metastatik hastalık geliştikten sonra belirir (87). Ağrısız sarılık pankreas kanserinin tipik başlangıç özelliği olarak düşünülse de çoğu hastada hafif-orta karın ağrısı vardır (94). Ağrı tipik olarak sırta yayılır ve gece artar. Başlangıçta intermittan olabilir ve yemeklerle kötüleşebilir. Tıkanma sarılığı gelişimi primer tümörün anatomik lokalizasyonuna bağlıdır (96). Tıkanma sarılığını hepatoselüler hastalıktan ayırmak için karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmek gerekir. Şiddetli tıkayıcı sarılığı olanlarda hepatik disfonksiyondan dolayı bir dereceye kadar koagulasyon bozukluğu olabilir (93). Eş zamanlı pankreas kanalının tıkanması ekzokrin yetersizliğe neden olarak steatore ve malabsorbsiyona neden olabilir (95). Kilo kaybı rölatif olarak sıktır ve pankreas kanal tıkanması sebebiyle gelişen malabsorbsiyonun sonucunda olur. Yeni başlangıçlı Diyabetes Mellitus (DM) pankreas kanserinin habercisi olabilir (97). Özellikle şişman olmayan erişkinlerde yeni başlayan DM varlığında pankreas kanserini akla getirmek gerekir (96). Fizik muayene bulguları sıklıkla nonspesifiktir. Sarılık sıktır ancak tümör için spesifik değildir. Palpabl pankreatik kitle veya safra kesesi sık değildir ve genelde zayıflarda gözlenir.

Pankreas duktal adenokarsinomlarında görüntüleme yöntemleri tümör dokusunun varlığının, yayılım derecesinin ve özellikle rezektabilitenin belirlenmesinde çok önemli yer tutar. USG, BT, MR, ERCP ve EUS pankreas görüntülemede kullanılan tetkiklerdir. BT pankreas adenokarsinomlarının tanısında ve evrelendirilmesinde yüksek doğruluk oranlarına sahip olan ve en sık kullanılan modalitedir. Duyarlılığı %86, özgüllüğü %100 dür (98,99). BT'nin pankreas adenokarsinomlarının nonrezektabl olanlarını saptamada %100'lere varan doğruluk oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak küçük tümörlerin saptanmasında, küçük metastazlar ve lokal yayımlar varlığında BT'nin

doğruluk oranları her zaman bu kadar yüksek olmayabilir. Konvansiyonel MR da çeşitli artefaktlar nedeni ile tümör dokusunun saptanması her zaman kolay olmamaktadır. Ancak son yıllarda geliştirilen yeni MR sekansları ile yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilmektedir (100). ERCP benign ya da malign pankreatikobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan diğer bir yöntemdir (101).

2.5.2.e. Safra Kesesi Karsinomu:

Safra kesesi karsinomu nadir ve agresif bir tümordür. Çevre yapılara ve karaciğere invazyonu nedeniyle mortalitesi yüksektir. Ağırlıklı olarak ortalama yaşı 65 olan kadınları (erkeklere oranla 3 kat fazla) etkiler. Kesitsel görüntülemede, vakaların % 40-50'si kesede kitle şeklinde, %20-30'u diffüz veya fokal duvar kalınlığı şeklinde ve %15-25'i intraluminal polipoid kitle şeklinde görülür (102). Mukozal irritasyon riskinin artması nedeniyle kanser büyük safra taşları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca; safra kesesi polipleri, segmental adenomiyomatozis, pankreatikobiliyer bileşke anomalileri de safra kesesi tümörleri ile birlikteliği gösterilmiş diğer durumlardır.

2.5.2.f. Hepatoselüler Karsinom:

Hepatoselüler karsinom (HCC) karaciğerin en sık karşılaşılan primer tümörüdür. Tüm dünyadaki en yaygın beşinci kanser olup tüm kanser ölümlerinin en sık üçüncü nedenidir (103). Dünya Sağlık Örgütü Mortalite Veri Bankası sonuçlarına göre HCC insanlardaki tüm kanserlerin % 5.6'sını oluşturmaktadır. HCC genelde ileri evrede tanı alır ve tedavisiz 5 yıllık sağ kalım oranı % 5'in altındadır (104). HCC'nin en büyük risk faktörü sirozdur. Hepatosellüler karsinom tanısında; görüntüleme yöntemleri, biomarkerlar ve biyopsi kullanılır. Görüntüleme yöntemleri olarak USG, BT ve MR'den yararlanılır. Biomarker olarak alfa feto protein (AFP) değerine bakılır. Biyopsi tüm tetkiklere rağmen tanı konulamazsa devreye sokulacak yöntemdir. HCC tek ya da multıple olabilir ve kolestaz yapmadan USG, BT, MR ya da AFP takipleri ile erken dönemde yakalanabilir (105). HCC tedavi seçiminde en önemli faktör hastanın karaciğer rezervidir. Uygun vakalarda beş yıllık yaşam cerrahi tedavi alanlarda %60-70 iken perkütan girişimlerde %40-50 arasındadır (106). Cerrahi rezeksiyon ya da karaciğer transplantasyonu HCC için potansiyel küratif tedavi yöntemidir (107).

2.5.2.g. Karaciğere Metastaz Yapan Kanserler:

Hilusta ya da karaciger içinde safra yollarına multiple basılar ile kolestaza neden olurlar. Başta kolon, mide, meme, akciğer kanserleri olmak üzere tüm kanser türleri karaciğerde metastazlar yapabilir. Kolestaz yaptıktan sonra stent konulması, eksternal biliyer drenaj gibi palyatif tedbirlerle sarılık azaltılmaya çalışılır. Radyofrekans ile metastatik karaciğer kanserlerine ablasyon tedavisi yapılmaktadır (107). Yine metastatik karaciğer kanserlerinde sağkalımı uzatmak açısından palyatif cerrahi ve kemoterapi başvurulan diğer yöntemlerdendir (107).

2.5.2.h. Lenfomalar:

Karaciğer içi ya da porta hepatis seviyesinde safra yollarına bası ile ekstrahepatik kolestaza neden olur. Kemoterapi bazen de radyoterapi ile tedavi sonrası kolestaz ortadan kaybolabilir (107).

2.6. Pankreatobiliyer Sistem Görüntüleme Yöntemleri

Safra yolları ve safra kesesi patolojilerinde doğru tanıya gidilebilmesi için sıklıkla farklı görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik bulgular çoğu vakada ayırıcı tanı için yetersiz kaldığından radyolojik görüntüleme bulgularının iyi bilinmesi önemlidir. USG ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi olmakla birlikte günümüzde BT, MR ve MRCP de sık kullanılan yöntemlerdir. Safra yolları çapı, seyri, duvar kalınlığı ve tıkayıcı bir lezyon olup olmadığı her görüntüleme yönteminde değerlendirilmelidir (108). Ayrıca, kontrastlı incelemelerde safra yolu duvarlarında boyanma olup olmadığına da dikkat edilmelidir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri aynı zamanda, karaciğer ve diğer komşu organ ve yapıların da değerlendirilmesine olanak sağlayarak ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin birbirlerine üstünlükleri, zayıflıkları ve dolayısıyla tanıya farklı katkıları olduğu açıktır. Gereksiz tetkiklerden kaçınmak için amaca en uygun yöntem ya da yöntemler belirlenmeli ve radyolojik bulgular bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Görüntüleme bulgularının klinik ve

laboratuvar bulguları ile birlikte yorumlanması doğru tanı için son derece önemlidir (109).

2.6.1. Radyogramlar:

Geçmiş yıllarda biliyer sistemin görüntülenmesinde ilk kullanılan yöntem olan radyogramlar günümüzde yerini USG'ye bırakmıştır. Genellikle abdominal ağrının araştırılması sırasında elde edilen radyogramlarda zaman zaman spesifik radyolojik bulgular bulunabilir. Kolesterol, pigment ve kalsiyum safra tuzlarının karışımından oluşan safra taşlarının sadece %20-30'u radyoopaktır ve direk radyogramlarda izlenebilir. Kese duvarında porselen safra kesesi adı verilen ve kronik inflamatuar değişikliklere sekonder oluşan kalsifikasyon izlenebilir. Amfizematöz kolesistit, cerrahi girişim, fistül gibi nedenlerle biliyer sisteme giren hava radyogramlarda görülebilir. İntrahepatik safra kanallarında yerleşmiş hava, karakteristik olarak periferal yerleşimli olan portal venöz gazdan ayırt edilebilir (110).

2.6.2. Ultrasonografi:

USG biliyer sistem patolojisinden şüphelenilen olgularda klinik soruların birçoğuna cevap verebilen, kolay uygulanabilen, invaziv olmayan ve radyasyon riski taşımayan bir işlem olması nedeniyle ilk kullanılan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (111). Safra yolları patolojilerinde USG'nin duyarlılığı yapan kişiye bağımlı olarak değişmekle birlikte, safra yollarında genişleme bulunmaması halinde tanı zorlaşmaktadır. Obez hastalarda veya duodenum ve kolon gazları nedeniyle koledok distali ve periampuller bölge görüntülenmesi iyi olmayabilir. Uygulama kesenin fizyolojik kontrakte durumunu önlemek amacıyla en az 6 saat açlık sonrası yapılmalıdır (112). USG, intrahepatik safra yolları dilatasyonu ve tıkanıklık düzeyinin saptanmasında % 100'e yaklaşan bir yüksek duyarlılığa sahiptir, ancak yapıların veya kitlelerin gerçek yerinin tespitindeki verimi düşüktür (113,114).

2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi:

Hepatobiliyer hastalıkların tanısında USG' den sonra ikinci sıklıkta kullanılan ve çok kesitli cihazların gündeme gelmesiyle önemi giderek artan bir tanı yöntemidir. Hepatobiliyer sistemde herhangi bir lokalizasyonda yer alabilecek yer kaplayıcı lezyonların tespiti ve karakterizasyonunda, biliyer sistemden köken alabilecek tümöral lezyonların evrelendirilmesinde ve gaz gibi nedenlerle USG ile yeterince değerlendirilemeyen olgularda BT kullanılmaktadır. BT, yer kaplayan lezyonların yanı sıra kolesistit ve pankreatit gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilecek hastalıkların tanısı ve komplikasyonlarının takibinde de önemli bir role sahiptir. Safra kesesi taşı tanısı genellikle USG ile konulmaktadır ancak safra kesesinin değerlendirilmesinin güç olduğu obez ve uyum sağlayamayan olgularda BT tanıda yararlı olabilmektedir. Taşların dansitesi kalsifikasyon derecesine göre farklılık gösterebilir ve çok küçük taşlar gözden kaçabilir (115). BT'nin en önemli iki dezavantajı iyonizan radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast maddelerle gelişebilen hipersensitivite reaksiyonlarıdır. BT'nin özellikle safra malignitesini tespitte (özellikle hiler lezyonlar) duyarlılığı %69 iken, transabdominal USG'nin ise safra malignitesini tespitte duyarlılığı %47'dir (116). Kontrast hızlı enjeksiyonu ile birlikte kullanılan çok dedektörlü sarmal tarayıcıların gelişimi, BT'lerin çözünürlüğünü belirgin olarak artırıp, fokal lezyonların kontrast alımı ve klirens oranı sayesinde etiyoloji hakkında ek bilgi sağlamaktadır (117). Kolanjiyokarsinom tespitinde BT' nin duyarlılık oranı %40-63 arasındadır ancak son çalışmalara göre arteriyel fazda hiler maligniteleri saptamada %100'e kadar bir duyarlılık göstermiştir (118,119). Ancak, çok dedektörlü BT güvenilir olarak benign ve malign darlıkları ayırt edemez. Çalışmalar BT görüntüleme kullanılarak safra darlıkların niteliğini tahmin etmede %60-80 özgünlükle, %75-80 duyarlılıkta olduğunu göstermiştir (120). BT taramanin ek bir avantajı lokal yayılma, nodal ve damar tutulumu yanı sıra uzak metastaz hakkında bilgi sağlamasıdır (118). Çok dedektörlü BT rezektabiliteyi belirleyen damar infiltrasyonu belirlememize yardımcı olabilir. Retrospektif çalışmalar BT'nin arteriyel invazyon tespitinde %85 ve %97, portal ven tutulumunda %86 ve %97, sırasıyla duyarlılık ve özgünlükte olduğunu bildirmişlerdir (121). Çok dedektörlü BT ameliyat öncesi bölgesel lenf nodu tutulumu belirlenmesi için % 53 duyarlılık ve % 95 özgüllük sağlar (121). Safra darlığı olan birçok hastada

malignite tanısı sağlamasa da, BT ileri tanısal değerlendirme ve planlamada yardımcı olabilir.

2.6.4. Manyetik rezonans görüntüleme/manyetik rezonans kolanjiopankreatografi:

MRCP ilk defa 1991 yılında Wallner ve ark. tarafından genişlemiş safra yollarının görüntülenmesi için ortaya atılan, T2 ağırlıklı sekansın kullanıldığı invaziv olmayan bir MRG yöntemidir. MRCP' de kullanılan teknik MR ürografi ya da MR miyelografide kullanılan teknikle aynıdır ve tümüne MR hidrografi adı verilir (122). MRCP, biliyoenterik anastomoz ve Billroth 2 gibi cerrahi girişimler sonrasında, laparoskopik kolesistektomi öncesi safra kanallarının koledok taşı ve anatomik varyasyonlar yönünden değerlendirilmesinde, BT kolanjiografinin yeterli bilgi vermemesi ve pankreatobiliyer acillerde (akut pankreatit, akut kolesistit, akut biliyer obstrüksiyon) kullanılabilir (123). BT kolanjiografi, PTK gibi tetkiklerde, olgulara iyonizan radyasyon verilmesi, kontrast madde alerjisi ve buna bağlı yan etkileri nedeniyle gebelerde, hafif ve orta derece böbrek yetmezliğinde kontrastsız MRCP inceleme rahatlıkla kullanılabilir (124). Uzun tetkik süresi, pahalı yöntem oluşu, bazı durumlarda beraberinde kontrastlı veya kontrastsız abdomen MRG incelemeninde yapılmasını gerektirmesi, periampuller bölgenin görüntülenmesinde nispeten düşük duyarlılığı, MRG uyumsuz biliyer stentlerde kontrendike olması, asitli olguda düşük hassasiyeti, açlık gerektirmesi, solunum problemi olan hastalarda zor uygulanması ve klostrofobili olgularda uygulanamaması; bu yöntemin temel dezavantajlarıdır (124,125). Multidedektör BT'ye göre MRCP avantajları ise iyonlaştırıcı radyasyon olmaması, safra darlıkların yerini ve kapsamını belirlemekte kullanılan yüksek kalitedeki kolanjiyografileri sağlamasi ve genellikle ERCP ile endoskopik terapide rehberlik etmesidir. ERCP ile ilişkilendirilen akut pankreatit riski nedeniyle, özellikle düşük hacimdeki merkezlerde MRCP safra darlıkları olan hastaların ilk değerlendirmesinde tercih edilen bir yöntemdir (126). MRCP darlıkların seviyesinin ve morfolojisinin değerlendirilmesinde ERCP' ye benzer bir yüksek duyarlılık ve özgünlük sağlar (127,128). 4711 şüpheli safra tıkanıklığı olan hastaları içeren 67 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, MRCP tıkanıklılık düzeyinin belirlenmesinde %98 duyarlılık ve özgünlük gösterirken, malignite tanısında bu oranlar %88 ve %95 olmakla birlikte, bu oran difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanılarak geliştirilebildiği ifade edilmiştir (129).

