

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLANJİT TABLOSU İLE GELEN İNDETERMİNE SAFRA
YOLU DARLIĞI OLAN HASTALARIN AYIRICI TANISINDA
SAFRA CA19-9 VE CEA DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK
DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. EMİNE ÜLKÜ AKÇAY

MAYIS 2016

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLANJİT TABLOSU İLE GELEN İNDETERMİNE SAFRA
YOLU DARLIĞI OLAN HASTALARIN AYIRICI TANISINDA
SAFRA CA19-9 VE CEA DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK
DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. EMİNE ÜLKÜ AKÇAY

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. AHMET TARIK EMİNLER
MAYIS 2016

TEZ ONAYI

‘Kolanjit Tablosu İle Gelen İndetermine Safra Yolu Darlığı Olan Hastaların Ayırıcı Tanısında Safra CA19-9 Ve CEA Düzeylerinin Prognostik Değeri’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 17.11.14 tarih ve 16214662/050.01.04/142 sayılı oturumda görüőülen tez teklifi kararı ve 08.12.14 tarihli düzeltme amaçlı teklif kararı ile etik kurallara uygun görüldü.



BEYAN

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 08.12.14 tarih ve 1621462/050.01.04/153 sayılı oturumda görüülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 13/05/16

Emine Ülkü AKÇAY

İmza

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın **Prof. Dr. Ali Tamer'e**,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yazım aşamasında bana çok yardımcı olan Sayın **Yrd. Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler'e**, Sayın **Prof. Dr. Erkan Parlak'a**, Sayın **Doç. Dr. Mustafa İhsan Uslan'a**, Sayın **Doç. Dr. Savaş Sipahi'ye**, diğer hocalarıma ve tüm uzman hekimlere,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın **Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e**, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın **Prof. Dr. Oğuz Karabay'a**,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Asistanlık süresince dostluğunu ve tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve her türlü konuda destek olan **Dr. Saadet Sayan** ve **Dr. Hasan Ergenç'e**

Hekimlik mesleğine sahip olmamda ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan **aileme**, desteğiyle her zaman yanımda olan **sevgili eşime**, kızım **Zeynep Sena'ya** teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Emine Ülkü AKÇAY

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

Onay.....	i
Beyan.....	ii
Teşekkür	iii
Özet.....	iii
İngilizce Özet (Abstract).....	vii
Kısaltma ve Simgeler	ix
Tablolar.....	xi
Şekiller.....	Error!
ror! Bookmark not defined.	ii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	Error! Bookmark not defined.
2.1. Anatomi	3
2.2. İndetermine Safra Yolu Darlığı	8
2.3. Radyolojik Testler	Error! Bookmark not defined.
2.4. Safra yolları tıkanıklığı şüphesi olan hastalara önerilen görüntüleme algoritması.....	19
2.5. Kolanjit.....	21
2.6. Tümör Belirteçleri.....	23
3. Gereç ve Yöntem.....	28
3.1. Çalışma grubu.....	28
3.2. Radyolojik Testler.....	29
3.3. Biyokimyasal Ölçümler.....	29
3.4.İstatistiksel Grup	29
4. Bulgular.....	31
5. Tartışma.....	35
6. Kaynaklar.....	39
7. Ekler.....	54

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Kolanjit, safra yolu enflamasyonu ve enfeksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Biliyer obstruksiyon bulguları ve safrada bakteri artışı ile karakterize bir tablodur. Etyolojisinde koledokolitiazis, benign biliyer darlık, malign biliyer darlık ve primer sklerozan kolanjit gibi hastalıklar yer alır. Tanısında kullanılan klinik bulgular; biliyer sistem hastalığı, ateş ve/ veya titreme, sarılık, sağ üst kadranda ağrısı iken laboratuvar bulgularında ise lökositoz, C Reaktif Protein (CRP) yüksekliği, anormal transaminaz düzeyleri, görüntüleme bulguları olarak da koledok ve/ veya intrahepatik safra yollarında dilatasyon tespit edilebilir. Biz bu çalışmamızda indetermine safra yolu darlığı kliniği olan kolanjitli hastalarda safradaki karsinembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen (CA 19-9) düzeylerinin aktif hastalık ve iyileşme dönemindeki düzeylerini değerlendirerek benign-malign etyoloji ayırımında kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya SB. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde kolanjit tanısı ile yatarak takip edilen 34 hasta dahil edildi. Bu hastalara Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreografi (ERCP) yapılarak nazobiliyer drenaj kateteri takılıp uygun şekilde safra örnekleri alınıp safra CEA ve CA 19-9 düzeyi bakıldı. Hastaların ateşsiz geçirilen 48. saat sonunda, var olan nazobiliyer kateter yoluyla safradan aynı incelemeler tekrar edildi. Bu düzeylerdeki varsa değişimlerin hastaların dosyalarındaki son tanıları (malign biliyer darlık-benign biliyer darlık) ile olan ilişkisine bakıldı.

SONUÇLAR: Çalışmaya 21' i benign, 13' ü malign olmak üzere toplam 34 hasta dahil edildi. Serum CEA değeri ve serum CA 19-9 değeri, tedavi öncesi ve sonrası dönemde, malign grupta benign gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla (p=0.004, p=0.007), (p=0.014, p=0.007)). Safra CEA değeri ve safra CA 19-9 değeri, tedavi öncesi ve sonrası dönemde, benign ve malign hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (sırasıyla (p=0.651, p=0.313) (p=0.764, p=0.721)). Benign hasta grubunda, tedavi sonrasında, serum CEA değeri ve safra CA 19-9 değeri istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermezken (sırasıyla p=0.481, p=0.505), safra CEA

değeri ve serum CA 19-9 değeri istatistiksel olarak anlamlı bir dūşme göstermiştir (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.010$). Malign hasta grubunda, tedavi sonrasında, serum CEA değeri, safra CEA değeri, serum CA 19-9 değeri, safra CA 19-9 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir (sırasıyla; $p=0.313$, $p=0.310$, $p=0.465$, $p=0.917$).

Çalışmamızda kolanjitte prezente olan indetermine safra yolu darlığı olan hastalarda özellikle safra CEA düzeyinin seri ölçümünün benign-malign ayırımında değerli olabileceği düşünölmüştür.

TARTIŞMA: Safra darlık etyolojisinde ilk ekarte edilmesi gereken kolanjiosellöler kanserlerdir. Bu tanıda, serum ya da safra CEA ve CA 19-9 düzeyleri, sensitivite ve spesifiteleri değişkenlik gösteren belirteçlerdir. Çalışmamız safra CEA ve serum CA 19-9 düzeylerinde saptanan düşmenin safra darlıklarının benign-malign etyoloji ayırımında kullanılabileceğini destekler niteliktedir.

ANAHTAR KELİMELELER: CEA, CA19-9, kolanjit, safra

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Background and purpose: cholangitis, a disease characterized by inflammation and infection of the biliary tract. It is a manifestation characterized by bacterial growth and biliary obstruction signs. Its etiology includes choledocholithiasis, biliar stricture and primary sclerosing cholangitis. Clinicals findings for the diagnosis are biliary tract disease, fever and/or chills, jaundice, right upper quadrant pain whereas laboratory findings are leukocytosis, CRP elevation, abnormal transaminase levels and imaging findings are identified as common bile duct and/or dilatation in intrahepatic bile ducts. In this study, we aimed to assess the CEA and CA 19-9 levels on biliary stricture patients with cholangitis during active disease and recovery period and investigate the availability of benign and malignant etiology distinction.

Material-methods: The study included 34 hospitalized patients with a diagnosis of cholangitis at Sakarya University Training and Research Hospital. ERCP was performed and bile samples were taken in accordance with nasobiliary drainage catheter insertion and bile CEA and CA 19-9 levels were measured. Same examination of bile were performed through existing catheter at the end of 48 hours passed without fever. Changes in these levels-if any- were evaluated with patients final diagnoses (malign biliary stricture-benign biliary stricture) in their file.

Results: A total number of 34 patients including 21 with benign and 13 with malignant were included in this study. During pre and post treatment period, serum CEA and serum CA 19-9 levels of malignant group was significantly higher than benign group. (respectively ($p=0.004$, $p=0.007$), ($p=0.014$, $p=0.007$)). Bile CEA and biliary CA 19-9 levels did not show a significant difference between benign and malignant group of patients during pre and post treatment period (respectively ($p=0.651$, $p=0.313$) ($p=0.764$, $p=0.721$)). In benign group of patients, while serum CEA and bile CA 19-9 levels did not vary statistically significant ($p=0.481$, $p=0.505$), bile CEA and serum CA 19-9 levels showed a statistically significant reduction ($p=0.006$, $p=0.010$) after treatment. In malignant patients, serum CEA

level, bile CEA level, serum CA 19-9 level, biliary CA 19-9 levels did not show a statistically significant change (respectively $p = 0.313$ and $p = 0.310$, $p = 0.465$, $p = 0.917$) after treatment.

DISCUSSION: Cholangiocellular cancer should be eliminated first in biliary stricture etiology. In this diagnosis, serum or bile CEA and CA 19-9 levels, sensitivity and specificity are markers of variability. Our study concludes that detected dropping levels of bile CEA and serum CA 19-9 could be used to distinguish benign and malignant etiology of biliary strictures.

Key words: CEA, CA 19-9, cholanjitis, bile



KISALTMA VE SİMGELER

AFP	Alfa Feto Protein
AOSC	Akut Obstruktif Süpüratif Kolanjit
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA19-9	Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA	Karsine Embriyonik Antijen
CRP	C- Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
DWI	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
ES	Endoskopik Sfinkterotomi
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FNA	İnce İğne Aspirasyon
GIS	Gastro İntestinal Sistem
LDH	Laktat Dehidrogenaz
IDUS	İntraduktal Ultrasonografi
IL-6	İnterlökin 6
İV	İntravenöz
İVK	İntravenöz Kolanjiografi
MDCT	Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi
MMP-7	Matriksmetalloproteinaz-7
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUS5AC	Müsin-5AC
NBD	Nazobilier Drenaj
PCT	Prokalsitonin
PSA	Prostat Spesifik Antijen

PTK	Perkütan Transhepatik Kolanjiografi
RNA	Ribonükleik asit
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TTR	Transtiretin
USG	Ultrasonografi
WBC	White Blood Cell



TABLolar**SAYFA NO:**

Tablo 1: Safra darlıklarının etiyojisi.....	9
Tablo 2: Akut kolanjit etiyojisi.....	22
Tablo 3: Akut kolanjit şiddet değeriendirme kriterleri.....	23
Tablo 4: Grupların yaş ve cinsiyet açısından dağılımları.....	30
Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası serum biyokimyasal parametreleri.....	31
Tablo 6: Tedavi öncesi ve sonrası serum ve safra CEA düzeyleri değeriimleri arasındaki ilişki.....	32
Tablo 7: Tedavi öncesi ve sonrası serum ve safra CA 19-9 düzeyleri değeriimleri arasındaki ilişki.....	33

ŞEKİLLER

Şekil 1: Safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarının anatomisi.....	4
Şekil 2: Karaciğerin segmental anatomisi.....	5
Şekil 3: Pankreatikobiliyer ağaç	7
Şekil 4: Tedavi öncesi ve sonrası serum ve safra CEA düzeyleri değişimleri.....	32
Şekil 5: Tedavi öncesi ve sonrası serum ve safra CA 19-9 düzeyleri değişimleri.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolanjit, ilk olarak 1877 yılında Charcot tarafından ateş, sarılık ve karın sağ üst kadranda ağrı triadı ile tanımlanmıştır. 1959' da ise Reynolds ve Dargan, kolanjitin şok ve mental durum bozukluğu ile karakterize olan ağır bir formunu bildirmişlerdir. Akut kolanjit, safrada bakteri bulunması ve biliyer obstruksiyon ile karakterizedir. İki koşuldan birinin olmaması durumunda kolanjit gelişmemektedir.

Etyolojide başlıca koledokolitiazis, benign biliyer stenoz, biliyer anastomoz ve maligniteye sekonder darlık, sklerozan kolanjit ve safra yolu girişimleri rol oynamaktadır.

Safra darlıklarının teşhisi genellikle zor olduğundan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Geleneksel olarak, safra darlıkları temel laboratuvar, karın görüntüleme ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) sonrasında tanı konulmadığında belirsiz kabul edilir. Safra darlıklarının % 30' u iyi huylu olabilir, ancak, büyük çoğunluğu kötü huyludur ve iki ana malignite pankreas adenokarsinom ve kolanjiokarsinoma olarak ayrılmaktadır.

Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) ilk defa kolorektal kanserli hastalarda belirlenen bir tümör belirteci olmasına rağmen diğer gastrointestinal sistem ve Adenokanserli hastalarda da yüksek değerler saptanabilmektedir. Özellikle pankreas kanseri için sensitivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (%71-93). Biliyer sistem kanserlerinin %70-90' ında yükseldiği bildirilmiştir. Ancak bazı benign safra yolu hastalıklarında da CA 19-9 değerinde non-spesifik yükselmelerin olduğu gösterilmiştir.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) onkofetal bir glikoprotein olup normal mukoza hücrelerinden salgınır. Özellikle kolon adenokarsinomlarında ise aşın miktarda saptanmaktadır. Ayrıca çalışmalarda mide, pankreas ve safra yolu kanserlerinde de kanda artmış CEA düzeylerinin tanısız değerliliği gösterilmiştir. Özellikle safra yolu kanseri varlığını ortaya koymada safra CEA düzeyleri ile ilgili de yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak koledok taşı gibi benign safra yolu hastalıklarında da safra CEA düzeylerinde non-spesifik yükseklikler saptanmıştır.

Karsinoembriyonik antijen ile CA 19-9 kombine kullanımında biliyer sistem kanser tanısı için spesifite ve sensitivite artmaktadır. Bununla beraber benign hastalıklara bağlı gelişen kolanjit hastalarında da serum CEA ve CA 19-9 düzeylerinde anlamlı yükselmeler olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız; kolanjit kliniği ile ünitemize başvuran indetermine safra yolu darlığı tespit edilen hastalarda serum ve safra sıvısında bakılan CEA ve CA 19-9 değerlerinde hastalık iyileşme sürecindeki değişimlerin altta yatan etyolojinin benign-malign ayırımını yapabilmadaki değerliliğini ortaya çıkarmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Anatomi

Safra kesesi, karaciğerin sağ ve sol lobları arasında yer alan interlobar fissürün kaudal ucunda lokalize ovoid şeklinde bir organdır. Boyut ve şekil değişikliği göstermekle birlikte relakse durumdayken ortalama 10 cm uzunluğunda ve 3-5 cm çapında olup, duvar kalınlığı 2-3 mm' dir. Hacmi normalde 30-50 cm³ kadardır. Ancak duvarının genişleme kabiliyetinin fazla olmasından dolayı 200-250 cm³'e kadar genişleyebilir (1).

Dört kısımdan oluşur;

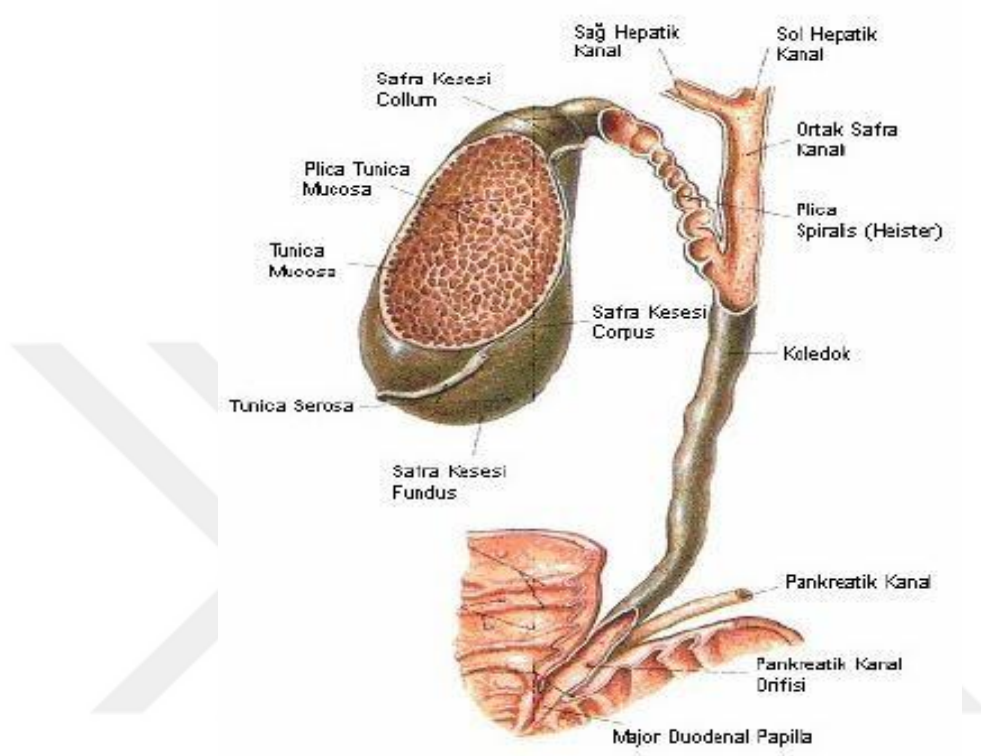
- 1.Fundus
- 2.Korpus
- 3.İfundubulum (Hartmann poşu)
4. Boyun (2)

Safra kesesinin fundusu, önde veya aşağıda olup; ekseni, karaciğerin ön kenarına, boyun bölümü ekseni ise porta hepatis'e yöneliktir. Kesenin lokalizasyonu, karaciğer içinde safra kesesi fossası içine gömülü olabileceği gibi, iliak fossaya kadar sarkabilir. Bu sarkmanın klinik herhangi bir önemi yoktur (3,4).

İfundubulum veya Hartmann poşu olarak adlandırılan kısım boyun ile gövde arasındaki kısım olup kese taşları, en sık buraya yerleşir. Safra kesesinin boynundaki ve sistik kanal duvarındaki helikal şekilde müköz membran katlantılarına 'Heister valvleri' ismi verilir. Safra kesesinin longitudinal boyutu 7-10 cm, antero-posterior (A-P) çapı 3-4 cm' dir (5).