MRCP bununla birlikte, benign darlıkları maligniteden ayırt etmede %38-89 arasında duyarlılık ve %70-85 arasında özgünlük (130,131) sunarken, kolanjiyokarsinom ile safra kanalının tutulumunda %88-96 oranında bir tahmin yeteneği vardir (132). MR görüntüleme kullanımının dezavantajları yüksek maliyeti, uzun görüntüleme süresi, hareket artefaktı ve tanı için sitolojik örnekleri elde etmekteki zorluklardır. Şüpheli hiler tıkanıklığı (ekstrahepatik safra kanalının genişlemesi olmadan genişlemiş intrahepatik safra) olan hastalar darlık bulma ve bazen kitle belirleme yanında, aynı zamanda safra yolları haritası için MRG/MRCP'den faydalanabilir. Bu bilgiler safra drenajı icin ERCP sırasında paha biçilmezdir. Ekstrahepatik safra tıkanıklığı olan hastalarda, pankreas protokolü ile BT daha anlamlı bilgi verir ve klinik pratikte tercih edilir.

2.6.5. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi:

Yandan görüşlü bir endoskop aracılığı ile papilla vaterinin kanüle edilerek, safra yolları ve pankreas kanalının kontrast madde verilerek radyolojik olarak görüntülenmesine dayanılan bir işlemidir. İlk defa 1968 yılında endoskop kullanılarak safra ve pankreas kanalı kanüle edilmiş, 1974 yılında ise papillotomi ve koledoktan taş çıkarılması işlemi gerçekleştirilmiştir (133). ERCP endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (tablo 2.6.5).

Tablo 2.6.5 ERCP endikasyonları (134).

Biliyer Sistem Hastalıkları
1) Obstrüktif sarılık
2) Diğer modalitelerde birşey saptanmamasına rağmen klinik olarak biliyer sistem hastalığı düşünülüyorsa
3) Kolesistektomiden önce koledoğun değerlendirilmesi
4) Biliyer anatomide varyasyon şüphesi
Pankreatik Hastalık
1) Pankreatik malignensi (BT ve USG ile kesin tanı koyulamıyorsa)
2) Kronik pankreatit şüphesi
3) Rekürren pankreatit
Ampüller Hastalık
1) Neoplazm
2) Stenoz

ERCP, teknolojik gelişmelere paralel olarak safra yolları ve pankreas hastalıklarında hem tanısal hem de tedavi edici bir araç olarak önemi hızla artmaktadır. Cerrahiye göre daha az invaziv bir yöntem olması, endoskopik sfinkterotomi temelli girişimlerdeki başarısı nedeniyle safra yolu hastalıklarının tedavisinde cerrahinin önüne geçmiş ve ana bir yöntem haline gelmiştir.

ERCP'nin özellikle endoskopik sfinkterotomi yapılanların yaklaşık %7-10'unda komplikasyonlar olur. Kanama, kolanjit, pankreatit, duodenal perforasyon, septik şok gibi hayatı tehdit eden durumlar %2-3 iken, literatürde mortalite oranının ise %0,8-1,2 arasında olduğu ifade edilmiştir (135). Bununla birlikte ERCP'nin geç dönem komplikasyonları arasında özellikle 5 yıldan sonra %5-10 restenoz ve kolesistit riski vardır (136). Şiddetli duodenal inflamasyonda, papiller stenozda, koledokosel varlığında veya jukstapapiller divertikül gibi durumlarda vater papillasının kanülasyonu güçleşmekte ve işlem başarılı gerçekleştirilememektedir (122).

2.6.6. Endoskopik Ultrasonografi:

Endoskopik ultrasonografi (EUS) safra tıkanıklığı olan hastaların tanısının konmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Distal safra yolu hastalıklarında sağladığı yüksek hassasiyet ve malign etiyolojideki yüksek doğruluk yüzdesi sebebiyle tercih edilen bir görüntüleme yöntemi olmuştur. EUS ayrıca ameliyat gerektirmeyen malignite infiltrasyonu ile periportal lenf nodu genişlemesi gibi safra yolundaki darlığının alternatif etiyolojisinin güvenilir olarak belirlenmesinde de rol oynar. Hiler darlıklarda teşhis için EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon kullanımı (EUS FNA) ilk kez 2000 yılında safra yolu darlığı ve negatif fırça sitolojisi olan 10 hastada uygulanan bir çalışmada önerilmiştir (137). Yapılan çoklu çalışmalar da %40-90 arasında bir duyarlılık gösterirken, bunların çoğundaki duyarlılık oranı %70'den fazladır (138). Ancak bu çalışmaların çoğu ERCP ile sonuçsuz safra sitoloji hastalarını içermektedir (139). Daha önce yerleştirilen stentlerin varlığı bazı akustik gölgelere sebep olabilir ve / veya FNA iğnesinin ilgi alanına karışabilir olsa da, çalışmalar tanısal anlamda bir azalma olmadığını göstermiştir (137). Ancak EUS muayenesinin birkaç hafta öncesindeki safra stent varlığı reaktif hücresel atipiyle iltihap sebebiyeti olabilir. Bu durum sitoloji tanısını yok eder ve hastada EUS-FNA'nın özgüllüğünü ve duyarlılığını düşürebilir. Özellikle proksimal ve orta koledok darlıkları olan hastalarda malign

hücrelerin FNA yolu ile “seeding” i üzerinde önemli bir endişe olmuştur. HCC ve perkütan safra dekompresyon perkütan biyopsi sonrası “seeding” tanımlayan olgu raporları bulunmaktadır (140,141). Heimbach ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların % 83’ünün (her altısından beşinde) kolanjiyokarsinom pozitif transperitoneal biyopsi sonrası periton karsinomatöz geliştirdiklerini göstermiştir (142). Bu çalışmanın sadece transperitoneal biyopsi yapılan 16 hastayı içerdiğini ve bunlardan 13’ünün perkutan biyopsi olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bu kaygılar bazı transplant merkezlerinde EUS-FNA’nın kolanjiyokarsinom sonucu karaciğer nakli için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmesine yol açmıştır (143,144).

2.6.7. Perkutan Transhepatik Kolanjiyografi :

Perkutan Transhepatik Kolanjiyografi (PTK), tıkanma sarılıklarında tıkanmanın yeri ve nedenini saptamak amacıyla yaygınca kullanılan, başarılı ve göreceli olarak daha güvenli bir metoddur. Flouroskopik kontrol altında sağ midaksiller hattan ince (ortalama 22-gauge) ve bükülebilen Chiba iğnesi ile karaciğere girilerek kanulasyonu şeklinde uygulanır. Safra yolları genişlemişse, iğnenin safra yollarına girme şansı yüksektir. Bu nedenle intrahepatik safra yolları geniş olan olgularda tercih edilir. Flouroskopik kontrol altında kontrast maddenin yavaşça enjeksiyonunu takiben değişik pozisyonlarda grafiler alınır. Genellikle USG kılavuzluğu kullanılır. Uygulama öncesinde koagülasyon testleri, orta derecede analjezi ve iyi bir hidrasyon sağlanarak, geniş spektrumlu antibiyotik proflaksisi uygulanmalıdır (145). İnvaziv bir yöntem olmakla birlikte, obstrüksiyonu olan olgularda drenaj yapılarak, klinik rahatlama ve karaciğer fonksiyonlarında düzelme sağlanabilmektedir. Tanısal amaçlı olarak diğer radyolojik görüntüleme metodları ile tanı konulamayan olgularda da seçilebilecek bir yöntemdir**.** PTK, ERCP'den farklı olarak pankreatobiliyer bileşkeyi sınırlı, intrahepatik biliyer sistemi ayrıntılı görüntüleyebilmekte ve kistin klasifikasyonunu belirleyerek cerrahiye yardımcı olmaktadır. Ancak bu yöntemle intrahepatik kanalların opasifikasyonu yetersizdir. PTK sonrası, sepsis, safra kaçağı ve biliyer peritonit, intraperitoneal hemoraji gibi yaklaşık %3.5 oranında komplikasyonlar izlenebilir (145). PTK’da iğnenin girdiği kanallar dışındaki kanalların gösterilebilmesi için basınçlı kontrast madde kullanımı gerekir. Bu durum septik komplikasyonları artırdığı gibi genişlemenin aşırı olduğunu düşündürtebilir ve görüntü kalitesini bozan kaçaklar gelişebilir (146).

2.7. Tümör Markırı Ca 19-9:

Karbonhidrat antijen 19–9 (Ca 19–9), bir tümör bağımlı antijen olup Koprowski ve ark. tarafından 1979 yılında kolorektal kanser belirteci olarak bulunmuştur (147). Günümüzde pankreas adenokarsinomlarında en önemli tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Ca19–9 pankreas kanseri tanısında duyarlılığı %70–86 ve özgüllüğü %87'dir (147). Ancak Ca19–9 düzeyi pankreas kanserinin yanında, kolon kanseri ve hepatosellüler karsinomlarda da yüksek bulunmaktadır ve hepatit, siroz, tıkanma sarılığı, akut ve kronik pankreatit gibi benign sindirim sistemi hastalıklarında da yükselebilmektedir. Kullanılan laboratuvar sınır değerinin üzerinde çıkması benign hastalığı olanlarda gereksiz endişeye sebep olması ve tersine, Lewis a-/b- kan grubu olan %5–10 hastada malignite varlığında bile Ca19-9'un eksprese olmaması sebebiyle Ca19–9'un literatürde tek tanısal marker olarak kullanımı önerilmemektedir (147). Ca19–9 pankreas kanserinin kemoterapiye ve radyoterapiye olan yanıtının ve uygun kemoterapi protokollerinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır (148).

Ca19-9'un pankreas kanserinde kullanımı ASCO (Amerikan Klinik Onkoloji Birliği)'nun gastrointestinal kanserlerde tümör belirteçlerinin kullanımı için 2006 yılı yenilenmiş önerilerine göre, duyarlılığı ve özgüllüğü kesin tanı için uygun olmadığından tarama testi olarak kullanımı önerilmemektedir (149). Ca19-9'un tek başına operabiliteyi belirlemede veya operabilite sonuçlarını değerlendirmede kullanımı da önerilmemektedir (149). Ca19–9 değerleri klinik bulgulara göre yapılan görüntüleme yöntemleri ve/ veya biyopsi ile doğrulamaksızın tek başına hastalık rekürrensinin kesin kanıtı olamaz. Eğer Ca19–9 değerlerinde yükselme var ise bu progresif hastalık bulgusu olabilir ve doğrulamak için diğer yöntemler de kullanılmalıdır (149).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Yöntem

Bu araştırma retrospektif olarak tasarlanmış klinik bir çalışmadır. Etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Karar No: 81266704).

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Gastroenteroloji Kliniği'ne Mayıs 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında kolestaz nedeni ile yatışı yapılan 65 yaş ve üstü hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya 91'i (%49.2) kadın 94'ü (%50.2) erkek olmak üzere toplam 185 hasta katıldı. Aynı zamanda hastalar; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, yaşlılığı demografik anlamda sınıflandırmasına göre 65-74 yaş arası erken yaşlılık, 75-84 yaş arası yaşlılık, 85 yaş üzeri ise ileri yaşlılık olmak üzere 3 gruba ayrıldılar (150). Hastaların kolestaz tanısına eşlik eden kronik hastalıkları diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), epilepsi, konjestif kalp yetmezliği (KKY), hepatit b virüsü (HBV), siroz, hepatit c virüsü (HCV), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), serebrovasküler olay (SVO), malignite şeklinde ek hastalıklar olarak belirtildi.

Hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuruş şikayetleri, özgeçmiş özellikleri, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, sedim, CRP gibi laboratuvar parametreleri, USG, MR, BT, ERCP gibi görüntüleme yöntemlerinin sonuçları, hastaların kolestaz etiyolojileri belirlenip hazırlanmış olan standart kayıt formlarına kaydedilmiştir. Bu veriler ışığında total bilirubin seviyesi 2 mg/dl ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Total bilirubini 2 mg/dl'nin altında olanlar veya 65 yaş altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Etiyolojisi belirsiz olan 7 hasta çıkarıldıktan sonra kalan 178 hasta kolestaz etiyolojisinin özelliklerine göre benign ve malign; yine kolestaz tipine göre hastalar intrehapatik ve ekstrahepatik olmak üzere ikişerli gruplarda değerlendirildi. Benign hastalık grupları; koledokolitiazis, pankreatit, siroz, sepsis, otoimmün hepatit, HBV enfeksiyonu, parazitlere bağlı kolestaz ve ilaca bağlı kolestaz iken, malign hastalık grupları; kolanjioselüler karsinom, pankreas kanseri, periampüller tümör, HCC, başka bir tümörün karaciğere metastazı olarak belirlendi. İntrahepatik kolestaz olarak; hepatoselüler disfonksiyon ve intrahepatik safra yollarının obstrüksiyonlarına sekonder

olarak gelişen sepsis, ilaca bağlı kolestaz, siroz, HCC, karaciğer metastazları, HBV enfeksiyonu ve otoimmün hepatit alındı. Ekstrahepatik kolestaz olarak ise ana safra yollarında safra akımına engel olan koledokolitiazis, pankreas kanseri, kolanjioselüler karsinom, periampuller tümör, pankreatit ve parazitlere bağlı gelişen kolestatik durumlar gibi malign veya benign patolojiler alındı. Kolestaz etiyolojisne göre hastalar değerlendirilirken; USG ve laboratuvar parametreleri kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu olan ve kolestazı açıklayacak başka etiyolojik sebebi bulunmayan hastalar karaciğer sirozu olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuvarıyla enfeksiyondan başka kolestazı açıklayacak bulgusu olmayan hastalarda kolestaz sebebi sepsis olarak değerlendirildi. Karın ağrısı, amilaz-lipaz değerlerinde üç kattan fazla yükseklik veya görüntüleme yöntemlerinden birinde pankreatitle uyumlu görüntü saptanması şartlarından ikisini sağlayan ve buna ek bir kolestaz yapacak sebep bulunmayan hastalar pankreatit olarak değerlendirildi. Hepatit B viral markırları pozitif olan ve kolestazı açıklayacak başka bir patolojisi olmayan hastalar HBV enfeksiyonuna sekonder kolestaz olarak değerlendirildi. Anamnezinde kolestaz yapabilecek bir ilaç kullandığı öğrenilen, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar tetkikleriyle kolestazın etiyolojisini açıklayacak başka bir patoloji olmayan hastalar ilaca bağlı kolestaz olarak değerlendirildi. Kolestaz ile yatırılan ve bakılan tetkiklerinde düz kas antikoru (SMA) veya karaciğer veya böbrek mikrozomlarına karşı oluşan antikor (anti-LKM) pozitifliği saptanan hastalar otoimmün hepatit olarak değerlendirildi. Kolestazı açıklayacak görüntüleme yöntemlerinde etiyolojisi saptanamayan ancak ERCP'de parazite rastalanan durumlar parazitlere bağlı kolestaz olarak değerlendirildi. USG, MRCP veya ERCP gibi görüntüleme yöntemlerinde koledokta taş saptanan hastalar koledokolitiazis olarak değerlendirildi. Yine dinamik bir görüntüleme yöntemi ile malignite tanısı konan hastalar etiyolojik nedenlere göre pankreas kanseri, kolanjiokarsinom, periampuller tümör, herpatoselüler karsinom ve metastaz olarak sınıflandırıldı. Hastalar aynı zamanda USG'nin tanı koyup koyamamasına göre de değerlendirildi. İleri incelemeler (MR, MRCP, BT, ERCP) ile USG sonuçları karşılaştırılan hastalar USG ile tanı koyulan/koyulamayan şeklinde sınıflandırıldı.