Sistik kanal, safra kesesini ortak hepatik kanalla birleştiren bu kanalın uzunluğu değişken olmakla birlikte ortalama 2-4 cm arasında olup çapı 3-4 cm' dir. Hepatoduodenal ligaman içinde ilerleyen sistik kanal ortak hepatik kanalın supraduodenal kısmıyla birleşir (6).

Safra yolları, intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki bölüme ayrılır (Şekil 1).

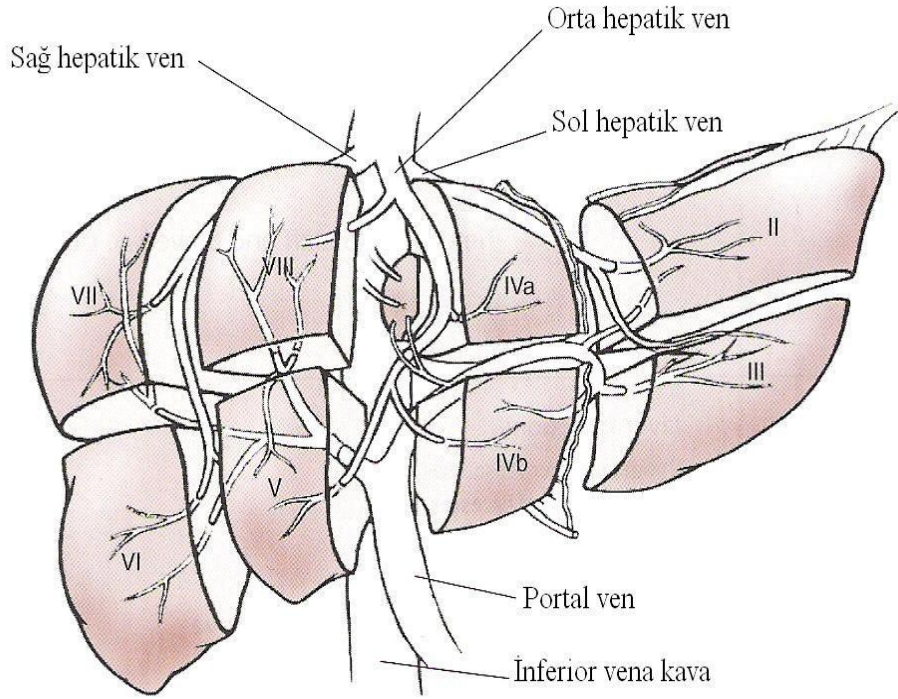


Şekil 1. Safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarının anatomisi (7)

İntrahepatik safra kanallarının anatomisi karaciğerin segmental anatomisini takip eder. Günümüzde karaciğer, “Couinaud” tarafından tanımlanan ve sınırlarını damarların çizdiği segmentasyon sistemine göre, sekiz ayrı segmente ayrılmıştır (Şekil 2). Orta hepatic ven, inferior vena cava ve safra kesesi yatağını birleştiren longitudinal düzlem ile karaciğer sağ ve sol loblara ayrılır. Sağ hepatic venden geçen uzunlamasına düzlem sağ lobu ön (8 ve 5) ve arka (7 ve 6) segmentlere ayırır. Sol hepatic venden geçen longitudinal düzlem de sol lobu iç (4A ve 4B) ve dış (2 ve 3) segmentlere ayırır. Bu 3 düzlemle karaciğer 4 parçaya ayrılmıştır. Bu 4 parça portal venden geçen aksiyal bir düzlemle ikiye ayrılırsa ortaya 8 segment

çıkar.

1.segment, ligamentum venozum ve inferior vena kava fissürleri arasında kalan kaudat lobdur (8).



Şekil 2. Karaciğerin segmental anatomisi (I:Kaudat lob, II: Sol lob lateral segment superior subsegment, III: Sol lob lateral segment inferior subsegment, IVa: Sol lob medial segment superior subsegment, IVb: Sol lob medial segment inferior subsegment, V:Sağ lob anterior segment inferior subsegment, VI: Sağ lob posterior segment inferior subsegment, VII: Sağ lob posterior segment superior subsegment VIII: Sağ lob anterior segment superior subsegment) (9)

İntrahepatik safra yolları portal triadda hepatik arter ve portal ven dalları ile birlikte bulunur. En küçük interlobuler kanallar birleşerek septal safra kanallarını oluşturur, septal kanallar da sağ ve sol ana hepatik kanalları meydana getirir (10). Sağ hepatik kanal ana safra kanalının hemen yakınından dallanmaya başlar ve yaklaşık hastaların %60' ında sağ lob posterior segmentini direne eden dorsokaudal dal ve anterior segmenti direne eden ventrokranial dala ayrılır. Sağ posterior kanal 6. ve 7. segmentleri, sağ anterior kanal 5. ve 8. segmentleri direne eder. Sol hepatik kanal daha anteriordadır ve sağ hepatik kanala göre daha uzun ve geniştir. Sol hepatik

kanalın sağa göre daha uzun olması obstrüksiyonlarda dilatasyona yatkınlığa neden olur. Kaudat lobu direne eden safra kanalı, genellikle sol veya sağ hepatik kanal ile birleşerek duktal drenajı değişiklik gösterir (4, 11, 12).

Sağ ve sol hepatik kanal birleşerek ortak hepatik kanalı oluşturur. Ekstrahepatik safra yollarının başlangıç bölümünü, ana hepatik kanal oluşturur. 2-4 cm uzunluğundaki ana hepatik kanal omentum minusun ligamentum hepatoduodenale parçasının sağ kenarında, arteria hepaticanın ve vena portanın sağında ve her iki damarın ventralinde bulunur. Omentum minus içinde dar bir açı yaparak duktus sistikus ile birleşir ve koledoku oluşturur. Bu birleşme bazen çok yukarıda, bazen çok aşağıda olabilir. Çok nadir de olsa ana hepatik kanal ve sistik kanal hiç birleşmezler ve ayrı ayrı duodenuma açılırlar (11).

Koledok, ortalama 7-11 cm uzunluğunda ve 5-10 mm genişliğindedir.

Koledoğun dört parçası vardır:

1. Supraduodenal bölüm: Hepatoduodenal ligaman içinde bulunur.
2. Retroduodenal bölüm: Vena kava inferiorun anteriorunda bulunur. Uzunluğu 1.5-2 cm'dir.
3. Retropankreatik bölüm: Posteriorunda vena kava inferior, solunda vena porta bulunur.
4. İntramural bölüm: Duodenum ikinci kısım duvarında bulunur. Bu parçanın uzunluğu 1-1.5 cm'dir. Bu kısım duodenum duvarını çaprazlar ve vater papillasında duodenuma açılır. Ampulla Vateri pankreatobiliyer kanalın papilla içindeki dilatasyonudur. Ampulla Vateri düzeyinde ortak safra kanalı ve pankreatik kanal distal ucunu çevreleyen ve safra akışını kontrol eden düz kas hücrelerine Oddi sfinkteri adı verilir (13-15).

Arterleri; Safra kesesi ve sistik kanalı genellikle a.hepatica propria' nın sağ dalından ayrılan sistik arter besler.

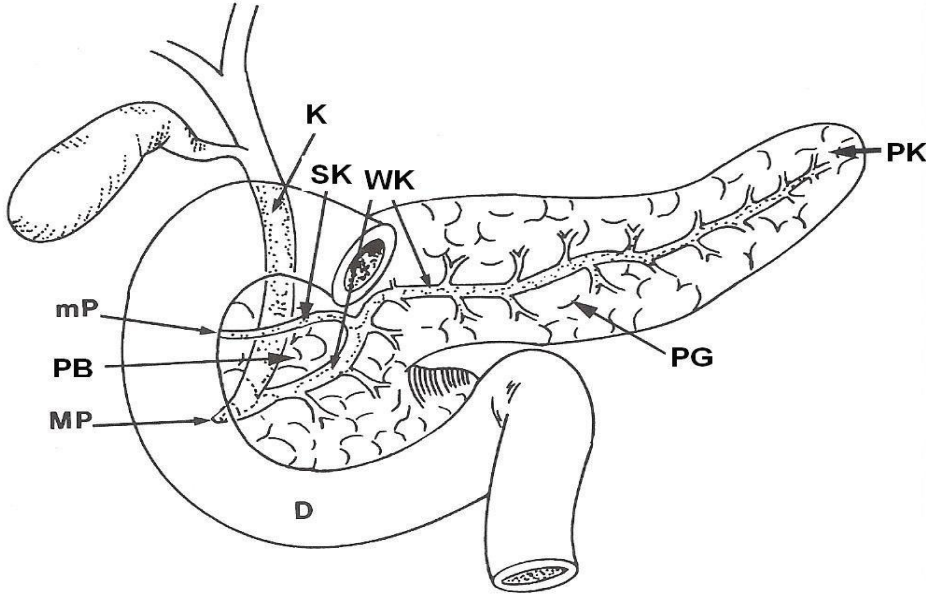
Venleri; Safra kanalları ve safra kesesi boynunun venleri kısmen portal vene kısmen de doğrudan karaciğer venlerine açılır. Sistik ven portal venin sağ dalı ile birleşir. Safra kesesinin fundus ve korpus bölümlerinin venleri, doğrudan karaciğere açılır.