Hastaların akıbetleri; kliniğimizden sağlıklı olarak taburcu edilen, etiyolojiye yönelik EUS yapılan bir merkeze yönlendirilerek taburcu edilen, hayatını kaybeden, tıbbi onkoloji kliniğine devredilen ve genel cerrahi kliniğine devredilen hastalar olarak belirlenip kaydedilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik testinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, sağlandığı durumlarda ise Student t testi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grubun parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya 91'i kadın (%49.2), 94'ü erkek (%50.8) olmak üzere 185 hasta dahil edildi (Tablo 4.1.a). Erkeklerin kadınlara oranı 1:1.03 idi. Hastaların yaş ortalaması 76.5±7.5 yıl, kadın hastaların yaş ortlaması 78.2±7.74 yıl, erkek hastaların ise yaş ortalaması 74.8±6.98 yıl olarak saptandı. Kadınların yaş ortalaması erkeklere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü (p=0.002). Hastalar DSÖ yaş sınıflamasına göre sınıflandırıldığında erken yaşlı (65-74 yaş) olan hasta sayısı 76 (%41.1) , yaşlı (75-84 yaş) hasta sayısı 74 (%40) ve ileri yaşlı (85 yaş ve üzeri) hasta sayısı 35 (18.9) idi (Tablo 4.1.a). Hastaların 129'unun (%69.7) kolestaz tanısına eşlik eden ek hastalığı bulunurken 56'sının (%30.3) ek bir hastalığı bulunmamaktaydı (Tablo 4.1.a).

Tablo 4.1.a. Kolestaz tanısıyla yatırılan 65 yaş üstü hastaların karakteristik özellikleri

		n=185	**%**
Cinsiyet	Kadın	91	49,2
	Erkek	94	50,8
Yaş grubu	65-74	76	41,1
	75-84	74	40
	>85	35	18,9
Ek Hastalık	Yok	56	30,3
	Var	129	69,7

185 hastadan 178'inin kolestaz etiyolojisi saptanırken 7'sinin kolestaz nedeni saptanamamış ve bu hastaların 3 tanesinin takiplerinde tamamen iyileştiği, 4 tanesinin ise hastanemizde bulunmaması üzerine EUS için başka bir merkeze yönlendirildiği saptandı. EUS için yönlendirilen hastaların çalışma esnasında tekrar hastanemize başvurmadığı görüldü. Bu 7 kişilik grup kolestaz etiyoloji kısmında etiyolojisi belirsiz olarak belirtildi.

Hastalar benign, malign ve etiyolojisi belirsiz olarak 3 gruba ayrıldığında 109 (%58.9) hastanın benign, 69 (%37.3) hastanın malign, 7 (%3.8) hastanın ise etiyolojisinin belirsiz grupta olduğu görüldü. Hem malign hem de benign hastaların yaş ortalamaları 76 saptandı ve iki grubun yaş ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.995) (tablo4.1.b).

Tablo 4.1.b. Benign malign ve etiyolojisi belirsiz grupların dağılımı

			Yaş	
	n:185	**%**	**Medyan(min-max)**	**p**
Benign	109	58,9	76(65-94)	
Malign	69	37,3	76(65-91)	0,995
Etiyoloji belirsiz	7	3,8	74(67-95)	

*p<0.05

Hastalar benign ve malign olarak 2 gruba ayrıldığında ise 109 benign hastanın 56'sı (%51.4) kadın iken 53'ü (%48.6) erkekti. Yine 69 malign hastanın ise 31'i (%44.9) kadın, 38'i (%55.1) erkekti. Cinsiyetin malign veya benign özelliklerle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,402) (Tablo 4.1.c). Benign hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 65-74 yaş arası 43 (%39.4) hasta, 75-84 yaş arası 46 (%42.2) hasta, 85 yaşından büyük ise 20 (%18.3) hasta saptandı. Malign hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 65-74 yaş arası 29 (%42) hasta, 75-84 yaş arası 27 (%39.1) hasta, 85 yaşından büyük ise 13 (%18.8) hasta saptandı. Benign ve malign hastaların yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.917) (Tablo 4.1.c). Benign hastaların 81'ine (%74.3) ek bir kronik hastalık eşlik ederken, malign hastların 45'ine (%65.2) ek bir kronik hastalık eşlik ettiği görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p= 0.194) (Tablo 4.1.c).

Tablo 4.1.c. Benign ve malign hasta gruplarının karakteristik özellikleri (n= 178)

		Benign n=109(%)	**Malign n=69(%)**	**p**
Cinsiyet	Kadın	56(64,4)	31(35,6)	0,402
	Erkek	53(58,2)	38(41,8)	
Yaş	65-74	43(59,7)	29(40,3)	0,917
	75-84	46(63)	27(37)	
	>85	20(60,6)	13(39,4)	
Ek hastalık	Yok	28(53,8)	24(46,2)	0,194
	Var	81(64,3)	45(35,7)	

Kolestaz etiyolojilerinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 65-74 yaş aralığında en sık benign kolestaz sebebi koledokolitiazis (%27.6) iken, en sık malign kolestaz sebebi pankreas kanseri (%18.4) saptandı (Tablo 4.1.d). 75-84 yaş arasında en sık benign kolestaz sebebi koledokolitiazis (%31.9) iken, en sık malign kolestaz sebebi kolanjioselüler kanser (%16.2) saptandı (Tablo 4.1.d). 85 yaş ve üzerinde ise en sık benign kolestaz sebebi koledokolitiazis (%31.4) iken, en sık malign kolestaz sebebi kolanjioselüler kanser (%17.1) olarak saptandı (Tablo 4.1.d). Kolestaz saptanan 85 yaşından büyük 35 hastanın 20'sini (%57) benign hastalıklar oluştururken, 13'ünü (%43) malign hastalıklar oluşturuyordu. Kolestaz sebebi pankreas kanseri olan 23 hastanın yalnızca 3'ünün (%13) yaşının 85'ten büyük olduğu görüldü (Tablo 4.1.d). Kolestaz sebebi koledokolitiazis olan 56 hastanın sadece 11'inin (%20.4) yaşının 85 yaş ve üzerinde olduğu görüldü (Tablo 4.1.d).

Tablo 4.1.d. Malign ve benign etiyolojilerin yaş gruplarına göre dağılımı

N:185	Yaş		
	65-74 N=76 (%41)	75-84 N=74 (%40)	>85 N=35 (%19)
Malign, n:69 (37.3)	**29 (38.2)**	**27 (36.4)**	**13 (37.1)**
Kolanjioselüler ca	7(9,2)	12(16,2)	6(17,1)
Periampuller tm	4(5,3)	4(5,4)	0(0)
HCC	4(5,3)	3(4,1)	3(8,6)
Pankreas ca	14(18,4)	6(8,1)	3(8,6)
Metastaz	0(0)	2(2,7)	1(2,9)
Benign, n:109 (58.9)	**43 (56.5)**	**46 (62.2)**	**20 (57.2)**
Koledokolitiazis	21(27,6)	24(31,9)	11(31,4)
Pankreatit	8(10,5)	4(5,4)	6(17,1)
Sepsis	3(3,9)	5(6,8)	2(5,8)
Siroz	7(9,2)	6(8,1)	1(2,9)
HBV	2(2,6)	1(1,4)	0(0)
İlaca bağlı	1(1,3)	3(4,1)	0(0)
OİH	1(1,3)	1(1,4)	0(0)
Parazit	0(0)	2(2,7)	0(0)
Etiyoloji Belirsiz, n:7 (3.8)	**4 (5,3)**	**1 (1,4)**	**2 (5,7)**

*HCC: Hepatoselüler karsinom, OİH: Otoimmun hepatit, HBV: Hepatit B virüsü

4.2. Kolestaz tanısına eşlik eden kronik hastalıklar

Hastaların kolestaz tanısına eşlik eden kronik hastalıkları incelendiğinde 33'ünde (%17.8) HT, 20'sinde (%10.8) DM+HT, 14'ünde (%7.6) KAH+HT, 11'inde (%5.9) siroz, 9'unda (%4.9) KAH, 9'unda (%4.9) malignite, 6'sında (%3.2) DM, 5'inde (%2.7) KKY, 5'inde (%2.7) SVO, 4'ünde(%2.2) DM+KAH, 4'ünde(%2.2) HCV, 3'ünde(%1.6) HBV, 3'ünde (%1.6) HBV+siroz, 2'sinde (%1.1) KOAH ve 1'inde (%0.5) epilepsi gibi kronik hastalıklar eşlik ediyordu. 56 (%30.3) hastanın ise eşlik eden kronik bir hastalığı yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Kolestaz tanısına eşlik eden kronik hastalıkların dağılımı

Kronik Hastalık Bilgisi	n	%
Kronik hastalık yok	**56**	**30,3**
HT	**33**	**17,8**
DM+HT	**20**	**10,8**
KAH+HT	14	7,6
Siroz	11	5,9
KAH	9	4,9
Malignite	9	4,9
DM	6	3,2
SVO	5	2,7
KKY	5	2,7
DM+KAH	4	2,2
HCV	4	2,2
HBV	3	1,6
Siroz+HBV	3	1,6
KOAH	2	1,1
Epilepsi	1	0,5

*KAH: Koroner Arter Hastalığı, DM:Diyabetes Mellitus, SVO:Serebro Vasküler Olay HBV:Hepatit B virüsü, KKY:Konjestif Kalp Yetmezliği, HCV:Hepatit C virüsü, KOAH:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, HT: Hipertansiyon

4.3. Hastaların hastaneye başvuruş şikayetlerine göre değerlendirilmesi

Hastaların hastaneye başvuruş şikayetleri incelendiğinde 131'inin (%70.8) karın ağrısı, 118'inin (%63.8) sarılık, 34'ünün (%18.4) kaşıntı, 33'ünün (%17.8) kilo kaybı, 32'sinin (%17.3) bulantı-kusma şikayetleri olduğu saptandı (Tablo 4.3.a).

Tablo 4.3.a. Hastaların hastaneye başvuruş şikayetlerine göre sınıflandırılması

Şikayet	n	%
Karın ağrısı	**131**	**70,8**
Sarılık	**118**	**63,8**
Kaşıntı	34	18,4
Kilo kaybı	33	17,8
Bulantı kusma	32	17,3

Sadece sarılık şikayetiyle başvuran hastaların sayısı 17 idi. Bunların 4'ü (%23.5) kolanjioselüler karsinom, 4'ü (%23.5) koledokolitiazis, 3'ü (%17.6) pankreas kanseri, 2'si (%11.8) periampüller tümör, 1'i (%5.9) hepatoselüler karsinom, 1'i (%5.9) HBV, 1'i (%5.9) ilaca bağlı kolestazdı. Sadece sarılıkla başvuran 1 (%5.9) hastanın ise kolestaz etiyolojisi saptanamadı. Sadece sarılık şikayetiyle başvuran hastalar benign ve malign şeklinde gruplandığında ise hastaların 10'unun (%58.8) malign, 6'sının (%35.3) benign olduğu saptandı (Tablo 4.3.b).

Tablo 4.3.b. Sadece sarılık şikayetiyle başvuran hastaların dağılımı (n=17).

		Sadece Sarılık	
		n=17	**%**
Malign (n=10,%58.8)	**Kolanjioselüler ca**	**4**	**23,5**
	Pankreas ca	3	17,6
	Periampuller tm	2	11,8
	HCC	1	5,9
Benign (n=6,%41.2)	**Koledokolitiazis**	**4**	**23,5**
	HBV	1	5,9
	İlaca bağlı	1	5,9
Etiyoloji Belirsiz		1	5,9

*HCC: Hepatoselüler karsinom, HBV: Hepatit B virüsü

Kilo kaybı ile başvuran 33 hasta incelendiğinde; 13'ünün (%39.4) pankreas kanseri, 10'unun (%30.3) kolanjioselüler karsinom, 2'sinin (%6.1) karaciğer metastazı, 2'sinin (%6.1) koledokolitiazis, 1'inin (%3) pariampüller tümör olduğu saptandı. Kilo kaybı ile başvuran 1 (%3) hastanın ise kolestaz etiyolojisi saptanamadı (Tablo 4.3.c). Kilo kaybı ile başvuran 33 hasta benign, malign ve etiyolojisi belirsiz olarak 3 gruba ayrıldığında ise hastaların 30'u (%91) malign, 2'si (%6) benign, 1'inin (%3) ise etiyolojisi belirsizdi (Tablo 4.3.c).

Tablo 4.3.c. Kilo kaybı şikayetiyle başvuran hastaların dağılımı (n=33)

		Kilo kaybı	
		n=33	**%**
Malign (n=30,%91)	**Pankreas ca**	**13**	**39,4**
	Kolanjioselüler ca	**10**	**30,3**
	HCC	4	12,1
	Metastaz	2	6,1
	Periampuller tm	1	3
Benign (n=2,%6)	Koledokolitiazis	2	6,1
Etiyoloji Belirsiz (n=1,%3)		1	3

*HCC: Hepatoselüler karsinom

Hastalar benign ve malign olarak 2 gruba ayrıldıktan sonra şikayetlerine göre sınıflandırıldığında; karın ağrısı ile başvuran hastaların %66.4'sı (n:83) benign, %33.6'sı (n:42) ise maligndi. Karın ağrısı ile başvuran hastaların benign bir hastalık olma ihtimali malignlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.030). Sarılık şikayetiyle başvuran hastaların %45.6'sı (n:52) benign, %54.4'ü (n:62) maligndi. Sarılık ile başvuran hastaların malign olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p< 0.001). Kilo kaybı ile başvuran hastaların %6.2'si benign iken %93.8'i maligndi. Kilo kaybı ile başvuran hastaların malign olma ihtimali istatitstiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p< 0.001) (tablo 4.3.d).

Tablo 4.3.d. Malign ve benign hastaların şikayetlerine göre sınıflandırılması.

		Benign	**Malign**	**p**
Karın ağrısı	**Var**	83(76.1)	42(60.8)	**0,030**
	Yok	26(23.9)	27(39.2)	
Sarılık	**Var**	52(47.7)	62(89.8)	**<0,001**
	Yok	57(52.3)	7(10.2)	
Kaşıntı	**Var**	16(14.6)	18(26.1)	0,059
	Yok	93(85.4)	51(73.9)	
Kilo kaybı	Var	2(1.9)	30(43.4)	**<0,001**
	Yok	107(98.1)	39(56.6)	
Bulantı kusma	Var	22(20.1)	9(13.1)	0,221
	Yok	87(79.9)	60(86.9)	

*p<0.05

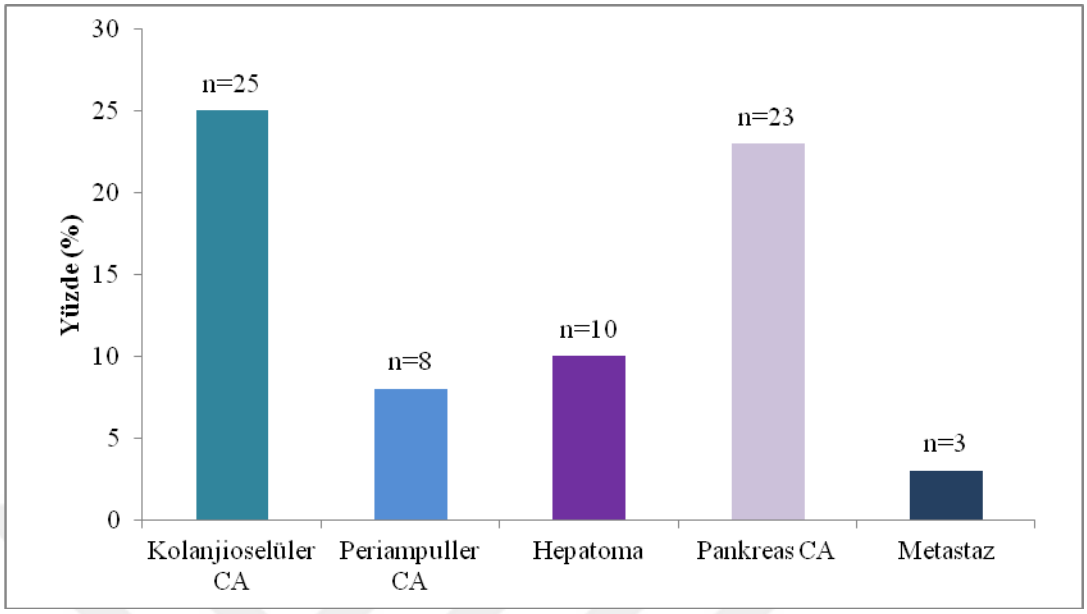
4.4. Hastaların etiyolojik sebeplere göre dağılımı

Araştırmamızda kolestaza sebep olan tanılar incelendiğinde; 56'sının (%30.3) koledokolitiazis, 25'inin (%13.5) kolanjioselüler karsinom, 23'ünün (%12.4) pankreas kanseri 18'inin (%9.7) pankreatit, 14'ünün (%7.6) siroz, 10'unun (%5.4) hepatoselüler karsinom, 8'inin (%4.3) periampüller tümör, 10'unun (%5.4) sepsis, 4'ünün (%2.2) ilaca bağlı kolestaz, 3'ünün (%1.6) başka bir tümörün karaciğer metastazı, 3'ünün (%1.6) hbv enfeksiyonu, 2'sinin (%1.1) parazite bağlı kolestaz, 2'sinin (%1.1) otoimmün hepatit olduğu saptandı. 7 (%3.8) hastada ise kolestaza neden olan etiyoloji saptanamadı (tablo 4.4.a). Kolestaz sebebini pankreatite bağladığımız hastaların kadın olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.039) (tablo 4.4.a). Kolestaza neden olan malign nedenlerin dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.a. Etiyolojik sebepler ve hastaların dağılımı (n=185).

	Tüm		**Cinsiyet**		
Etiyoloji	**Hastalar n=185(%)**	**Yaş Ort±SS**	**Kadın n(%)**	**Erkek n(%)**	**p**
Koledokolitiazis	**56(30,3)**	76,85±7,39	26(28,6)	30(31,9)	0.406
Kolanjioselüler ca	**25(13,5)**	79,2±7,71	14(15,4)	11(11,7)	0.465
Pankreas ca	**23(12,4)**	74,13±6,98	10(11)	13(13,8)	0.555
Pankreatit	18(9,7)	76,94±9,23	13(14,3)	5(5,3)	**0.039**
Siroz	14(7,6)	75,57±6,9	8(8,8)	6(6,4)	0.535
HCC	10(5,4)	77±7,97	4(4,4)	6(6,4)	0.548
Sepsis	10(5,4)	74,63±6,7	4(4,4)	6(6,4)	0.496
Periampuller tm	8(4,3)	73,13±6,01	2(2,2)	6(6,4)	0.161
İlaca bağlı	4(2,2)	76,25±6,8	2(2,2)	2(2,1)	0.976
HBV	3(1,6)	69,67±6,43	1(1,1)	2(2,1)	0.582
Metastaz	3(1,6)	80,67±5,51	1(1,1)	2(2,1)	0.582
OİH	2(1,1)	72,5±9,19	1(1,1)	1(1,1)	0.984
Parazit	2(1,1)	72,5±9,19	1(1,1)	1(1,1)	0.298
Etiyoloji belirsiz	7(3,8)	77,14±9,82	4(4,4)	3(3,2)	0.667
TOPLAM	**185 (100)**		**91 (49.2)**	**94 (50.8)**	

*HBV: Hepatit B virüsü, OİH: Otoimmün hepatit, HCC: Hepatoselüler karsinom *p<0.05



Grafik 1: Malign nedenlerin dağılımı

Etiyolojik nedenlerin kolestaz tiplerine göre intrahepatik ve ekstrahepatik olarak 2 gruba ayrılıp, benign ve malign olarak gruplandırıldığındaki dağılımı tablo 4.4.b'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4.4.b. Etiyolojik nedenlerin kolestaz tipine göre dağılımı (n=178).

KOLESTAZ TİPİ			**n:178**	**%**
A)İntrahepatik (n:46)	**I-Benign (n:33)**	Siroz	14	7,9
		İlaca bağlı	4	2,2
		Sepsis	10	5,6
		OİH	2	1,1
		HBV	3	1,7
	II-Malign (n:13)	HCC	10	5,6
		Metastaz	3	1,7
B)Ekstrahepatik (n:132)	**I-Benign (n:76)**	Koledokolitiasiz	56	31,4
		Pankreatit	18	10,1
		Parazit	2	1,1
	II-Malign (n:56)	Pankreas ca	23	12,9
		Kolanjiyoselüler ca	25	14
		Periampuller Tm	8	4,5

*HBV:Hepatit b virüsü, OİH:Otoimmün hepatit, HCC:Hepatoselüler karsinom

4.5. Laboratuvar tetkikleri

Hastaların kolestaz etiyolojilerine göre ayrıldıktan sonra yatışının 1. günündeki tespit edilen laboratuvar değerlerine bakıldığında; en yüksek total bilirubin ortalamaları sırasıyla kolanjioselüler karsinom (17,44±7,3 mg/dl), pankreas kanseri (13,48±7,09 mg/dl), ilaca bağlı kolestaz (11,55±8,61 mg/dl) ve periampuller tümörde (10,46±6,67 mg/dl) saptanmıştır. En yüksek AST (815,33±1019 U/L) ve ALT (539,33±691,08 U/L) değerleri HBV enfeksiyonunda saptandı. ALP özellikle malign hastalıklarda benign hastalıklara göre daha yüksek saptandı. En yüksek ALP değerleri kolanjioselüler karsinom (719,2±348,4 U/L), başka bir tümörün karaciğere metastazı (531±522,89 U/L), pankreas kanseri (520,26±347,29 U/L) ve periampuller tümörde (491,38±216,34 U/L) gözlendi. En yüksek GGT değerleri periampüller tümör (597,38±405,63 U/L), kolanjioselüler kanser (587,64±388,51 U/L), başka bir tümörün karaciğere metastazı (548±514,11 U/L) ve pankreas kanseri (509,13±415,06 U/L) gibi malign sebeplerde görülebildiği gibi koledokolitiaziste de GGT değerleri ortalamaları (530,3±448,85 U/L) yüksek saptandı. LDH yüksekliği en çok başka bir tümörün karaciğere metastazında (1742±2594,99 U/L) ve parazitlere bağlı kolestazda (459,75±176,24 U/L) gözlendi. En yüksek WBC değerleri koledokolitiazis (11446,3±5338,35 /mm^3) ve pankreatit (10850±4932,16 /mm^3) olgularında görüldü. Sedimantasyon değerinde en yüksek ortalamalar otoimmün hepatit (65,5±53,03 mm/saat) olgularında saptandı. CRP ortalaması en yüksek olan kolestaz sebeplerinin ise pankreatit (137,61±86,64 mg/L), metastaz (102±94,54 mg/L) ve koledokolitiazis (95,22±70,73 mg/L) oldukları görüldü. Hastaların kolestaz etiyolojilerine göre sınıflandırıldıktan sonra hastaneye yatışının ilk günü bakılan laboratuvar değerlerinin ayrıntılı hali tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Etiyolojik sebeplerin laboratuvar özellikleri

Tanı	T.bilirubin mg/dl Ort±SS	D.bilirubin mg/dl Ort±SS	AST U/L Ort±SS	ALT U/L Ort±SS	ALP U/L Ort±SS	GGT U/L Ort±SS	LDH U/L Ort±SS	WBC /mm^3 Ort±SS	Sedim mm/saat Ort±SS	CRP mg/L Ort±SS
Koledokolitiazis	6,22±4,32	3,42±2,54	147,04±93,1	161,91±137,31	309,91±227,51	**530,3±448,85**	338,24±218,34	**11446,3±5338,35**	47,46±26,52	**95,22±70,73**
Kolanjioselüler ca	**17,44±7,3**	**9,86±3,67**	163,24±103,58	129,92±94,39	**719,2±348,4**	**587,64±388,51**	270,12±64,19	9116±4611,91	45,68±29,21	50,68±45,77
Periampuller tm	**10,46±6,67**	**5,52±3,26**	81,13±41,62	119,5±126,59	**491,38±216,34**	**597,38±405,63**	270±72,35	9462,5±2043,76	40,38±28,5	52,75±81,35
HCC	7,28±5,69	3,91±3,41	169,9±98,15	60,7±26,36	327,8±363,64	191,3±203,34	357,9±248,68	9460±4816,45	28±21,63	34,9±39,6
Pankreas ca	**13,48±7,09**	**7,47±3,44**	167,83±135,38	170,78±168,88	**520,26±347,29**	**509,13±415,06**	282,48±84,07	8156,52±2821	47,39±23,76	55,35±54,47
Metastaz	5,57±4,78	3,13±3,3	183,33±204,02	82±89,62	**531±522,89**	**548±514,11**	**1742±2594,99**	8400±5109,79	47,67±36,47	**102±94,54**
Pankreatit	4,08±1,91	2,28±1,37	198,78±261,5	188,06±185,59	226,78±153,47	302,44±212,32	358,22±230,31	**10850±4932,16**	49,39±26,6	**137,61±86,64**
Sepsis	7,05±6,45	3,49±3,94	141,5±114,27	121,5±112,63	325,88±236	254,38±264,93	308±133,87	9275±4830,48	31,12±26,2	71,25±65,17
Siroz	4,11±3,88	1,74±2,17	69,86±87,53	29,57±21,03	172±246,57	226,64±572,36	297,86±132,75	7342,86±4009,17	28,21±24,61	52,21±65,99
HBV	9,97±5,52	5,67±3,78	**815,33±1019**	**539,33±691,08**	325,67±197,67	350,67±383,23	423,33±155,36	7100±3421,99	37±22,11	15±2
İlaca bağlı	**11,55±8,61**	**6,53±4,92**	295,25±359,53	299±296,74	306±93,13	330,5±163,98	286,75±57,06	5825±639,66	45±21,73	7,25±5,12
OİH	3,35±0,21	1,05±0,78	195,5±229,81	115±134,35	136,5±103,94	109,5±108,19	278±19,8	4850±1909,19	**65,5±53,03**	6,5±6,36
Parazit	3,65±1,76	1,38±1,27	316,25±269,6	301,75±435,85	171,25±136,99	141,75±153,68	459,75±176,24	23475±33246,69	45±34,58	26±24,4
Etiyoloji belirsiz	4,47±2,25	2,13±1,6	271,43±339,18	386,86±508,02	181,14±57,03	319,86±189,14	303,43±185,56	9828,57±2969,69	27,43±23,25	70±62,48

4.6. Benign ve malign grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Hastalar benign ve malign olarak sınıflandırıldığında benign grubun ortalama labaratuvar değerlerinde total bilirubin 4 mg/dl, direkt bilirubin 2.2 mg/dl, AST 116 U/L, ALT 110 U/L, ALP 227 U/L, GGT 316 U/L, LDH 297 U/L, WBC 8600 /mm^3, sedim 36 mm/saat, CRP 60 mg/L saptandı. Malign gruba bakıldığında ise total bilirubin 12 mg/dl, direkt bilirubin 7.4 mg/dl, AST 128 U/L, ALT 89 U/L, ALP 461 U/L, GGT 430 U/L, LDH 271 U/L, WBC 8600 /mm^3, sedim 35 mm/saat, CRP 30 mg/L saptandı (Tablo 4.6.a). Benign ve malign grup karşılaştırıldığında malign grubun total bilirubin, direkt bilirubin ve ALP değerleri benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.001). Her iki grubun GGT değerleri karşılaştırıldığında malign grubun GGT ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.015). LDH ve CRP değerleri ortalaması ise benign grupta malign gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptandı (Tablo 4.6.a).

Tablo 4.6.a. Benign ve malign grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması (n= 178)

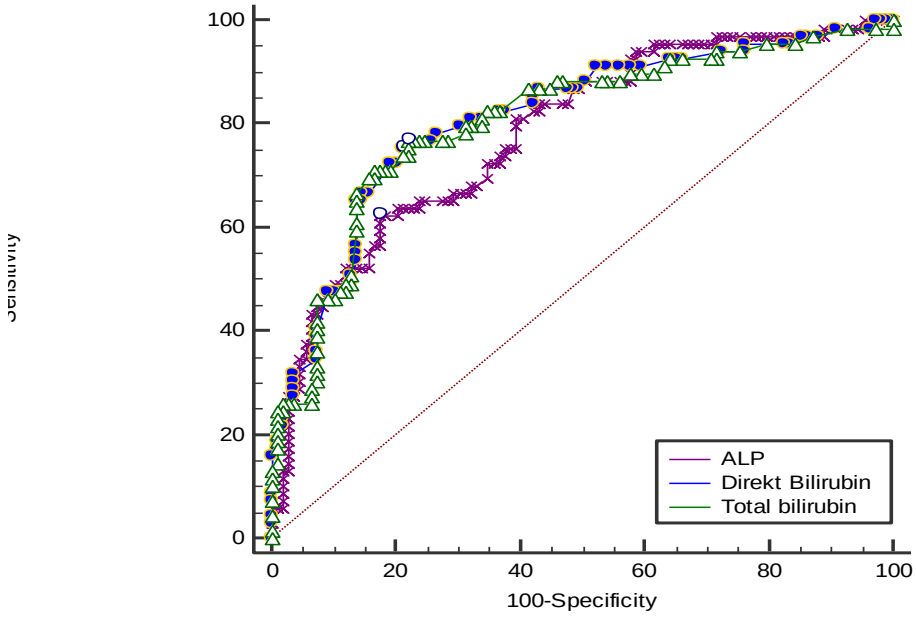
	Tanı		
	Benign n:109	**Malign n:69**	**p**
Total bilirubin (mg/dl) medyan(min-max)	4(2,1-23)	12(2-31)	**0,001*** **
Direkt bilirubin (mg/dl) medyan(min-max)	2,2(0,15-12)	7,4(0,4-16)	**0,001*** **
AST (U/L) medyan(min-max)	116(10-1970)	128(34-602)	0,425
ALT (U/L) medyan(min-max)	110(5-1326)	89(12-756)	0,558
ALP (U/L) medyan(min-max)	227(46-1287)	461(70-1678)	**0,001*** **
GGT (U/L) medyan(min-max)	316(11-2300)	430(43-1946)	**0,015***
LDH (U/L) medyan(min-max)	297(128-1540)	271(158-4738)	0,049*
WBC (/mm^3) medyan(min-max)	8600(2400-73000)	8600(2500-27000)	0,258
Sedim (mm/saat) medyan (min-max)	36(2-120)	35(4-100)	0,998
CRP (mg/L) medyan(min-max)	60(1-306)	30(3-247)	**0,006****

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

ALP'nin malign ve benign hastaları belirlemede ayırt edici faktör olup olmadığını belirlemek için roc analizi yapıldı. ALP 399 U/L cut-off değeri için eğri altındaki alan (EAA) 0.784, total bilirubin 7 mg/dl cut-off değeri için EAA 0.808 ve direkt bilirubin 4.1 cut-off değeri için ise EAA 0.812 saptandı (tablo 4.6.b).

Tablo 4.6.b. Malign kolestaz etiyolojilerinin tespiti için gereken ALP, total bilirubin, direkt bilirubin değerleri

	EAA	Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ALP	0.784, 95% CI (0.716-0.842)	399 U/L	62.32	82.57
T. bilirubin	0.808, 95% CI (0.743-0.863)	>7 mg/dl	76.81	77.98
D. bilirubin	0.812, 95% CI (0.747-0.867)	>4.1 mg/dl	75.36	78.90



Şekil 5 : ALP, total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması

Univariate analiz sonuçlarında anlamlı çıkan tüm değişkenler modele eklendiğinde total bilirubin ve ALP'nin diğer değişkenlerden bağımsız olarak malignite olma durumu ile pozitif olarak ilişkili olduğu görüldü (tablo 4.6.c).