Lenf drenajı; pankreas başından gelen lenfatikler ile anastomoz yapar.

Sinirleri; Çölyak pleksustan çıkmaktadır. Bu pleksusa sempatikler n. Splanchnicus'

lardan, parasempatikler ise n. Vagus' tan gelir. Sensitif lifler de sağ n. Phrenicus' dan gelir.

Pankreas, anterior pararenal mesafede, duodenum kavsi ve dalak hilusu arasında retroperitoneal olarak yerleşmiş, endokrin ve ekzokrin fonksiyonları olan bir organdır. Uzunluğu 12-20 cm, genişliği 3-5 cm, kalınlığı 1-3 cm arasında değişmektedir. Baş, unsinat proçes, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş kısımda incelenir. Ana pankreatik kanal (Wirsung kanalı) pankreasın kuyruğundan başa doğru uzanarak, sıklıkla 'Oddi sfinkteri' vasıtasıyla duodenumun ikinci parçasına direne olur. Ancak olguların %10' unda embriyolojik olarak dorsal endoderm yaprağından gelişen pankreas baş bölümünün drenajı aksesuar pankreatik kanal vasıtasıyla (Santorini kanal) minör duodenal papillaya olur (Şekil 3).



Şekil 3. Pankreatikobiliyer ağaç (K: Koledok, SK: Santorini Kanalı, WK: Wirsung Kanalı, PB: Pankreas Başı, PG: Pankreas Gövdesi, PK: Pankreas Kuyruğu, mP: Minör Papilla, MP: Major Papilla, D: Duodenum) (23)

2.2. İndetermine Safra Yolu Darlığı

Safra darlıklarının teşhisi genellikle zor olduğundan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Geleneksel olarak, safra darlıkları temel laboratuvar, karın görüntüleme ve ERCP sonrasında tanı konulamadığında belirsiz kabul edilir.

Safra darlıklarının % 30' u iyi huylu olabilir, ancak büyük çoğunluğu kötü huyludur ve iki ana malignite pankreas adenokarsinom ve kolanjiokarsinoma olarak ayrılmaktadır (16). Safra darlıklarındaki malignite ameliyat öncesi teşhis edilemez ise nihai karar için büyük bir ameliyat gerekebilir.

Cerrahi literatür cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların yaklaşık % 15-24' ünün iyi huylu etyoloji olduğunu söyler, ancak iyi huylu etyolojiyi maligniteden kesin olarak ayırt etmek için klinik yada radyolojik herhangi bir özellik bulunmamaktadır. Bunun için en uygun tedavi ve olası ameliyat planlaması için operasyon öncesi malignitenin teşhisi çok önemlidir.

Safra kanalı prosimal ekstra hepatik kısmı; dolayısıyla belirsiz safra duktus darlığı olan hastalarda ana hedef altta yatan bir kolanjiokarsinomu ekarte etmektir. Belirsiz darlık hastalarında uygulanan klinik yaklaşım, geniş kapsamlı bir fizik muayeneyi içermelidir. Özellikle maligniteyi işaret eden kilo kaybı, karın veya sırt ağrısı, kötüleşen genel fiziki durum ve son bir yıl içinde geçirilen ameliyatlara gibi durumlara özen gösterilmelidir.

Safra darlıklarının kesin insidansı bilinmemektedir ve tahminler sadece post-kolesistektomik darlıklarda mümkündür. Biliyer striktür genellikle tıkanma sarılığı hastalarında ERCP veya Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP)' de belli olmasına rağmen karaciğer fonksiyon testi anormalliği olan ya da olmayan diğer hastalarda da gözlenebilir. İyi huylu bir etyoloji kesinlikle tanımlanabilir olmadıkça tıkanma sarılığı olan hastalarda tüm safra kanalı darlıkları malign kabul edilmelidir. Sarılık olmayan safra darlıklarının önemi ve bunların malign olma oranı daha azdır. Benign safra darlıklarının en sık karşılaşılan nedenleri arasında iatrojenik (karaciğer nakli veya kolesistektomi sonrası), kronik pankreatit, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hastalıklar (pankreatit veya kolanjit), Mirizzi sendromu ve iskemik kolanjiopati bulunmaktadır. Malign safra kanalı darlıkları genellikle pankreas adenokarsinomu ve kolanjiokarsinoma nedeniyle ve bazen de metastatik pankreas veya karaciğer kanseri, safra kanalının içine büyüyen ampuller tümörler, safra ya da

malign periportal lenf nodları tıkayan safra kesesi kanseri sebebiyle olur (Tablo 1) .

Pankreas kanseri distal koledok striktürleri olan hastalarda en önemli husustur. Bu kanser bir kitle lezyonu ile kendini belli etmesine rağmen, klinik muayenede hastaların yaklaşık yarısında bilgisayarlı tomografi (BT) taraması veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tanımlanamaz (16,17). Bu hastalarda kitle genellikle endoskopik ultrason (EUS) la tanımlanabilir ancak bazı durumlarda malignitenin sitolojik tanısı zor olabilir.

Kolanjiyokarsinom safra kanalının orta ve proksimal ekstra-hepatik kısımda darlık olan hastalarda en ciddi patolojik tanı olup belirsiz safra kanalı darlığı olan hastalarda ana odak noktası potansiyel kolanjiokarsinomu ekarte etmektir. Belirsiz darlık hastalarına klinik yaklaşım ayrıntılı bir geçmiş sorgulama ve fizik muayeneyi içermelidir. Özellikle son ameliyatları, performans durumu veya giderek kötüleşen genel durum, kilo kaybı, karın veya sırt ağrısı da dahil olmak üzere maligniteyi gösteren 'uyarı işaretleri' dikkate alınmalıdır.

<u>Benign</u>	<u>Malign</u>
<ul style="list-style-type: none"> • İyatrojenik (karaciğer transplantasyonu, kolesistektomi) • Primer sklerozan kolanjit • Kronik pankreatit • Otoimmün pankreatit • IgG4 ilgili kolanjiopati • Otoimmün kolanjit • Mirizzi Sendromu • Enfeksiyonlar (tüberküloz, viral, paraziter,HIV kolanjiopati) • İskemik • Vaskülit • Travma • Radyasyon tedavisi 	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreas kanseri • Kolanjiyokarsinom • Metastatik hastalık • Lenfoma

Tablo 1. Safra darlıklarının etyolojisi

Kolanjiyokarsinom teşhisi için en çok kullanılan tümör belirteçleri CA 19-9 ve CEA'dır. Diğer araştırılmış bulunan tümör belirteçleri transtiretin (TTR),

interlökin-6 (IL-6), musin-5AC (MUC5AC) ve matriks metaloproteinaz-7 (MMP-7) (18-21) olup, bunların belirsiz safra darlığı olan hastaların tedavisinde klinik karar verme sürecine yararları oldukça sınırlıdır ve rutin klinik kullanım için tavsiye edilmezler.

2.3.Radyolojik testler

2.3.1.Abdominal Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) biliyer sistem patolojisinden şüphelenilen olgularda klinik soruların birçoğuna cevap verebilen, kolay uygulanabilen, invaziv olmayan, radyasyon riski taşımayan bir işlem olması nedeniyle ilk kullanılan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. 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 (22,23).

Ultrasonografi intrahepatik safra dilatasyon ve tıkanıklığın düzeyinin saptanmasında % 100' e yaklaşan bir yüksek duyarlılığa sahiptir, ancak yapıların veya kitleler gerçek tespitindeki verimi düşüktür (24-27).

2.3.2.Bilgisayarlı tomografi

Hepatobiliyer hastalıkların tanısında USG' den sonra 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. Bilgisayarlı tomografi, 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; çok küçük taşlar gözden kaçabilir. Kese kontrakte olduğunda tanı da güçleşir (28). Bilgisayarlı tomografinin en önemli iki dezavantajı iyonizan radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast maddelerle gelişebilen hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Bilgisayarlı tomografi özellikle safra malignitesini tespitinde (özellikle hiler lezyonlar), trans-abdominal ultrasona göre çok daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir (% 69 , % 47) (29). Kontrast hızlı enjeksiyonu ile birlikte kullanılan çok dedektörlü sarmal tarayıcıların gelişimi, bilgisayarlı tomografilerin çözünürlüğünü belirgin olarak artırıp, fokal lezyonların kontrast alımı ve klirens oranı sayesinde etyoloji hakkında ek bilgi sağlamaktadır. Duktal sızan kolanjiyokarsinom yaygın bir gizli kitle olmadan safra darlığına neden olur. Bu (vasküler dolum model safra kanalı tümörlerinde desmoplastik reaksiyonunun karakteristiği olan) geciktirilmiş aşamasında artarak arteriyel aşamasında zayıflatıcı lezyon olarak ortaya çıkar (30,31) . Kolanjiyokarsinom tespitinde BT' nin duyarlılık oranı %40- 63 arasındadır ancak son çalışmalara göre arteriyel fazda hiler maligniteleri saptamada %100 e kadar bir duyarlılık göstermiştir (32-34). Ancak, çok dedektörlü CT (MDCT) güvenilir olarak benign darlıklarla maligni ayırt edemez. Çalışmalar BT görüntüleme kullanılarak safra darlıklarının niteliğini tahminde %60-80 özgünlükle, %75-80 duyarlılıkta olduğunu göstermiştir (35,36). CT taramanın ek bir avantajı lokal yayılma, nodal ve damar tutulumu yanı sıra uzak metastaz hakkında bilgi sağlamasıdır (33) .Çok dedektörlü CT rezektabiliteyi belirleyen damar infiltrasyonu belirlememize yardımcı olabilir. Retrospektif çalışmalar arteriyel invazyon tespitinde %85 ve %97, portal ven tutulumunda %86 ve %97, sırasıyla duyarlılık ve özgünlükte olduğunu bildirmişlerdir. Çok dedektörlü CT ameliyat öncesi bölgesel lenf nodu tutulumu belirlenmesi için % 53 duyarlılık ve % 95 özgüllük sağlar (37). Safra darlığı olan birçok hastada malignite tanısı sağlamsa da, CT ileri tanısal değerlendirme ve planlamada yardımcı olabilir.