Tablo 4.6.c. Laboratuvar değerlerinin malignite ile ilişkisini gösteren çoklu logistik regresyon analizi (n:178)

	p	**Odds Ratio**
Total bilirubin	**<0,001**	1,137
ALP	**0,001**	1,004
GGT	0,281	0,999
LDH	0,665	1
CRP	0,075	0,994

4.7. Kolestaz tiplerine göre hastaların laboratuvar parametrelerinin sınıflandırılması

Hastalar kolestaz etiyolojisi belirsiz grup ayrı tutulup kolestaz tiplerine intrahepatik ve ekstrahepatik olarak 2'ye ayrıldığında, intrahepatik kolestazda total bilirubin 3.75mg/dl, direkt bilirubin 1.5 mg/dl, AST 91 U/L, ALT 46.5 U/L, ALP 181 U/L, GGT 121.5 U/L, LDH 288.5 U/L, WBC 6500 /mm^3, sedim 26 mm/saat, CRP 21 mg/L saptanırken, ekstrahepatik kolestazda; total bilirubin 6.85 mg/dl, direkt bilirubin 4 mg/dl, AST 125 U/L, ALT 118 U/L, ALP 318.5 U/L, GGT 421.5 U/L, LDH 282 U/L, WBC 9200 /mm^3, sedim 41.5 mm/saat, CRP 60.5 mg/L saptandı (tablo 4.7). Total bilirubin değerleri ortalamaları ekstrahepatik kolestazda intrahepatik kolestaza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p= 0.002). Direkt bilirubin, ALT, ALP, GGT , sedim, CRP değerleri ortalamaları da ekstrahepatik kolestazda intrahepatik kolestaza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p= 0.001). Yine WBC değerleri ortalamaları ekstrahepatik kolestazda intrahepatik kolestaza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p= 0.002) (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kolestaz tipine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması(n= 178)

	Kolestaz Tipi		
	İntrahepatik n:46	**Ekstrahepatik n:132**	**p**
Total bilirubin (mg/dl) medyan(min-max)	3,75(2-23)	6,85(2,1-31)	**0,002****
Direkt bilirubin (mg/dl) medyan(min-max)	1,5(0,15-12)	4(0,2-16)	**0,001*****
AST (U/L) medyan(min-max)	91(13-1970)	125(10-1002)	0,163
ALT (U/L) medyan(min-max)	46,5(11-1326)	118,5(5-937)	**0,001*****
ALP (U/L) medyan(min-max)	181(47-1337)	318,5(46-1678)	**0,001*****
GGT (U/L) medyan(min-max)	121,5(14-2204)	421,5(11-2300)	**0,001*****
LDH (U/L) medyan(min-max)	288,5(158-4738)	282(128-1540)	0,717
WBC (/mm^3) medyan(min-max)	6500(2400-18000)	9200(3400-73000)	**0,002****
Sedim (mm/saat) medyan (min-max)	26(2-103)	41,5(4-120)	**0,001*****
CRP (mg/L) medyan(min-max)	21(1-214)	60,5(1-306)	**0,001*****

**p<0,01; ***p<0,001

4.8. Laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkisi

185 hastanın laboratuvar parametreleri ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; exitus (ex) olan grupta total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinin taburcu olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p=0.037) (p=0.032). Diğer laboratuvar parametrelerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (tablo 4.8).

Tablo 4.8. Laboratuvar parameterlerinin mortalite ile ilişkisi (n=185)

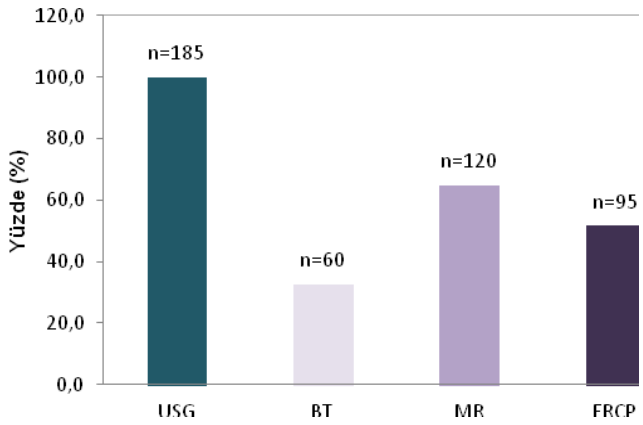
.

	Sonuç		
	Taburcu n:169	**Ex n:16**	**p**
Total bilirubin (mg/dl) medyan(min-max)	5,4(2-31)	11(2,4-20)	**0,037***
Direkt bilirubin (mg/dl) medyan(min-max)	3(0,15-16)	6,5(1,1-11)	**0,032***
AST (U/L) medyan(min-max)	116(10-1970)	183,5(33-468)	0,219
ALT (U/L) medyan(min-max)	109(5-1418)	101(20-296)	0,984
ALP (U/L) medyan(min-max)	268(46-1678)	361(76-1337)	0,385
GGT (U/L) medyan(min-max)	328(11-2300)	272(14-1130)	0,385
LDH (U/L) medyan(min-max)	281(123-4738)	313(212-1019)	0,173
WBC (/mm^3) medyan(min-max)	8600(2400-73000)	9200(4500-18000)	0,811
Sedim (mm/saat) medyan (min-max)	36(2-120)	25(2-80)	0,074
CRP (mg/L) medyan(min-max)	53(1-306)	34(6-214)	0,783

*p<0,05

4.9. Görüntüleme yöntemleri

Çalışmaya katılan 185 hastanın 185'ine (%100) de USG yapılmıştır. Hastaların 120'sine (%64.9) MR, 60'ına (%32.4) BT, 35'ine (%18.9) BT ve MR çekilmiş olup 95 (%51.6) hastaya da ERCP yapılmıştır. USG yapılan 185 hastanın 34'ünde (%18.4) kolesistit saptanmıştır. Hastalarda kullanılan görüntüleme yöntemlerinin dağılımı grafik 2'de gösterilmiştir.



Grafik 2: Kolestaz nedenlerinin araştırılmasında kullanılan yöntemler

Hastalar USG bulgularına göre tanı koyulabilme açısından incelendiğinde; USG ile 185 hastanın 85'ine (%46) tanı koyulabilmiş, 100'ünde (%54) ise USG ile tanı koyulamadığı görülmüştür. USG ile 56 koledokolitiazis hastasının 27'sine (%48.2), 18 pankreatit hastanın 9'una (%50) , 10 sepsis hastasının 1'ine (%10), 14 siroz hastasının 13'üne (%92.8), 25 kolanjioselüler ca hastasının 11'ine (%44), 8 periampüller tm hastasının 1'ine (%12.5), 10 HCC'nin 8'ine (%80), 23 pankreas ca hastasının 12'sine (%52), karaciğer metastazı olan 3 hastanın 3'üne (%100) de tanı konmuştur. HBV, ilaca bağlı hepatit, otoimmün hepatit ile paraziter enfeksiyona bağlı kolestazı olan hastalara ise USG ile tanı koyulamamıştır (tablo 4.9).

Hiçbir yöntemle tanı koyulamayan etiyolojisi belirsiz 7 hasta çıkarıldığında kalan 178 hasta extrahepatik-intrahepatik, malign-benign olarak sınıflandırıldığında; 109 benign hastanın 50'sine (%45.9) USG ile tanı koyulabilirken 59'una (%54.1) USG ile tanı koyulamadığı görüldü. 69 malign hastanın ise 35'ine (%50.7) USG ile tanı koyulurken 34'üne (%49.3) USG ile tanı koyulamadığı görülmüştür (tablo 4.9). İntrahepatik kolestaz saptanan 46 hastanın 25'ine (%45.8) USG ile tanı koyulabilirken, 21'ine (%54.2) USG ile tanı koyulamamıştır. Ekstrahepatik kolestaz saptanan 132 hastanın ise 60'ına (%45.4) USG ile tanı koyulabilirken, 72'sine (%54.6) USG ile tanı koyulamamıştır (tablo 4.9).

Tablo 4.9. USG ile kesin tanıya ulaşılan hastaların dağılımı (n=178).

			USG	
N:178			**Tanı koydu n=85 (%47.7)**	**Tanı koyamadı n=93 (%52.3)**
Tanı 1	**Benign n:109**	Koledokolitiazis	27(48,2)	29(51,8)
		Pankreatit	9(100)	9(50)
		Sepsis	1(10)	9(90)
		Siroz	13(92.8)	1(6.2)
		HBV	0(0)	3(100)
		İlaca bağlı	0(0)	4(100)
		OİH	0(0)	2(100)
		Parazit	0(0)	2(100)
	Malign n:69	Kolanjioselüler ca	11(44)	14(56)
		Periampuller ca	1(12,5)	7(87,5)
		HCC	8(80)	2(20)
		Pankreas ca	12(52,2)	11(47,8)
		Metastaz	3(100)	0(0)
Tanı 2	**İntrahepatik n:46**	HCC	8(80)	2(20)
		Metastaz	3(100)	0(0)
		Sepsis	1(10)	9(90)
		Siroz	13(93)	1(7)
		HBV	0(0)	3(100)
		İlaca bağlı	0(0)	4(100)
		OİH	0(0)	2(100)
	Ekstrahepatik n:132	Koledokolitiazis	27(48,2)	29(51,8)
		Kolanjioselüler ca	11(44)	14(56)
		Periampuller ca	1(12,5)	7(87,5)
		Pankreas ca	12(52,2)	11(47,8)
		Pankreatit	9(50)	9(50)
		Parazit	0(0)	2(100)

*HBV:Hepatit b virüsü, OİH:Otoimmün hepatit, HCC:Hepatoselüler karsinom

4.10. Hastaların tedavi planı ve prognozu

Çalışmaya katılan 185 hastanın sonuçları incelendiğinde; 55'ine (%29.7) kliniğimizde medikal tedavi uygulanıp taburcu olduğu, 47'sinin (%25.4) ERCP ile tedavi olduğu, 26'sının (%14.1) operasyon için genel cerrahi kliniğine devir edildiği,

25’inin (%13.5) tedaviyi reddettiği, 16’sının (%8.6) ex olduğu, 12’sinin (%6.5) kemoterapi için onkoloji kliniğine devir edildiği, etiyolojisi belirsiz olan hastaların 4’ünün (%2.2) ise EUS yapılabilen bir merkeze yönlendirildiği, 3’ünün ise takip ile şikayet ve laboratuvar bulgularının düzeldiği saptandı (tablo 4.10.a).

Tablo 4.10.a. Hastaların tedavi planı ve prognozu (n=185).

	n:185	**%**	**Yaş ort±SS**
Medikal tedavi	**55**	**29,7**	76,1±7,5
ERCP ile tedavi	**47**	**25,4**	76,6±7,4
Cerrahi tedavi	**26**	**14,1**	74,4±6,9
Tedaviyi ret	**25**	**13,5**	81,2±7,2
Ex	16	8,6	75,2±7,2
Onkolojik tedavi	12	6,5	73,2±6,9
EUS	4	2,2	79,8±10,2

Malign olan 69 hastanın sonuçları incelendiğinde; 23’ünün (%33.3) operasyon için genel cerrahi kliniğine devir edildiği, 12’sinin (%17.4) kemoterapi için onkoloji kliniğine devir edildiği, 23’ünün (%33.3) tedaviyi reddettiği, 11’inin (%16) ise ex olduğu görüldü (tablo 4.10.b).

Operasyon için genel cerrahi kliniğine devir edilen 23 malign hastanın 10’unu (%43.5) kolanjioselüler ca, 9’unu (%39.1) pankreas ca, 4’ünü (%17.4) periampuller tm oluşturuyordu. Kemoterapi için onkoloji kliniğine devir edilen 12 malign hastanın 3’ünü (%25) kolanjioselüler ca, 2’sini (%16.7) periampuller tm, 2’sini(%16.7) HCC, 3’ünü (%25) pankreas ca, 2’sini ise (%16.7) karaciğer metastazı oluşturuyordu. Tedaviyi reddeden 23 malign hastanın 10’unu (%43.5) kolanjioselüler ca, 7’sini (%30.4) pankreas ca, 4’ünü (%17.4) HCC, 1’ini (%4.3) periampuller tm, 1’ini (%4.3) de karaciğer metastazı oluşturuyordu. Ex olan 11 malign hastanın ise 4’ünü (%36.4) pankreas ca, 4’ünü (%36.4) HCC, 2’sini (%18.2) kolanjioselüler ca, 1’ini (%9.1) de periampuller tm oluşturuyordu (tablo 4.10.b).

Tablo 4.10.b. Malign hastaların tedavi planı ve prognozu (n=69).

	Cerrahi (%33.3)		**Onkolojik (%17.4)**		**Tedavi ret (%33.3)**		**Exitus (%16)**	
	n:23	**%**	**n:12**	**%**	**n:23**	**%**	**n:11**	**%**
Kolanjioselüler ca	10	43,5	3	25	10	43,5	2	18,2
Periampuller tm	4	17,4	2	16,7	1	4,3	1	9,1
HCC	0	0	2	16,7	4	17,4	4	36,4
Pankreas ca	9	39,1	3	25	7	30,4	4	36,4
Metastaz	0	0	2	16,7	1	4,3	0	0

* HCC:Hepatoselüler karsinom

Ex olan 16 hasta çıkarıldıktan sonra önerilen tedaviyi kabul eden veya reddeden 169 hasta incelendiğinde; 144'ünün (%85.2) tedaviyi kabul ettiği, 25'inin (%14.8) ise tedaviyi reddettiği saptandı. Tedaviyi kabul eden hastaların yaş ortalaması 75,8±7,4 iken, tedaviyi reddeden hastaların yaş ortalaması 81,2±7,2 saptandı. Tedaviyi reddeden hastaların yaş ortalamasının tedaviyi kabul edenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p=0.001) (tablo 4.10.c)

Tablo 4.10.c. Tedaviyi kabul eden ve reddedenlerin dağılımı (n=169).

	n:169	**%**	**Yaş ort±SS**	**p**
Tedaviyi kabul	144	85,2	75,8±7,4	**0,001****
Tedavi ret	25	14,8	**81,2±7,2**	

5.TARTIŞMA

Kolestaz günlük pratikte çok sık gördüğümüz ve önemli bir hastalığın bulgusu olmasına rağmen literatürde özellikle 65 yaş üstü hastalarda kolestazın yönetimi ile ilgili yeterli veri yoktur. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre toplumumuzda yaşlı populasyonun yüzdesi giderek artmakta ve buna bağlı olarak da kolestaz nedeniyle hastaneye yatan hastaların büyük çoğunluğunu 65 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır. Genel olarak kolestaz etiyolojileri araştıran çalışmalarda hastaların ortalama yaşı 55-60 yıl arasında bulunmuştur (151,152). 1960'da yapılan ve geriatrik popülayonu içeren literatürdeki tek çalışmada yaş ortalaması belirtilmemiştir (153). 65 yaş üstü grupta yaptığımız çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 76.5 yıl saptandı ve cinsiyetleri arasında fark yoktu (erkek kadın oranı; 1.03:1). Morse TS ve arkadaşlarının yaptığı, yukarıda belirtilen geriatrik popülasyondaki kolestazı değerlendiren şu ana kadarki tek çalışmada ise bu oran 1:1.3 saptanmıştır (153). Daha geniş yaş gruplarında yapılan iki çalışmada erkek kadın oranı yine 1:1.3 saptanmıştır (154,155). Etiyolojiye göre cinsiyetlere bakıldığında, çalışmamızda benign grupta erkek kadın oranı 1:1.06 olup diğer çalışmalara benzer şekilde kadınlar lehine daha yüksek saptandı. Verma S ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada da tüm hastalarda erkekler daha fazlayken, benign hasta grubunda kadınların sayısı çalışmamızda olduğu gibi daha fazla saptanmıştır (156). Çalışmamızda ve literatürde kolestaza yol açan benign hastalıkların kadınlarda daha fazla saptanmasının nedeni safra kesesi taşı görülme sıklığının kadınlarda daha yüksek olmasından kaynaklı olabilir (157,158).

Tüm yaş gruplarını alarak yapılan pek çok çalışma yaşla birlikte malignitenin arttığı belirtmiştir (154,159,160). Ancak bizim çalışmamızda benign ve malign sebeplere göre bakıldığında hastaların medyan yaşlarının eşit olduğu görüldü. Ayrıca hastalar 65-74 yaş arası, 75-84 yaş arası ve 85 yaş üstü şeklinde 3 gruba ayrılıp incelendiğinde her 3 yaş grubunda da malignite oranı benzer saptandı. Bu bize geriatrik populasyonda da benign nedenlerin gözardı edilmemesi gerektiğini düşündürdü. Özemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koledokolitiazis hastalarının yaş ortalamaları (57.4 yıl), periampüller tm hastalarının yaş ortalamasından (64 yıl) düşük saptamıştır (152). Bu sonuçların aksine çalışmamızda koledokolitiazis saptanan hastaların yaş ortalaması (76.8 yıl), periampüller tm saptanan hastaların yaş ortalamasından (73.1 yıl) yüksek

saptandı. Bu durum artan yaş ile birlikte malign hastalıkların mortalitesinin artması ve tam tersine koledokolitiazisin daha selim, tedavi edilebilir ve mortalitesi düşük bir hastalık olması nedeniyle koledokolitiazis hastalarının yaşam sürelerinin daha uzun olmasından kaynaklanabilir.

Hastaların kolestaz etiyolojilerine bakıldığında %58.9'unun (n:109) benign %37.3'ünün (n:69) malign, % 3.8'inin (n:7) ise etiyolojisinin belirsiz olduğu saptandı. Güler ve arkadaşlarının biliyer obstrüksiyonun nedenlerini araştırmak amacıyla 18 yaş üstü erişkin populasyonda yaptığı çalışmada hastaların %71.2'si benign (n:99), %28.8'inin malign (n:40) saptamıştır (161). Buna karşılık, Roy BC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %42'si (n:21) benign, %58'i (n:29) malign saptanmıştır (155). Mabula JB ve arkadaşlarının yatan hastalardaki kolestaz etiyolojisini araştırmak için yaptığı bir çalışmada ise hastaların %37.7'sinin (n:52) benign, %62.3'ünün (n:86) ise malign olduğu saptanmıştır (151). Mabula JB ve arkadaşlarının çalışmasında malign etiyolojilerin diğer çalışmalara göre daha yüksek olmasının sebebi çalışmanın genel cerrahi ve dahiliye kliniği ile birlikte yapılması ve çalışma grubunun medikal tedavi edilen benign kolestaz sebeplerini çalışmaya dahil etmemesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Bununla birlikte hastanemiz gastroenteroloji kliniğinin bulunduğumuz bölgede ERCP yapan 2 büyük merkezden biri olması ve koledokolitiazis tanısı konulan hastaların kliniğimize yönlendirilmesi çalışmamızda benign nedenlerin yüksek çıkmasına yol açmış olabilir. Literatürde bu konuyla ilgili değişik yaş gruplarında yapılan çalışmalarda farklı veriler bildirilmiştir. Tablo 5.1'de bazı çalışmaların verileri gösterilmiştir.

Çalışmamızda en sık kolestaz sebebi koledokolitiazis olarak saptandı. Siddique K ve arkadaşları tarafından yapılan ve yaş ortalaması 49.5 olan bir çalışmada da en sık kolestaz sebebi koledokolitiazis saptanmıştır (157). Verma S ve arkadaşlarının yaş ortalaması 50.4 olan hastalarda yaptığı başka bir çalışmada ise en sık kolestaz sebebi pankreas başı kanseri saptanmıştır (156). Fakat bu çalışmanın bir radyoloji departmanında yapılmış olması nedeniyle pankreas baş kanserinin en sık etiyoloji olarak saptandığını düşündürmektedir. Çalışmamızda en sık malign kolestaz sebebi kolanjioselüler karsinom (tüm hastaların %13,5'i) saptandı. Syed N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise en sık malign kolestaz sebebi %42 ile pankreas kanseri saptanırken kolanjioselüler karsinom %7 ile ikinci sırada saptanmıştır (162). Genel olarak literatür bilgiside bu yöndedir ve tablo 5.2'de ayrıntılı olarak bazı çalışmaların

verileri görülmektedir. Pankreas kanseri yaşlanma ile beraber ortaya çıkan ve 50'li yaşlardan sonra sıklığı artan bir kanserdir (163). Bizim çalışmamızın geriyatrik popülasyonda yapılmasına rağmen kolanjiosellüler kanserin daha sık görülmesi, pankreas kanserinde teşhis yaşının daha aşağılara düştüğü tezini desteklemektedir (164). Kolanjiyosellüler kanserler 70'li yaşlarda ve %3 oranında görülebilen tümörler (165) olmasına rağmen bizim çalışmamızda en sık oranda tespit edilen malign neden (%13.5) olmuştur.

Çalışmamızda kolestaz sebebini pankreatite bağladığımız hasta sayısı 18 (%9.7) idi. Morse ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %5.5 (153), Chalya LP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %6 (154) ve Mabula JB ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da % 7.6 bulunmuştur (151). Pankreatit direkt olarak bir kolestaz nedeni değildir ancak enfeksiyon, inflamasyon veya koledokta oluşan obstrüksiyona bağlı olarak kolestaz gelişebilmektedir. Çalışmamızdaki pankreatit hastalarının hepsinde USG ve/veya MRCP ile kolelitiazis saptanmıştı. Bu nedenle bu hastalarda kolestaz sebebinin pankreatite neden olan koledoktaki çamur veya mikrolitiazisin olabileceği düşünüldü. Etiyolojik sebep olarak siroz olan hasta sayısı 14 (%7.6) olarak bulundu. Zhong Yu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bu oran %15 saptanmıştır (166). Ülkemizde yapılan bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise sarılık etiyolojisinde sirozun saptanma oranı %10 saptanmıştır (167). Çalışmamızda kolestaz etiyolojisini sepsise bağladığımız hastalarımız tüm hastaların % 5.4'ünü oluşturuyordu. 2001 yılında İrlanda'da yapılan bir çalışmada ise bilirubin düzeyi 7 mg/dl üzerinde olan hastalar alınmış ve hastaların %20'sinin sarılığındaki sebebin sepsis olduğu gözlenmiştir (168). Bu yapılan çalışmada sepsisin bu denli yüksek olmasının sebebi çalışma grubunun yoğun bakım hastalarını da çalışmaya dahil etmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda kolestaz etiyolojisini saptayamadığımız hastalar tüm hastaların %3.8'ini oluşturuyordu. Bu durum Chalya LP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %8.3, Mabula BJ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise %11.5 saptanmıştır (151,154). Bu iki çalışmada da teşhiste sadece USG kullanılabiliyor olması ve ileri görüntüleme yöntemleri yapılamaması nedeniyle etiyoloji saptanamayan hastalar daha yüksek oranda çıkmıştır.

Kolestazla hastaneye yatırılan hastalarımızın en sık şikayeti karın ağrısı idi. Karın ağrısı ile başvuran hastalarımızın %66.4'ünü benign etiyolojilerdi ve bu oran malignlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.030). Literatürdeki benzer

çalışmalarda da karın ağrısı etiyolojisi olarak en sık benign sebepler bulunmuştur (154,155,169). Genel populasyonda yapılan çalışmalar ve geriatrik populasyonda yapmış olduğumuz çalışma beraber değerlendirildiğinde, yaş ilerlese bile karın ağrısı ile başvuran hastalarda benign etiyolojiler öncelikle düşünülmelidir. Çalışmamızda 2. en sık görülen şikayet ise sarılıktı ve sarılık ile başvuran hastaların malign olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında karın ağrısı en sık şikayet olarak belirtilirken (170,171) bazılarında da sarılık en sık başvuru şikayeti olarak bildirilmiştir (153,156). Bu farklılık da etiyolojiden kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da benign nedenlerin daha fazla olması, karın ağrısı şikayetinin sarılıktan daha fazla görülmesinin nedeni olabilir. Her ne kadar karın ağrısı benign hastalarda en sık şikayet olsa da, malign hastların da çoğunda (69 hastanın 42'sinde) karın ağrısı şikayeti mevcuttu. Bu nedenle başvuru şikayeti karın ağrısı olan hastalarda ön planda benign nedenler düşünülürken, malign nedenler de akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda kilo kaybı şikayeti de sarılık gibi malign hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Roy BJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kilo kaybı ile başvuran hastalarda malignite tanısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (155). Kaşıntı şikayetiyle başvuran hastalarda ise literatüre benzer şekilde benign ve malign gruplar arasında fark saptanmamıştır (157).

Laboratuvar değerleri açısından malign ve benign gruplar karşılaştırıldığında bilirubin ve ALP düzeylerinin malign grupta, CRP'nin ise benign grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Benzer şekilde Cheema ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da malign hastalarda bilirubin ve ALP yüksek iken (172), Siddique ve arkadaşları, Verma S ve arkadaşları ve Chalya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda ise malign ve benign grup arasında ALP ve bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (154,156,157). Çalışmamızda benign hastalarda da ALP değerleri normelden yüksek saptandı. Mabula JB ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ALP değeri her iki grupta da yüksek saptanmıştır (151). Çalışmamızda resgresyon analizinde en değerli laboratuvar bulguları ALP ve bilirubin yüksekliği olarak tespit edilmiştir. ROC eğrisinde total bilirubin ve direkt bilirubin için EAA %80'in üzerinde iken ALP için altında bulunmuştur. ALP vücudun değişik organlarında salgılanan bir enzim olup, ALP yüksekliğine GGT ve direkt bilirubin yüksekliği de eşlik ediyorsa öncelikle kolestaz ekarte edilmelidir (3). Bununla birlikte, ALP değeri normal olan bir hastada da kolestaz olabileceği de akılda

tutulmalıdır (173). Alt grup analizlerinde en yüksek CRP değerleri pankreatit hastalarında, sonra ise karaciğer metastazı ve koledokolitiazis saptanan hastalarda görülmüştür. CRP değerlerinin enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yüksek saptanması literatürle uyumludur (174).

Kolestazın intrahepatik ve ekstrahepatik nedenlerine göre laboratuvar değerlerini karşılaştırdığımızda; bilirubin, ALT, ALP, GGT, WBC, sedim ve CRP değerleri ekstrahepatik kolestazlı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar göstergelerin ekstrahepatik kolestazda daha yüksek çıkması hastaların %40'ını oluşturan koledokoliazis ve buna bağlı kolanjitlerle, pankreatitlerlerin bu grupta olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Laboratuvar parametrelerinden sadece bilirubin düzeyinin yüksek olması mortalite ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda ex olan hastaların total bilirubin değerleri ortalamaları 11 mg/dl olup diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Pitiakoudis ve arkadaşları da tüm yaş gruplarını içeren ve yaş ortalaması 59 olan kolestazlı yatan hastalarda yaptıkları çalışmada biliribun düzeyi 20'den büyük olanların mortalitesinin 20'den düşük olanlara göre yüksek olduğunu saptamışlardır (175). Yine aynı çalışmada bulunan ALP ve WBC yüksekliğinin de mortalite ile ilişkili olma durumu ise bizim çalışmamızda saptanmadı. Bilirubin düzeyi yüksekliğinin mortalite ile ilişkisi olduğuna dair literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır (151,154). Majid TA ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kolestazlı hastaların %5'inin hastanede yatarken ex olduğunu belirtmişlerdir (169). Çalışmamızda ise mortalite oranı %8 bulundu. Her iki çalışmada da ex olan hastalar incelendiğinde malign kolestaz etiyolojilerinin ve bilirubini yüksek olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.

USG; kolestazlı hastalarda ilk yapılması gereken, iyonize radyasyon içermeyen, kolay uygulanabilir, ucuz ve invaziv olmayan bir yöntemdir (176,177). Hastalarımızın tamamına USG yapıldı ve %88.6'sında USG'nin obtrüksiyonu saptadığı ancak %47.7'sinde USG ile tanı konulabildiği gözlendi. Malign sebeplerin % 50.7'sine, benign sebeplerin %45.8'ine USG'nin tanı koyduğu görüldü. Literatüre bakıldığında USG'nin safra kanalındaki problemleri yakalama olasılığı %90-95 gibi yüksek değerler iken (178,179), kesin tanı koyma olasılığı ise yapılan çeşitli çalışmalarda %21-63 arasında saptanmıştır (180,181). Sonuçların bu kadar farklı olmasının nedeni USG'nin uygulayıcı kişiye bağlı bir yöntem olması ve hasta ile ilgili birtakım özelliklerden kaynaklanabilir. Özellikle yaş ortalaması daha genç olan hasta gruplarında yapılan

çalışmalarda USG'nin tanı koyduruculuğunun daha yüksek saptanması (154,178) genç hastalarda USG esnasında kooperasyon probleminin olmamasından ve yine yaşla birlikte artan obeziteye bağlı görüntü kalitesinin azalmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda en sık etiyolojik sebep olarak bulduğumuz koledokolitiazisi USG'nin saptama olasılığı literatürle uyumlu olarak %50 civarında bulundu (170). Oranın bu seviyelerde kalması distal koledoğun görüntülenmesindeki güçlüklerden, 3mm'den küçük koledok taşlarından (mikrolitiazis) ve hastaların yaklaşık %30-50'sinde gözlenen bağırsak gazlarından kaynaklanıyor olabilir (182,183). Malign etiyolojik sebeplerden USG'nin özellikle ampuller bölge kanserlerini saptamakta yetersiz kalması literatürle uyumlu olarak düşük bulunmuştur (184,185). Çalışmamızda USG ile tanı koyamadığımız 100 hastada ileri inceleme yöntemleri kullanıldı ve bunların 93'üne daha tanı konarak toplam 178 hastanın (%96.2) tanısı belirlenmiş oldu. Tanı konamayan 7 hastadan (%3.8) 4 hasta dış merkeze EUS'a yönlendirilirken 3'ünün ise takipte tamamen düzeldiği gözlendi.

Hastalarımızın büyük çoğunluğunun medikal veya ERCP ile tedavi olduğu (%55.1) görülmüştür. Bu oran Whitehead be arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise %66 saptanmıştır (168). Çalışmamızda tedaviyi kabul eden malign hastaların %33'ü cerrahi tedaviye giderken, %12'sinin ise opere edilebilir olmadığına karar verilip doğrudan onkolojik tedavi uygulanmıştır. Bjornsson ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada yaş ortalaması 71 olan malign hastaların %15.6'sı cerrahi tedaviye yönlendirilmiştir (186). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması yüksek olmasına rağmen bu çalışmanın yaklaşık 2 katı kadar malign hastanın cerrahi tedaviye yönlendirildiği gözlenmiştir. Bu durum her ne kadar iki çalışmada da hastalığın evresi belirtilmese de, gelişen tıbbi görüntüleme imkanlarının artması nedeniyle erken evrelerde tanı konulmasından ya da gelişen anestezi ve cerrahi yaklaşımlardan kaynaklanabilir. Çalışmamızda şimdiye kadar yapılan çalışmalarda belirtilmeyen, herhangi bir tedaviyi kabul etmeyen hasta oranı %13.5 (25/185) olarak bulundu ve bu hastaların yaş ortalaması tedaviyi kabul edenlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.01$).

Tablo 5.1 Kolestaz etiyolojisinin benign ve malign sebeplerinin değişik çalışmalarda karşılaştırılması.