2.3.3. Manyetik rezonans görüntüleme/manyetik rezonans kolanjiopankreatografi

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi 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 (38).

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi, ERCP tekniği başarısız olmuşsa, ERCP kontrendike ise (akut pankreatit, akut kolesistit, gebelik, ağır kardiyopulmoner hastalık), biliyoenterik anastomoz ve Billroth 2 gibi cerrahi girişimler sonrasında, endoskop ile major papillaya ulaşmada zorluk olan durumlarda, laparoskopik kolesistektomi öncesi safra kanallarının koledok taşı ve anatomik varyasyonlar yönünden değerlendirilmesinde, BT kolanjiografinin yeterli bilgi vermemesi, pankreatobiliyer acillerde (akut pankreatit, akut kolesistit, akut biliyer obstrüksiyon) kullanılabilir(39). Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, BT kolanjiografi, Perkütan Hepatik 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 (40).

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 kloströfobili olgularda uygulanamaması; bu yöntemin temel dezavantajlarıdır (40,41).

Manyetik rezonans görüntüleme safra tıkanıklığı olan hastalarda karın kesitsel görüntüleme için giderek daha fazla kullanılmaktadır. MDCT' ye göre MRCP avantajları iyonlaştırıcı radyasyon eksikliği, safra darlıklarının yerini ve kapsamını belirlemede kullanılan yüksek kalitedeki kolanjiyografileri sağlaması ve genellikle

ERCP ile endoskopik terapide rehberlik etmesidir. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi ile ilişkilendirilen akut pankreatit riski nedeniyle, özellikle düşük hacimdeki merkezlerde MRCP safra darlıkları olan hastaların ilk değerlendirmesi için tercih edilir. Kontrast madde enjeksiyonu ERCP sırasında yeterli safra drenajı sağlanamayan hastalarda zor tedavili kolanjite neden olacağından safra içine kontrast enjeksiyonu olmadan kolanjiyogram elde etmek önemlidir (42,43). Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi safra darlıklarının seviyesinin ve morfolojisinin değerlendirilmesinde ERCP' ye benzer bir yüksek duyarlılık ve özgünlük sağlar (35, 44, 45).

4711 şüpheli safra tıkanıklığı var olan hastaları içeren 67 çalışmada, MRCP tıkanıklık düzeyinin belirlenmesinde %98 duyarlılık ve özgünlük gösterirken, malignite tanısında bu oranlar %88 ve %95 olmakla birlikte, bu oran difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) kullanılarak geliştirilebildiği ifade edilmiştir (46).

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi bununla birlikte, benign darlıkları maligniteden ayırt etmede %38-89 arasında duyarlılık ve %70-85 arasında özgünlük (36,47,48) sunarken, kolanjiyokarsinom ile safra kanalının tutulumunda %88-96 oranında bir tahmin yeteneği vardır (45,49). 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 için ERCP sırasında paha biçilmezdir. Ekstra hepatik safra tıkanıklığı (intra ve ekstra hepatik safra hem dilatasyon) olan hastalarda, pankreas protokolü ile BT daha anlamlı bilgi verir ve klinik pratikte tercih edilir.

2.3.4. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

Yandan görüşlü bir endoskop aracılığı ile papilla vateri' nin kanüle edilerek, safra yolları ve pankreas kanalının kontrast madde verilerek radyolojik olarak görüntülenmesine dayanan bir işlemdir. İlk defa 1968 yılında endoskop

kullanılarak safra ve pankreas kanalı kanüle edilmiş, 1974 yılında ise papillotomi ve koledoktan taş çıkarılması işlemi gerçekleştirilmiştir (50).

Endikasyonları:

1. Biliyer Sistem Hastalıkları:

- Obstrüktif sarılık
- Diğer modalitelerde birşey saptanmamasına rağmen klinik olarak biliyer sistem hastalığı düşünülüyorsa
- Kolesistektomiden önce koledokun değerlendirilmesi
- Biliyer anatomide varyasyon şüphesi

2. Pankreatik Hastalık:

- Pankreatik malignensi ihtimali (BT ve USG ile kesin tanı konulamıyorsa)
- Kronik pankreatit şüphesi
- Rekürren pankreatit

3. Ampuller Hastalık:

- Neoplazm
- Stenoz

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografinin 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 (ES) temelli girişimlerdeki başarısı nedeniyle safra yolu hastalıklarının tedavisinde cerrahinin önüne geçmiş ve ana bir yöntem haline gelmiştir. Endoskopik sfinkterotomi, koledoktan taş çıkarılması, biliyer darlıkların balonla dilatasyonu, safra yollarına ve pankreatik kanala plastik veya metalik stent takılması, kolesistektomi sonrasında gelişebilecek safra yolları yaralanmalarının tedavisi, cerrahi sonrası kalan taşların çıkarılması, küçük safra sızıntılarının ve

anastomoz bölgesinde gelişebilecek darlıkların tedavisi ERCP ile başarıyla gerçekleştirilen başlıca işlemlerdir (51).

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografinin özellikle ES yapılanların yaklaşık %7-10' unda komplikasyonlar olur. Kanama, kolanjit, pankreatit, duodenal perforasyon, gram negatif şok gibi hayatı tehdit eden durumlar %2-3 iken, literatürde mortalite oranı %0,8-1,2 arasında olduğu ifade edilmiştir. Bununla birlikte ERCP' nin geç dönem komplikasyonları arasında 5 yıldan sonra %5-10 restenoz ve kolesistit vardır (52,53). Şiddetli duodenal inflamasyonda, papiller stenozda, koledokosel varlığında veya jukstapapiller divertikül gibi durumlarda vater papillasının kanülasyonu güçleşmekte ve tetkik gerçekleştirilememektedir (38).

Yakın zamana kadar, ERCP safra tıkanıklığı olan hastalarda en yaygın olarak kullanılan tanısal prosedür oldu. Biliyer striktürün belirlenmesi, yerini ve kapsamını belirlemesi yanında sitolojik değerlendirme için de doku örnekleri de sağladı. Ortak safra kanalı ve pankreatik duktusta proksimal dilatasyonlu darlıkların (çift kanal işareti) sarılıklı hastalarda malign etiyolojisini gösterir (54).

İntraduktal biyopsi ile kolanjioskopi gibi diğer teknolojiler, konfokal endomikroskopi ve dar bant görüntüleme de aynı zamanda ERCP sırasında kullanılabilir (55-57). Bu yeni teknikler doku ERCP sırasında daha çok tanısal doku örneklerine olanak sağlar ve sonuç olarak da belirsiz safra darlıklı daha az hasta olur.

2.3.5. Endoskopik Nazobiliyer Drenaj

Nazobiliyer drenaj (NBD) tekniği, 1976'dan beri obstrüktif sarılık tedavisinde kullanılmaktadır (58). Biliyer drenajı temin etmek amacıyla plastik, metalik, kaplı, kapsız stentler kullanıma girse de, NBD halen ERCP pratiğinde başarılı şekilde kullanılmaktadır. Özellikle akut süpüratif kolanjit, safra yollarına açılmış kist hidatik gibi koyu safra, membran, kan drenajı olan olgularda işlem sonrası biliyer drenajı temin etmede NBD oldukça başarılıdır (59,60). Aralıklarla kateterin yıkanabilmesi ve gerektiğinde opak madde verilerek görüntüleme yapılabilmesi bu tekniğin avantajlarını oluşturmaktadır. Süpüratif kolanjitte, püü drenajı olduğunda yahut kist hidatikteki gibi membranlar ekstrakte edildiğinde işlem sonrası safra drenajının

devamını temin etmek amacıyla NBD veya biliyer stent kullanımı gündeme gelmektedir (61). Ayrıca zor , büyük ve çok sayıda taşı olan hastalarda koledokun temizliği tek seansta mümkün olmayabilir veya işlem süresi çok uzayabilir. Bu durumlarda da işlemi NBD kateteri koyarak veya stent yerleştirerek bitirmek endoskopistlerce tercih edilen bir yöntem olmuştur (62). Koagülopatisi olan hastalarda da sfinkterotomi yapılmadan balon dilatasyonu sonrası NBD/stent konması hastalarda biliyer drenajın sağlanmasında etkindir (63). Safra drenajının devamını temin etmede NBD kateteri veya plastik stentler kullanılabilir. Nazobilyer drenaj kateteri takılmasının avantajları; hasta takibi esnasında tıkanan NBD kateterinin yıkanarak açılabilmesi, radyopak madde verilerek tekrar işleme gerek kalmadan safra drenajının kontrolüne imkan tanınması ve gerektiğinde yine işleme gerek kalmadan çekilebilmesidir. Nazobilyer drenaj kateterinin dezavantajları ise: işlem süresini uzatması, oral kaviteden nazal yola geçirirken nadir de olsa zedelenmeye sebep olma ihtimali, uyumsuz hastalarda kateterin yerinden çıkması ve hastada rahatsızlık hissi oluşturmaktadır.

2.3.6. Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografi safra tıkanıklığı olan hastaların tanı değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Distal safra yolu hastalıklarında sağladığı yüksek hassasiyet ve malign etyolojideki yüksek doğruluk yüzdesi sebebiyle görüntüleme testi tercihi olmuştur. Hiler darlıklarda teşhis için EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon kullanımı (EUS FNA) ilk kez 2000 yılında safra darlıklarının ve negatif fırça sitolojisi olan 10 hastada uygulanan bir fizibilite çalışmasında önerilmiştir (64).Yapılan çoklu çalışmalar %40-90 arasında bir duyarlılık gösterirken, bunların çoğundaki duyarlılık oranı %70' den fazladır (65-71). Ancak bu çalışmaların çoğu ERCP ile sonuçsuz safra sitoloji hastalarını içermektedir (72).

Daha önce yerleştirilen stentlerin varlığı bazı akustik gölgelelere sebep olabilir ve / veya FNA iğnesinin ilgi alanına karışabilir olsa da, çalışmalar tanısız anlamda bir azalma olmadığını göstermiştir (65); ancak, EUS muayenesinin birkaç hafta öncesindeki safra stent varlığı reaktif hücresel atipiyle iltihap sebebiyeti olabilir; bu da sitoloji tanısını yok eder ve hastada EUS-FNA' nın özgünlüğünü ve duyarlılığını

düşürebilir.

Özellikle proksimal ve orta koledok darlıkları olan hastalarda malign hücrelerin FNA yolu ile “seeding” i üzerinde önemli bir endişe olmuştur. Hepatosellüler karsinom ve perkütan safra dekompresyon perkütan biyopsi sonrası “seeding” tanımlayan olgu raporları bulunmaktadır (73, 74).

Heimbach ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların % 83’ ünün (her altısından beşinde) kolanjiyokarsinom pozitif transperitoneal biyopsi sonrası periton karsinomatöz geliştirdiklerini göstermiştir (75). 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 kolanjiyokarsinoma sonucu karaciğer nakli için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmesine yol açmıştır (76,77).

Endoskopik ultrasonografi ayrıca ameliyat gerektirmeyen malignite infiltrasyon ile periportal lenf nodu genişlemesi gibi safra darlığının alternatif etiyojisinin güvenilir olarak belirlenmesinde de rol oynar. Bazen, safra kanalındaki taşlar (hem proksimal ve distal safra kanalı olarak) ve sistik kanaldaki etkilenen taşlar (Mirizzi sendromu) ERCP ve EUS ile kesitsel karın görüntüleme ile tanımlanamayan safra darlığı hastalarında teşhis edilebilir.

2.3.7. Intraduktal Ultrasonografi

Intraduktal ultrasonografi (IDUS) bir tel tarafından yönlendirilen yüksek frekanslı ultrason probunun safra kanalına inserte edilmesiyle oluşturulur. Bu duktal duvar ve periduktal dokularda yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlar (78). Yapılan birçok çalışma IDUS’ un ilişkili bir kitle olmadan evaluate edilen safra darlıklarında %80 ile %90 arasında bir duyarlılık ve tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir. Benign darlıklarını malignden ayırt etme konusunda, ERCP ve IDUS beraber kullanıldığında tanısal doğruluğun tek başına ERCP veya IDUS’ a kıyasla daha iyi bir sonuç verdiğini gösterir (%88’ e oranla %76 ve %58)(79).

Meister retrospektif olarak ERCP ile IDUS uygulanan 397 belirsiz safra darlığı hastasını incelediğinde IDUS’ un sırasıyla %97,6 %98 %92 ile duyarlılık, özgüllük ve doğruluğa sahip olduğunu rapor etmiştir (80). Buna ek olarak, IDUS, lokal T ve N

tümör evrelemelerinde %84, %73, %71 ve %68 oranında (sırasıyla T1 T2 T3 ve N1 evrelerinde) doğrulukla tespit yeteneğine sahiptir, ancak yüksek frekanslı ultrasonik dalgaların sınırlı olması nedeniyle N evrelemesini tam olarak hesaba katamaz.

İyi huylu darlıkların genel özellikleri arasında, kesitsel görüntülemeyle bulunan kitlesiz safra yolu tıkanıklığı hastalarında 7 mm' den daha az safra kanalı duvar kalınlığı ve duvar bütünlüğünün kaybolmaması sayılabilir. IDUS muayenesi sırasında tanımlanabilir malignite düşündürülen özellikler ise duvar kalınlaşması (> 10 mm), duvar bütünlüğünün bozulması, hipoekoik kitle, vasküler invazyon, lenf düğümlerinin varlığı olarak sayılabilir(81-84).

İntraduktal ultrasonografi safra darlıklarının incelemesinde önemli bir potansiyel yardımcıdır ancak ERCP uygulayıcıları EUS konusunda eğitimsiz olduklarından ve görüntüleri tam olarak yorumlayamadıklarından ötürü yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Ayrıntılı incelemeye rağmen, darlık etiyojisi belirlenemeyen hastalarda, ERCP ve IDUS konusunda iyi eğitilmiş bir uzman endosonografi tarafından tekrarlı bir şekilde yapılan ERCP-IDUS incelemesi malignite olasılığı düşük olan cerrahi olmayan yöntemle tedavisi mümkün hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.

2.3.8. Kolanjiyoskopi

Oral kolanjiyoskopi 1970' li yıllarda literatüre girmesine rağmen, “mother-baby” endoskoplarına bağlı zorluklar (iki operatör ihtiyacı, uç manevra zorluğu, zaman gerektiren prosedürler ve endoskopinin kırılabilirliği) dolayısıyla genel olarak kabul görmemiştir. Bu teknik “fırça sitolojisinin” düşük hassasiyeti sonucunda hekimlerin son zamanlarda ilgisini çekmiştir (85-87). SpyGlass adıyla bilinen kolanjiyoskopi kateter safra kanülasyonu sonrası 4,2 mm' lik terapötik duodenoskop kanalı yardımıyla uygulanabilen bir kolanjiyoskop olup, erişim ve taşıyıcı kateter optik prob için 0,9 mm kanala, 1,2 mm' lik çaplı çalışma kanalına ve iki adet 0,6 mm' lik sulama kanallarına sahiptir. Görsel yönlendirilmiş biyopsiler çalışma kanalından ilerletilebilir ve 3 Fr biyopsi forsepsi yoluyla örnekler elde edilebilir. ABD ve Avrupa' da 15 merkezi kapsayan çok merkezli bir fizibilite çalışmasında, 297 hastaya

uygulanmış ve %89' luk bir genel başarı ve %7,5' lik bir komplikasyon oranı elde edilmiştir. Benign ve malign duktal anormalliklerini ayırt etmek için yapılan incelemelerde genel duyarlılık ve özgünlük oranları %78 ile %82 iken bu oran sadece ERCP kullanıldığında %51 ve %54' tür. Ancak biyopsi histolojik duyarlılığı için yapılan değerlendirmelerde malignite tanısı doğruluk oranı %49' dur (87). Japonyada yapılan bir diğer çalışmada, Fukuda malign ve benign striktürlerini ayırt etmek için peroral kolanjiyoskopi ile ERCP' yi kombine etmiş, %100' lük bir duyarlılık, % 87,5' lik özgünlük ve %93.5' lik bir doğruluk elde etmiştir (86); ancak bunların çoğunda (84/ 97) standart bir peroral kolanjiyoskopi kullanılmış, kateter tipte kolanjiyoskopi ise sadece 97 hastadan 13' ünde kullanılmıştır.

Peroral kolanjiyoskopinin avantajları diğer çalışmalarda da teyit edilmiştir (86,88). Peroral kolanjiyoskopi ayrıca sfinkterotominin olduğu durumlarda tel üzerinde ultra-ince bir endoskopi yardımıyla da uygulanabilir. Kolanjiyoskopi şu anda maliyet, zaman gerektiren prosedür, ek eğitim gereksinimi, düşük görüntü kalitesi, sınırlı çalışma kanalı ve kolanjit riski dolayısıyla yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.3.9. Konfokal lazer endomikroskopi

Konfokal lazer endomikroskopide damar içine enjekte edilen kontrast madde kullanılır ve gerçek zamanlı olarak mikroskopik düzeyde doku analizi sağlar. Bunu ya endoskopinin (pCLE) çalışma kanalına geçebilen kateter probu ya da FNA iğne (nCLE) üzerinde ilerleyen ince bir prob yardımıyla yapar. pCLE kateter safra sistemine ulaşabilir, epitel ve subepitelyal yapıların görseliğini sağlar ve aynı zamanda kontrast alımı ve kan akımının analizine olanak sağlar.