Çalışma	Yıl	Ülke	Yaş Ort.	Yaş aralığı	Hasta sayısı	Benign vakalar (%)	Malign vakalar (%)
Güler O ve ark.[161]	2000	Türkiye	48	17-87	139	71.2	28.8
Munir K ve ark.[187]	2004	Pakistan	56	1-110	49	48.97	51.02
Pitiakoudis M ve ark.[175]	2004	Yunanistan	59	44-86	215	56.7	43.3
Huis M ve ark.[188]	2006	Hırvatistan			151	74.17	25.83
Syed N ve ark.[162]	2010	Pakistan	47	28-81	71	43.66	56.34
Chalya PL ve ark.[154]	2011	Tanzanya	56	12-78	116	41.4	58.6
Mabula JB ve ark.[151]	2013	Tanzanya	58	16-84	138	37.7	62.3
Roy BC ve ark.[155]	2015	Bangladeş	50	29-70	50	42	58
Bizim çalışmamız	**2017**	**Türkiye**	**76**	**65-95**	**185**	**58.9**	**37.3**

Tablo 5.2. Çeşitli çalışmalarda kolestaz etiyolojilerinin görülme sıklıkları

Çalışma	Hasta sayısı	Yaş ort.	Yaş aralığı	Pankreas ca	Kolanjio ca	Periampüller tm	Koledok taşı
Siddique ve ark,Pakistan[157] 2008	60	49.5	30-80	%30	%11.6	%1.6	%35
Verma S ve ark,Etiopya[156] 2010	110	50.4	3-85	%33.6	%3.63	%5.45	%29.1
Güler O ve ark,Türkiye[161] 2000	139	48	17-87	%13	%1.5	%2.8	%56
Bizim çalışmamız, 2017	**185**	**76.5**	**65-95**	**%12.4**	**%13.5**	**%4.3**	**%30.3**

SONUÇLAR

Çalışmamızda geriatrik popülasyonda kolestaz etiyolojisinde benign sebepler daha sık görülmüştür. Bu nedenle geriatrik popülasyonda kolestazı yönetirken ileri yaştan bağımsız olarak tanı ve tedaviye yönelik kararlar verilmelidir. Benign nedenlerden koledokolitiyazis en sık sebep iken, kolanjiyosellüler kanser en sık malign sebep olarak bulunmuştur. Hastaneye başvuru şikayeti sarılık ve kilo kaybı olan ve/veya bilirubin ve ALP düzeyi yüksek olan hastalarda malign hastalıklar ön planda düşünülmelidir. Total bilirubin 7 ve direkt bilirubin 4.1'in üstü malign ve benign kolestaz etiyolojilerinin ayrımında en önemli laboratuvar göstergesi olarak bulunmuştur. Ayrıca bilirubin yüksekliğinin mortalitenin en önemli göstergesi olduğu saptanmıştır. USG geriatrik populasyondaki kolestazlı hastalarda tanı koymada yetersiz bulunmuş ve ileri görüntüleme tetkiklerine (BT, MR, MRCP, ERCP, EUS gibi) ihtiyaç olmuştur. Geriatrik hastalarda da kolestaza yaklaşımda görüntüleme yöntemleri ile beraber klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte yorumlanması doğru tanıya gitmek için son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. E. Jenny Heathcote, Diagnosis and Management of Cholestatic Liver Disease, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2007; 5: 776–782.

2. Trauner M, Meier P, Boyer J. Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 1998; 339: 1217-27.

3. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237-267.

4. Kim JH, Kim MJ, Park SI, Chung JJ, Song SY, Kim KS, et al: MR cholangiography in symptomatic gallstones: diagnostic accuracy according to clinical risk group. Radiology 2002, 224:410-416.

5. Solter, P. (2005). Clinical pathology approaches to hepatic ınjury. J Toxicologic Pathology, 33, 9-16.

6. Duman, C., Erden, F.(2004). Biyokimyasal laboratuvar verilerinin kısa yorumu. STED, 13, 256-261.

7. Schwartz SI. Liver. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC (Eds).Principles of Surgery (7th). Mc Graw -Hill, Philadelphia 1999, pp 1395 - 1437.

8. Friedman A, Dachman A. Radiology of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, Mosby 1994; 335-403.

9. Putman CE. Textbook of Diagnostic Imaging, Philadelphia, W.B.Saunders 1994; 908-959.

10. Kayalı H, Satıroğlu G, Tasyurekli M. Đnsan Embriyolojisi, 7. Baskı, 1992; 181-185.

11. Sadler TW. Langman's Medical Embryology, Sixth Edition, 1990; 144.

12. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. Radiographics 2006; 26: 715-731.

13. Turner MA, Fulcher AS. Gallbladder and biliary tract: normal anatomy and examination techniques. In: Gore RM, Levine MS, eds. Textbook of Gastrointestinal Radiology.Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1250-1276.

14. Burrel Ml, Zeman RK, Simeone JF, Abraham H.Dachman,Jhon P. McGhan,Eric VanSonnenberg et al: The Biliary Tract: İmaging forthe 1990s. AJR 1991; 157:223-233.

15. Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M. Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR Cholangiopancreatography. Radiology 1996; 199: 521- 527.

16. Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. Gastrointest Endosc 2002;55: 870–876.

17. Netter FH: The Ciba Collection of Medical Ġllustrations Volume III, Digestive System, Part III, Liver, Biliary Tract and Pancreas.

18. Mortele K, Ros PR. Anatomic variants ofthe biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. AJR Am JRoentgenol 2001; 177:389-394.

19. Keddie NC, Taylor AW, Sykes PA: The termination of the common bile duct. Br J. Surg 1974;61(8):623-5.

20. Skandalakis JE, Stephen WG, Joseph SR. Anatomical Complications in General Surgery. McGraw-Hill Book Company 1983;142-8.

21. Arıncı K, Elhan A. Anatomi (Cilt 1). Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.

22. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen O. Gallbladder And Biliary Tract Anatomy. J. Surg Arts. 2009;2(2):12-9.

23. Adisa Adeyinka C. Obstructive Jaundice. Surgery in Africa Monthly Reviews. 2007 Oct.

24. Sherlock S. Karaciğer ve safra yolları hastalıkları. Ankara: H.Ü. Yayınları; 1994. s. 790- 820.

25. Andreoli T.E., Bennett J.C., Carpenter J.C.: Sarılık, bilirubin metabolizması Bölüm 40: Cecil Essentials Of Medicine 9.baskı 2016; 444-445.

26. Greenberger J.N, Paumgartner G. Diseases of the gallbladder and bile ducts. In: Harison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill; 2015. p. 2075-2076.

27. Değerli Ü, Bozfakıoğlu C. Gastrointestinal Cerrahi-2. 3. baskı. Ankara: Nobel; 1990. s. 322-350.

28. Efe, D. (2003). Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında manyetik rezonans görüntüleme. Tıp Arastırmaları Dergisi, 1, 17-21.

29. Zhong, Z., Froh, M., Smutney, O., Lehmann, T.G., Thurman, R.G. (2002). Viral gene delivery of superoxide dimutase attenuatess experimental cholestasis induced liver fibrosis in the rat. Gene Therapy, 9, 183-191.

30. Schiff, E.R., Sorrell, M.F., Maddrey, W.C. (1999). The Cholestasis Disorders. Disease of the Liver, 8th edition on CD-ROM, (Eds.) Erlinger, S., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.

31. Yamada, T., Alpers, D.H., Laine, L., Owyang, C., Powell, D.W. (1999). Approach to the Patient with Jaundice. Textbook of Gastroenterology, 3rd edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 939-943.

32. Akhan, O. (2005). Biliyer sepsiste girisimsel radyolojinin rolü. ANKEM Derg, 19, 48-49.

33. Plebani, M., Panozzo, M.P., Basso, D., De Paoli, et al. (1999). Cytokines and the progression of liver damage in experimental bile duct ligation. Clin Exp Pharmacol Physiol, 26, 358-363.

34. Ormarsdottir, S. (2001). Osteoporosis in chronic liver disease. Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine Uppsala, 37, 60 -65.

35. Gujral, J.S., Farhood, A., Bajt, M.L., Jaeschke, H. (2003). Neutrophils aggravate acute liver injury during obstructive cholestasis in bile duct ligated mice. Hepatology, 38, 355-363.

36. Martinez, E.F., Alvarez, V.P., Tsutsumi, V., Shibayama, M., Muriel, P. (2006). Chronic bile duct obstruction induces changes in plasma and hepatic levels of cytokines and nitric oxide inthe rat. Exp Toxicol Pathol, 58, 49-58.

37. Dalgic, B. (2002). Çocuklarda karaciğer hastalıklannm değerlendirilmesi. STED, 11, 173-176.

38. Pavone, P., Laghi, A., Passariello, R. (1999). MR cholangiopancretagraphy in malignant biliary obstruction. Semin Ultrasound CT MRI, 20, 3117-3323.

39. Venigalla, S., Gourley, G.R.(2004). Neonatal cholestasis. J Semin Perinatal, 28,348-355.

40. Ipek S, Alper E, Cekic C et al. Evaluation of the effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with perihilar cholangiocarcinoma and its effect on development of cholangitis. Gastroenterol Res Pract 2014;2014:5082–6.

41. Ro¨ sch T, Meining A, Fru¨ hmorgen S et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. Gastrointest Endosc 2002;55: 870–6.

42. Materne R, Van Beers B, Gigot J, et al. Extrahepatic biliary obstruction: Magnetic rezonance imaging compared witk endoscopic ultrasonography. Endoscopy 2000; 32-3-9.

43. Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, Kitano S, Ono W, Ohishi H, Nakanishi S. MR cholangiopancreatography and MR urography: improved enhancement with a negative oral contrast agent. Radiology 1997; 203: 281-285.

44. Matos C, Nicaise N, Devière J, Cassart M, Metens T, Struyven J, Cremer M. Choledochal cysts: comparison of findings at MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in eight patients. Radiology 1998; 209: 443-448.

45. Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M. Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR Cholangiopancreatography. Radiology 1996; 199: 521-527.

46. Arda K, Aktaş E, Çiledağ N. Manyetik rezonans kolanjyopankreatografi. Güncel Gastroenteroloji 2010: 14: 39-45.

47. Pavone P, Laghi A, Panebianco V, Catalano C, Lobina L, Passariello R. MR cholangiography: techniques and clinical applications. Eur Radiol 1998; 8: 901-910.

48. Atmaca, N.S. (1993). Safra taşlarının tıbbi tedavisi. Ankara.

49. Sahin, B. (1988). Colelitiyazis. Gastroenteroloji. (Derleyen Aktan, H.) Ankara, 350-353.

50. Dökmeci, A. (1993). Koledok tası. Gastroenteroloji. Derleyen: Aktan, H. Ankara,359 - 360.

51. Telatar, H., Simsek, H. (1993). Safra Taşları ve Tıbbi Tedavisi. Gastroenteroloji, 4. Cilt. Ankara.

52. Türksöz, A., Nak, S. G., Gülten, M., Dolar, E. (1994). Sessiz Safra Taşlarının Ursodeoksikolik Asit ile tedavisi. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi.

53. Memel DS, Balfe DM, Semelka RC. The biliary tract. Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP (editors). Computed Body Tomography with MRI Correlation. 3rd ed, Philadelphia: Lipincott-Raven, 1998: 937-938.

54. Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1996; 16: 369-388.

55. Dawson JL, Tan KC. Anatomy of the liver. Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP (editors). Wright‟s Liver and Biliary Disease. 3rd ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 1992: 3-11.

56. Dawson P, Blomley M. Definition of "equilibrium point". Radiology 1996; 200: 288-289.

57. Gallix BP, Régent D, Bruel JM. Use of magnetic rezonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis. Abdom Imaging 2001; 26: 21-27.

58. . Williams RA, Wilson SE. Cholesystitis and cholangitis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 884-90.

59. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Kanazawa A. Risk factors for and clinical findings of liver abscess after biliary-intestinal anastomosis. Hepato-Gastroenterology 1999; 46: 116-20.

60. Abbasoglu O. Hepatobiliyer sistemin cerrahi infeksiyon hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 549-58.

61. McChesney JA, Northup PG, Bickston SJ. Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion. Dig Dis Sci 2003; 48: 1960-7.

62. Levinson ME, Bush LM. Peritonitis and other intra-abdominal infections. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 821-56.

63. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. Am J. Surg 1993;165: 399 404.

64. Janowitz P, Kratzer W, Zemmler T, Tudyka J, Wechsler JG. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones. Hepatology 1994;20:291-4.

65. Draghi F, Ferrozzi G, Calliada F, Solcia M, Madonia L, Campani R. Power Doppler ultrasound of gallbladder wall vascularization in inflammation: clinical implications. Eur Radiol 2000;10:1587.

66. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis Hepatology 1988; 8: 904-906.

67. Federle MP, Filly RA, Mos AA. Cystic hepatic neoplasm: complementary roles of CT and sonography. Am J Roentgenol 1981; 136: 345-348.

68. Itai Y, Ebihara R, Tohno E, Tsunoda HS, Kurosaki Y, Saida Y, Doy M. Hepatic peribiliary cysts: multiple tiny cysts within the larger portal tract, hepatic hilum, or both. Radiology 1994; 191: 107-110.

69. Harjit K. Bhogal and Arun J. Sanyal, Front Biosci (Elite Ed). 2016; 5: 87–96.

70. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. İnflamation-induced cholestasis. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:946-59.

71. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. Clin Liver Dis 1999; 3:465-75.

72. Kurt C. Evrelerine göre sepsiste karaciğer fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2004.

73. Takehara Y. Can MRCP replace ERCP? J Magn Reson Imaging 1998; 8: 517-534.

74. Soto JA, Alvarez O, Lopera JE, Munera F, Restrepo JC, Correa G. Biliary obstruction: Findings at MR cholangiography and Cross-sectional MR imaging. Radigraphics 2000; 20:353-366.

75. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. Hepatology 1995;22: 1404-1408.

76. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1992; 215:31-36.

77. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. Hepatology 2003; 37:961-969.

78. Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2004; 24:155-64.

79. Kim TU, Kim S, Lee JW, Woo SK, Lee TH, Choo KS, et al. Ampulla of vater: comprehensive anatomy, MR imaging of pathologic conditions, and correlation with endoscopy. Eur J Radiol 2008; 66: 48-64.

80. Hayes DH, Bolton JS, Willis GW, Bowen JC. Carcinoma of the ampulla of vater. Ann Surg 1987; 206: 572–577.

81. Hartmann D, Schilling D, Bassler B, Adamek HE, Layer G, Riemann JF. ERCP and MRCP in the differentiation of pancreatic tumors. Dig Dis 2004; 22: 18–25.

82. Diehl SJ, Lehmann KJ, Gaa J, Meier-Willersen HJ, Wendl K, Georgi M. The value of magnetic resonance tomography (MRT), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the diagnosis of pancreatic tumors. Rofo 1999; 170: 463–469.

83. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. Lancet 2000; 356: 190-193.

84. Buck JL, Elsayed AM. Ampullary tumors: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1993; 13: 193-212.

85. Geiger, A., Nguyen, H., Matern, S. (2000). MRCP and ERCP to detect small ampullary carcinoma. Lancet, 356, 1607-1608.

86. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics,2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30.doi: 10.3322/caac.21166.

87. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C. 2010. Tumors of the pancreas. In Feldman M, Friedman LS, and Brandt LJ, (Eds.). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management (pp. 1017-1034). Retrieved April 04, 2012, from Elsevier.

88. Farrow DC, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. Am J Epidemiol 1990; 132:423-31.

89. Lowenfels AB, Maisenneuve P. Epidemiology and risc factors for pancreatic cancer. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. 2006;20(2):197-209.