En sık kullanılan kontrast maddesi floreseindir. pCLE probu çeşitli ECRP kateterinden ya da kolanjiyoskopi çalışma kanalından geçebilir. Safra malignitesi tespit duyarlılığı %73-83 arasında değişkenlik gösterir ama özgünlüğü azdır (%33-50) (89,90,91).

2.4. Safra yolları tıkanıklığı şüphesi olan hastalara önerilen görüntüleme algoritması

Yeni görüntüleme ve örnekleme metodlarının sayesinde, tanısal değerlendirme algoritmaları ve safra tıkanıklığı hastalarının tedavisinde gelişme sağlanmıştır. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi artık rutin olarak tavsiye edilen ilk test seçimi olmaktan çıkmıştır. Safra ve koledok taşları için artık abdominal USG tavsiye edilir. Eğer taş yoksa, karaciğer içi ve dışı safra kanallarının dilatasyonu aranır. Sadece intrahepatik safra dilatasyonu olan hastalarda, kitle lezyonlarının aranması, safra darlıklarının taranması ve aynı zamanda USG ve BT' de gözden kaçan Ortak safra kanalı taşlarının aranmasında MRG ya da MRCP tavsiye edilir. Bu aynı zamanda primer sklerozan kolanjit ve kronik pankreatitin belirlenmesinde de işe yarar. Hiler safra darlıkları olup da tanımlanamayan etyolojisi olan hastalarda MRCP, ERCP sırasında oldukça yararlı olabilecek bir safra yol haritası sağlayabilir. İntra ya da ekstrahepatik safra yolu dilatasyonu görülen hastalarda, pankreas protokolüyle karın BT' si genellikle tavsiye edilir.

Sarılık hastalarında, eğer yapılan kitle tesbiti malignite endişesi taşıyorsa ve aynı zamanda BT taraması kitlenin rezeke olduğunu gösteriyorsa, bu hastalar bazı merkezlerde safra dekompresyon ve doku tanısı düşünülmeden ameliyata alınır.

Distal safra yolu tıkanıklığı olan hastalarda cerrahi müdahale öncesi doku tanısı için EUS-FNA yöntemini önerilmektedir. EUS-FNA yöntemi bu hastalarda yüksek kalitede EUS ve sitolojik uzman eşliğinde belirlenmelidir. EUS-FNA bu hastalarda iyi huylu lezyonları belirlemeye yardımcı olduğu gibi, metastatik pankreas tümör ve primer pankreatik lenfoma gibi cerrahi yöntemlerin geçersiz olduğu malign lezyonların belirlenmesine de işe yarar.

Sarılığa sebep olan kötü huylu tümörlerin %40' ı BT taramasında tanımlanamaz ancak EUS-FNA yardımıyla teşhis edilebilir olduğundan, tanımlanamayan kitle lezyonlu distal safra tıkanıklığı olan hastalarda EUS-FNA kitle lezyonu taraması için tavsiye edilen bir yöntemdir. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi öncelikli olarak tanı için doku elde ediminde, proksimal ve orta-ortak safra kanal tıkanıklığı olan hastalarda tavsiye edilir. Eğer malignite sitolojiyle tespit edilemiyorsa, FISH, Kras/p53 analizi ve akis sitometrisi kullanılmalıdır (patologlar tarafından uygun görüldüğü şekilde ve ERCP sırasında elde edilen brushing/biyopsiler kullanılarak). Malignite için kalıcı bir klinik şüphe varsa, tanısal verileri artırmak için hedeflenen biyopsileri elde etmek amacıyla ERCP kolanjiyoskopi ile kombine olarak tekrarlı bir

şekilde kullanılmalıdır. Alternatif olarak IDUS, proksimal ve orta koledok darlıklı hastalarda, yüksek riskli kolanjiyokarsinom hastalarını malignite olasılığı düşük non-operatif tedaviye uygun olan hastalardan ayırt etmek için kullanılabilir.

2.5. Kolanjit

Kolanjit, ilk olarak 1877 yılında Charcot tarafından ateş, sarılık ve karın sağ üst kadranda ağrı triadı ile tanımlanmıştır. 1959'da ise Reynolds ve Dargan (92) kolanjitin şok ve mental durum bozukluğu ile karakterize olan ağır bir formunu bildirmişlerdir. Akut kolanjit, safrada bakteri bulunması ve biliyer obstruksiyon ile karakterizedir. İki koşuldan birinin olmaması durumunda kolanjit gelişmemektedir (93,94).

2.5.1. Patofizyoloji

Akut kolanjit patofizyolojisinde, safra kanalındaki artmış bakteri ve vasküler-lenfatik sistem (kolanjiovenöz/ lenfatik reflü) içine bakteri veya endotoksin translokasyonuna yol açan safra kanalındaki yüksek intraduktal basınç olmak üzere iki faktör önem taşır (95,96). Anatomik özelliklerinden dolayı, biliyer sistemin yüksek intraduktal basınçtan etkilenmesi muhtemeldir. Akut kolanjitte, yüksek intraduktal basınç ortamında safra kanalları bakteri ve toksinlerin translokasyonuna daha geçirgen olma eğilimindedir. Bu süreç karaciğer apsesi ve sepsis gibi ciddi ve ölümcül enfeksiyonlara yol açar (95).

2.5.2. Tarihçe ve Terminoloji

Hepatik ateşin belirtileri: Hepatik ateş terimi ilk kez Charcot tarafından 1887' de yayınlanan bir raporda kullanılmıştır (97). Titreme eşliğinde aralıklı ateş, sağ üst kadranda bölgesinde ağrı ve sarılık Charcot triadı olarak isimlendirilmiştir.

Akut obstruktif kolanjit: Akut obstruktif kolanjit Reynolds ve Dargan (92) tarafından 1959 yılında letarji, zihin bulanıklığı veya şok ile meydana gelen, aynı zamanda sarılık, ateş ve safra darlığına bağlı karın ağrısıyla da ifade edilen bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Reynolds ve Dargan, acil cerrahi safra

dekompresyonunun hastalığı tedavi etmek için tek etkili yol olduğunu göstermişlerdir. Bundan dolayı bu beş semptom Reynold'un pentadı olarak isimlendirilmiştir.

Longmire sınıflandırması: Longmire, aralıklı ateşle beraber üç karakteristik özelliklere sahip hastaları (titreme, sağ üst kadranda karın ağrısı ve sarılık) akut süpüratif kolanjit olarak; üçlüye ilave olarak letarji, zihin bulanıklığı ve şok bulunan hastaları ise akut obstruktif süpüratif kolanjit olarak tanımlamıştır (AOSC).

Etyolojide başlıca koledokolitiazis, benign biliyer stenoz, biliyer anastomoz ve maligniteye sekonder darlık, sklerozan kolanjit ve safra yolu girişimleri rol oynamaktadır (Tablo 2).

ETYOLOJİ	
Kolelitiazis	Pankreatit
Benign bilier striktür	Parazitler
Konjenital faktörler	External bası
Postoperatif faktörler(safra kanal hasarı, koledokojejunostomiye bağlı striktür)	Papilla fibrozisi
	Duodenal divertikül
İnflamatuvar faktörler	Pıhtıya bağlı tıkanıklık
Maligniteye bağlı oklüzyon	Sump sendromu
Safra yolu tümörü	İyatrojenik faktörler
Safra kesesi tümörü	Pankreatik tümör
Ampullar tümör	Duodenal tümör

Tablo 2. Akut kolanjit etyolojisi

Akut kolanjitin diğer iki nedeni Mirizzi ve Lemmel sendromudur. Mirizzi sendromu mekanik basınçtan kaynaklanan ana safra kanalındaki darlık ve/veya safra kesesi boyun ve kistik kanallarında mevcut bulunan taşların sebep olduğu iltihabi değişiklikler kaynaklı ortaya çıkan durumdur (98) . Lemmel sendromu ise duodenum parapapiller divertikülün safra kanalı başlangıcı ya da pankreas kanalını sıkıştırması veya yerinden oynatması sonucu safra kanalında safra geçişini engellemesi, buna bağlı olarak kolestaz, sarılık, safra taşı, kolanjit ve pankreatite yol açmasına bağlı gelişen bir diğer durumdur (99).

Kolanjit şiddetinin değerlendirilmesinde en önemli iki parametre tedaviye cevap ve organ disfonksiyonudur. Buna göre kolanjit hafif, orta ve şiddetli olarak üçe ayrılmaktadır (Tablo 3).