90. Aho U, Zhao X, Löhr M, Andersson R. Molecular mechanisms of pancreatic cancer and potential targets of treatment. Scand J Gastroenterol. 2007,42(3):279-96.

91. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. N Engl J Med 1994; 331:81–84.

92. Jensen EH, Borja-Cacho D, Al-Refaie WB, Vickers SM. 2012. In Townsend C.M.Beauchamp R.D., Evers B.M. , Mattox K.L. (Eds), Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. (pp. 1515-1547).

93. Drebin JA, Sun W, Metz JM, Furth EE. 2008. Carcinoma of the Pancreas. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. (Eds), Abeloff's Clinical Oncology. (pp.1595-1611).

94. Maitra A, Fukushima N, Takaori K, Hruban RH. Precursors to invasive pancreatic cancer. Adv Anat Pathol 2005; 12:81–91.

95. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet.2011; 13; 378(9791):607-20.

96. Tekesin O. 2011. Pankreas Kanserleri ve Periampuller Kanserler. Ilter T, (Ed), Klinik Gastroenteroloji ve Atlas. İçinde (737-742). İzmir.

97. Yalniz M, Pour PM. Diabetes mellitus: A risk factor for pancreatic cancer? Langenbecks Arch Surg 2005; 390:66-72.

98. Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarsinoma. Radiol Clin North Am 1989; 7: 121-128.

99. Hommeyer SC, Freeny PC, Crabo LG. Carcinoma of the head of the pancreas: Evaluation of the pancreaticoduodenal veins with Dynamic CT- potentialfor improved accuracy in staging. Radiology 1995; 196: 233-238.

100. Gabata T, Matsui O, Kadaya M, Yoshikawa J, Miyayama S, Takashima T et al. Small pancreatic adenocarcinomas: Efficacy of MR imaging with fat supression and gadolinium enhancement. Radiology 1994; 193: 683-688.

101. Semelka RC, Kroeker MA, Shoenut JP, Kroeker R, Yaffe CS, Micflikier AB. Pancreatic disease: Prospective comparison of CT, ERCP and 1,5 T MR imaging with dynamic gadolinium enhacement and fat supression. Radiology 1991;181: 785-791.

102. Yum HY, Fink AH. Sonographic findings in primary carcinoma of the gallbladder. Radiology 1980; 134: 693–696.

103. Parkin DM.Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2:533–543.

104. Clark HP, Carson WF, Kavangh PV,et al. Staging and Current Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Radiographics. 2005 Oct;25 Suppl 1:S3-23.

105. Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update. Arch Iran Med 2007; 10: 361-71.

106. Kulik LM. Advancements in hepatocellular carcinoma. Curr Opin Gastroenterology 2007; 23: 268-74.

107. A. Kadir Dökmeci Etıologıc factors of extrahepatıc cholestasıs and dıfferentıal dıagnosıs Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(34):28-37.

108. O'Connor OJ, O'Neill S, Maher MM. Imaging of biliary tract disease. AJR Am J Roentgenol 2011; 197: W551-8.

109. Anamurluoğlu, Ezgi, and Nuray Haliloğlu. "Edinsel safra yolu hastalıklarında görüntüleme bulguları." (2016). DOI: 10.5152/turkjradiol.2016.170.

110. Karani, J. (2003). The biliary tract. In: Sutton D (ed). Textbook of Radiology and Imaging. London: Churchill Livingstone, 711-736.

111. Rumack CM, Willson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound. 2nd ed, St. Louis: CV Mosby, 1998: 175-224.

112. Karani J, Biliary Tract, Sutton D. Textbook of Radiology and Ġmaging. 6th ed, Newyork: Churchill Livingstone, 1998: 956-957.

113. Sainani NI, Catalano OA, Holalkere NS et al. Cholangiocarcinoma: current and novel imaging techniques. Radiographics 2008; 28:1263–87.

114. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR et al. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005;366:1303–14.

115. Tessler FN, Lockhart ME. The Biliary Tract. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RS, Heiken JP (eds). Computed Body Tomography with MRI Correlation. 4th ed. Volume 2. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2006:931-938.

116. Nesbit GM, Johnson CD, James EM et al. Cholangiocarcinoma: diagnosis and evaluation of resectability by CT and sonography as procedures complementary to cholangiography. Am J Roentgenol 1988;151:933–8.

117. Zech C, Schoenberg S, Reiser M et al. Cross-sectional imaging of biliary tumors: current clinical status and future developments. Eur Radiol 2004; 14:1174–87.

118. Burak K, Angulo P, Pasha TM et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2004; 99:523–6.

119. Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH et al. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. Am J Roentgenol 1998; 171:651–8.

120. Saluja SS, Sharma R, Pal S et al. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: a prospective study. MHPB 2007; 9:373–82.

121. Lee HY, Kim SH, Lee JM et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. Radiology 2006; 239:113–21.

122. Morgan RA, Adam A. Percutaneous management of biliary obstruction. Gazelle GS, Saini S, Mueller PR (editors). Hepatobiliary and Pancreatic Radiology Imaging and Intervention. 1st ed, New York: Thieme, 1998: 154-170.

123. Erden A. MR kolanjiopankreatografi. Erden Ġ (editor). Gövde Manyetik Rezonans. 1. Baskı, Ankara: Tuna Matbacılık, 2005: 29-38.

124. Albert JG, Riemann JF. ERCP and MRCP - when and why. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16: 399-419.

125. Pavone P, Laghi A, Catalano C, Panebianco V, Fabiano S, Passariello R. MRI of the biliary and pancreatic ducts. Eur Radiol 1999; 9: 1513-1522.

126. Brand M, Bizos D and O'Farrell P. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007345.

127. Lopera JE, Soto JA and Mu´ nera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the 8 | Ajaypal Singh et al. at SakaryaUniversity on February 11, 2016 http://gastro.oxfordjournals.org/ Downloaded from extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. Radiology 2001; 220:90–6.

128. Lee SS, Kim MH, Lee SK et al. MR cholangiography versus cholangioscopy for evaluation of longitudinal extension of hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest Endosc 2002; 56:25–32.

129. Cui XY. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2010; 16:3196–201.

130. Kim MJ, Mitchell DG, Ito K et al. Biliary dilatation: differentiation of benign from malignant causes–value of adding conventional MR imaging to MR cholangiopancreatography. Radiology 2000;214:173–81.

131. Park MS, Kim TK, Kim KW et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. Radiology 2004;233: 234–40.

132. Fulcher AS and Turner MA. HASTE MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. Am J Roentgenol 1997;169:1501–5.

133. Gazelle, G.S., Saini, S., Mueller, P.R. (1998). Hepatobiliary and Pancreatic Radiology Imaging and Intervention. New York: Thieme, 154-170.

134. Goldberg SN, Livraghi T, Solbiati L, Gazelle GS. In situ ablation of focal hepatic neoplasms. Gazelle GS, Saini S, Mueller PR (editors). Hepatobiliary and Pancreatic Radiology: İmaging and intervention. 1st ed, New York: Thieme, 1997: 470-502.

135. Taylor AJ, Gore RM. Endoscopic retrograd cholangiopancreatography. Gore RM, Levine MS (editors). Textbook of Gastrointestinal Radiology. 2nd ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2000: 1277-1290.

136. Roszler M, Campbell WL. Post-ERCP pancreatit: association with urographic vizualizaton during ERCP. Radiology 1985; 157: 595–598.

137. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT et al. EUSguided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. Am J Gastroenterol 2004; 99:45–51.

138. Dewitt J, Misra VL, LeBlanc JK et al. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. Gastrointest Endosc 2006; 64:325–33.

139. Khashab MA, Fockens P and Al-Haddad MA. Utility of EUS in patients with indeterminate biliary strictures and suspected extrahepatic cholangiocarcinoma (with videos). Gastrointest Endosc 2012; 76:1024–33.

140. Nakamuta M, Tanabe Y, Ohashi M et al. Transabdominal seeding of hepatocellular carcinoma after fine-needle aspiration biopsy. J Clin Ultrasound 1993;21:551–6.

141. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F et al. Tumor seeding from percutaneous biliary catheters. Ann Surg 1989;209:708–15.

142. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB et al. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. HPB (Oxford) 2011; 13:356–60.

143. Gleeson FC, Rajan E, Levy MJ et al. EUS-guided FNA of regional lymph nodes in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest Endosc 2008; 67:438–43.

144. Rosen CB, Heimbach JK and Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. Transplant Int 2010; 23:692–7.

145. Turner MA, Fulcher AS. Gallbladder and biliary tract: normal anatomy and examination techniques. In: Gore RM, Levine MS, eds. Textbook of Gastrointestinal Radiology. Vol 2. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1250-1276.

146. Castaneda-Zuniga WR: Ġnterventional Radiology. Baltimore: Williams&Wilkins 1997; 1439-1573.

147. Koprowski, H., et al., Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somatic Cell Genet, 1979. 5(6): p. 957-71.

148. Hess, V. et al., CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. Lancet Oncol,2008. 9(2): p. 132-8.

149. Locker, G.Y., et al., ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol, 2006. 24(33): p. 5313-27.

150. Zizza, C. A.; Ellison, K. J.; Wernette, C. M. (2009). "Total Water Intakes of Community-Living Middle-Old and Oldest-Old Adults". The Journals of Gerontology Series A: Biological and Medical Sciences. 64 (4): 481-486.

151. Mabula JB, Gilyoma JM, Michembe MD et al. Predictors of Outcome among patients with Obstructive jaundice at Bugando Medical Centre in north-western Tanzania. Tanzania Journal of Health Research. Volume 15, Number 4, October 2013.

152. Özemir, İbrahim Ali, et al. "Mekanik ikterli hastaların tanı ve tedavisi ile ilgili deneyimler." Marmara Medical Journal 24.2 (2011): 119-122.

153. Morse TS, Deterling RA. Obstructive Jaundice in Elderly Patient. Am J. Surg. 1962 Oct; 104: 587-90.

154. Chalya, Phillipo L., Emmanuel S. Kanumba, and Mabula Mchembe. "Etiological spectrum and treatment outcome of Obstructive jaundice at a University teaching Hospital in northwestern Tanzania: A diagnostic and therapeutic challenges." BMC research notes 4.1 (2011): 147.

155. Roy, Bimal Chandra, et al. "Etiological Spectrum of Obstructive Jaundice in a Tertiary Care Hospital." Global Journal of Medical Research (2015).

156. Verma, S., et al. "Obstructive jaundice-aetiological spectrum, clinical, biochemical and radiological evaluation at a tertiary care teaching hospital." The Internet Journal of Tropical Medicine 7.2 (2010).

157. Khurram siddique, Qasim Ali, Shirin Mirza, Aiza Jamil, Aisha Ehsan, Sarmad Latif et al. Evaluation of etiological spectrum of obstructive jaundice. J Ayub Med Coll Abbottabad 2008; 20 (4). 62-66.

158. Channa NA, Khand FD, Bhanger MI, Leghari MH. Surgical incidence of Cholelithiasis in Hyderabad and adjoining areas (Pakistan). Pak J Med Sci 2004; 20: 13–7.

159. Aziz M, Ahmad N, Faizullah. Incidence of malignant obstructive jaundice. A study of hundred patients at Nishtar Hospital Multan. Ann KE Med Coll 2004;10:71–3.

160. Raed Jawad Witwit. Relation between the clinical presentation and etiology of obstructive jaundice. Kufa Med Journal 2011; 14 (1): 209-213.

161. Güler, Osman, et al. Biliyer Obstrüksiyon Nedenleri ve Uygulanan Tedaviler; 139 Olguluk Seri.

162. Syed, N., et al. "Etiological spectrum of obstructive jaundice."Medical channel 16 (2010): 299-301.

163. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman and Lawrence J. Brandt. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set, 10th Edition 2016.

164. Neki NS, Jaundice in Elderly. JK Science. Vol. 15 no:3, July-September 2013.

165. Tyson Gia L., and Hashem B. El-Serag. "Risk factors for cholangiocarcinoma." *Hepatology* 54.1 (2011): 173-184.

166. Yu, Zhong, et al. "Age and gender analysis of jaundice patients."The Journal of Bioscience and Medicine 2.2 (2012).

167. ALTINTAŞ, Engin, Anıl TOMBAK, and Burçin TELLİOĞLU. "Ciddi hiperbilirübinemi nedenleri, tanı ve sağaltımı." akademik gastroenteroloji dergisi 9.1 (2010).

168. Whitehead, M. W., I. Hainsworth, and J. G. C. Kingham. "The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality." Gut 48.3 (2001): 409-413.

169. Majid TA, Faraj WK and Kadem MJ. Surgically Treated Obstructive Jaundice. Iraqi Journal of Gastroenterology. 2011; Issue 1,vol 5: 24-29.

170. Moghimi, Mehrdad, et al. "Obstructive jaundice in Iran: factors affecting early outcome." Hepatobiliary Pancreat Dis Int 7.5 (2008): 515-519.

171. Bekele, Z., and A. Yifru. "Obstructive jaundice in adult Ethiopians in a referral hospital." Ethiopian medical journal 38.4 (2000): 267-275.

172. Cheema, K. M., F. Ahmad, and S. H. Gondal. "Evaluation of etiological incidence and diagnostic modalities in obstructive jaundice." Pak Postgrad Med J 12.4 (2001): 160-4.

173. Ravel R. Liver and biliary tract tests. In: Ravel R, ed. Clinical Laboratory Medicine, 6th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book; 1995: 309-329.

174. Yucel E. C-Reaktif Protein ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. İç Hastalıkları Dergisi, www,ichastaliklari.org. 2004; 11: 042-052.

175. Pitiakoudis, M., et al. "Predictive value of risk factors in patients with obstructive jaundice." Journal of international medical research 32.6 (2004): 633-638.

176. O'Connor OJ, O'Neill S, Maher MM. Imaging of biliary tract disease. AJR Am J Roentgenol 2011; 197: W551-8.

177. Tse F, Barkun JS, Romagnuolo J, et al. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. HPB (Oxford) 2006; 8: 409–425.

178. Farrukh, Syed Zea-ul-Islam, et al. Comparison of Ultrasound Evaluation of Patients of Obstructive Jaundice with Endoscopic Retrograde Cholangiopankreatography Findings. Journal of Ayub Medical College Abbottabad 28.4 (2016): 650-652.

179. Al-Obaidi S, Al-Hilli MR, Fadhel AA. The Role of ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of obstructive jaundice. Iraqi Postgrad Med J 2007; 6 (1): 7–17.

180. Stott MA, Farrands PA, Guyer PB, Dewbury KC, Browning JJ, Sutton R. Ultrasound of the common bile duct in patients undergoing cholecystectomy. J Clin Ultrasound 1991; 19: 73-6.

181. Yeh BM, Liu PS, Soto JA, Corvera CA, Hussain HK. MR imaging and CT of the biliary tract. Radiographics 2009; 29: 1669-88.

182. Anamurluoğlu E, Nuray H. Edinsel safra yolu hastalıklarında görüntüleme bulguları. Türk Radyoloji Derg 2016; 35: 24-33.

183. Bhargava, Satish K., et al. "Imaging in obstructive jaundice: A review with our experience." JIMSA. January-March 26 (2013): 12-14.

184. Qiao Q, Zhao Y, Ye M, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. World J Surg 2007;31:137–143.

185. Skordilis P, Mouzas IA, Dimoulios PD, et al. Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study. BMC Surg 2002;2:1.

186. Björnsson, Einar, et al. "Fate of patients with obstructive jaundice."Journal of hospital medicine 3.2 (2008): 117-123.

187. Munir, K., et al. "The role of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) in obstructive jaundice. Journel Pakistan Medical Association 54.3 (2004): 128-132.

188. Huis, M., et al. "Obstruction icterus--our experience." Acta medica Croatica: casopis Hravatske akademije medicinskih znanosti 60.1 (2005): 71-76.