Hafif (grade I) akut kolanjit
Başlangıç tedavisine yanıt veren akut kolanjit
Orta (grade II) akut kolanjit
Orta (grade II) akut kolanjit başlangıç tedavisine cevap vermeyen beraberinde organ fonksiyon bozukluğu da olmayan kolanjittir.
Ciddi (grade III) akut kolanjit
Ciddi (grade III) akut kolanjit aşağıda belirtilen organların/sistemlerin en az birinde disfonksiyon olan kolanjit olarak tanımlanır.
1. Kardiovasküler sistem: 5 µg/kg/dk dopamin veya herhangi bir dozda dobutamin gerektiren hipotansiyon varlığı
2. Sinir sistemi: Bilinç bulanıklığı
3. Solunum sistemi: PaO ₂ /FiO ₂ < 300
4. Böbrek: Serum kreatin > 2.0 mg/dl
5. Karaciğer: PT-INR > 1.5
6. Hematolojik sistem: Trombosit < 100 000 /µl

Tablo 3. Akut kolanjit şiddet değerlendirme kriterleri

Akut kolanjit ölüm oranı, 1980 öncesinde %50' den yüksek iken, 1981-1990 yılları arası %10- 30, 2000 sonrası ise %2,7-10' lara düşmüştür (100,101,102-120). Ölüm oranındaki bu değişiklikler tanı kriterleri ve hastalık ciddiyetindeki farktan kaynaklanmıştır.

2.6. Tümör Belirteçleri

2.6.1. Tanım

Tümör belirteçleri kan veya dokuda bulunan, kanserin davranışı veya varlığı ile ilgili

bilgi sağlayan moleküllerdir. Biyobelirteçler habis dokuyu normal dokudan veya bir maligniteyi diğerinden ayıran, ya da bir tümör tipi içerisindeki farklı davranış paternleri gibi çeşitli özelliklerden kaynaklanırlar. Tümör belirteçleri Deoksiribo nükleik asit (DNA),Ribo nükleik asit (RNA), protein, hücre veya doku düzeyinde tayin edilebilir. Son yıllarda giderek popüler hale gelen mikroRNA' lar gibi RNA bazlı belirteçler ise bir mesajın aşırı veya baskılanmış ekspresyonunu tespit edebilir. Kanser için ideal belirteç pozitifliği sadece kanser hastasında saptanan, dolayısıyla kanserin evresi ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek moleküle işaret eder. Ancak şu ana kadar bu tanıma uygun bir tümör belirteci saptanmamıştır.

Kanserin varlığını belirtmek üzere nitel veya nicel olarak kimyasal, immünolojik ve moleküler biyolojik yöntemler ile ölçülürler (121).

2.6.2. Tarihsel Gelişim

İlk tümör belirteci çoğunlukla plazma hücreli kanser olan multipl myeloma varlığını bildiren, Bence-Jones proteini olmakla birlikte 1928 yılından 1963 yılına kadar hormonlar, enzimler, izoenzimler ve proteinler tümör belirteci olarak gösterilmiştir. Bazen bu belirteçler belirli tümörlerin tanısı için faydalı olduysa da, 1963 yılında α -fetoprotein (AFP) ve 1965 yılında CEA' nın bulunmasına kadar tümör belirteçlerinin kanser hastalarının izlemindeki genel kullanıma başlanamamıştır (122).

Son olarak moleküler genetik alanındaki gelişmeler (nükleik asit problemleri ve monoklonal antikorların kullanımı) onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin bulunmasına yol açmış ve bunların bazılarının yararlı tümör belirteçleri olduğu kanıtlanmıştır. Bunlara örnek olarak *ras* onkogeni, *c-erb* B-2 ve p53 sayılabilir (122,123).

2.6.3. Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımı

Genellikle tümör belirteçleri tanı, prognoz, tedavi ve izlem için hedef yerinin belirlenmesinde kullanılır. İdeal olarak bir tümör belirteç tümör tarafından oluşturulmalı ve vücut sıvılarında saptanabilir olmalıdır. Bu nedenle tümör

belirteçleri genel popülasyondaki asemptomatik bireylerin bulunmasını sağlayacak kanser taramaları için kullanılmamalıdır. Tümör belirteçlerinin çoğu normal, benign ve kanserli dokularda mevcuttur ve kanser taraması için özgüllükleri yeterli değildir.

Ancak, belli popülasyonda kanser sıklığı yüksek ise tarama maliyet açısından uygundur. Örneğin Prostat-spesifik antijen (PSA) dijital rektal muayene ile birlikte prostat kanserinin erken dönemde saptanmasında kullanılır (124).

Tümör belirteçleri farklı amaçlarla kullanılabilir:

1. Sağlıklı veya kanser için yüksek risk faktörleri taşıyan bir popülasyonu taramak,
2. Kanser veya kanserin spesifik bir alt türünün tanısını koymak,
3. Hastanın prognozunu tayin etmek ve terapötik etkinliği öngörmek,
4. Remisyonda olan ya da cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavilerin ardından hastanın seyrini takip etmek.

2.6.4. Tümör Belirteçlerinin Değerlendirme Yöntemleri

Tümör belirteçlerinin kullanılmasını değerlendirmek için referans değerleri belirlenmeli, öngörü değerleri hesaplanmalı, belirteç değerlerinin dağılımı incelenmeli ve hastalık ile mücadeledeki rolü tanımlanmalıdır (122,124).

Daha önce anlatıldığı gibi tümör belirteçleri enzimleri, hormonları, onkofetal antijenleri, proteinleri, reseptörleri veya genleri kapsar. Karbonhidrat ilişkili tümör belirteçleri ya tümör hücresi yüzeyindeki antijenlerdir veya tümör hücresi tarafından salınırlar (122,125). Bu antijenlere karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Enzimler ve hormonlar gibi doğal olarak salınan belirteçlerden daha özgül olma eğilimindedirler. Karbonhidrat belirteçleri yüksek molekül ağırlıklı münler veya kan grubu antijenleridir. Karbonhidrat antijeni CA olarak kısaltılır (126,127).

2.6.5. Karsinoembriyojenik Antijen (CEA)

İlk olarak 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından tarif edilen CEA, 180,000 moleküler ağırlığa sahip yüksek ölçüde glikolize olmuş bir hücre yüzey glikoprotein

ve kolon için spesifik bir onkofetal proteindir (128). Karsinoembriyonik antijen genellikle sindirim sisteminde kötü huylu tümör olan hastalarda bulunan bir glikoproteindir (128,129). Yapılan çalışmalarda mide, pankreas ve safra yolu kanserlerinde de kanda artmış CEA düzeylerinin tanısal değeri gösterilmiştir (130-137). Özellikle safra yolu kanseri varlığını ortaya koymada safra CEA düzeyleri ile ilgili de yapılan çalışmalar mevcuttur (133-137). Ancak koledok taşı gibi benign safra yolu hastalıklarında da safra CEA düzeylerinde non-spesifik yükseklikler saptanmıştır (134-137,138). Safra CEA düzeylerinin aksine, serum CEA seviyesi kanserli hücreler tarafından üretilen CEA, kan akışına doğrudan tümör salınımı ve karaciğerde metabolik bozulmaya uğraması gibi faktörler sayesinde kontrol edilebilir (139,140). Bununla beraber, safra, kistik sıvıları ve gastrointestinal sıvı da dahil olmak üzere vücut sıvıları tümörlerle yakın temastadır ya da tümör içerirler, bundan ötürü yüksek miktarda tümörden boşaltılan CEA içerirler. Dahası, bu önemli kesişim karaciğerde herhangi bir bozulma sürecine maruz kalmamaktadır (141). Ek olarak, vücut sıvılarındaki yüksek CEA düzeyleri, hacimleri kan hacmine oranla çok düşük olduğundan hızla algılanabilir (142). Bundan ötürü CEA çözümlenmeli sıvıların tümöre temas edilmesi serumdaki kullanımına göre teşhiste daha güvenilir bir yöntemdir.

Karsinoembriyonik antijen onkofetal bir glikoprotein olup normal mukoza hücrelerinden de salınır. Özellikle kolon adenokarsinomlarında ise aşırı miktarda saptanmaktadır. Diğer malignitelerde de artabilir. Ayrıca sigara içimi, peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, pankreatit, hipotiroidizm, biliyer obstrüksiyon ve sirozda da yüksek değerler bulunabilir. 10 ng/ ml üzeri değer ise malignite düşündürmelidir. Tümörün yayılması ile saptanabilme olasılığı artar. Lokal tümörü olan vakaların % 25' inde CEA yüksek iken, lenf nodülü metastazlan olanların yarısında; uzak metastazlı vakaların ise % 75' inde düzeyleri yüksek bulunur. Ancak kötü diferansiye tümörlerde daha az ekspres edilir. Kolorektal malignitelerin takibi için en uygun noninvaziv test olarak kabul edilmektedir. Seri ölçümlerle hastalığın izlenmesi açısından % 80 duyarlılık ve % 70 özgünlüğe sahiptir. Lokal metastazlardan çok karaciğer metastazlarının saptanması açısından daha yararlıdır.

Bilgisayarlı tomografiyle birlikte sık CEA takibi lokal nükslerin saptanmasında özellikle karaciğer metastazların saptanmasında yararlıdır. Hastalar en az iki yıl bu testle izlenmelidir (143).

2.6.6. Karbonhidrat Antijeni 19-9

1979 yılında, Koprowski sialilatlı Lewis Ablood grup oligosakkarit üzerinde bulunan antijenik etkenlere bağlanan kolorektal karsinom hücrelerinin kültüre edilmesiyle olan bir monoklonal antikör tariflemiştir; daha sonra bu antikoru serum CA19-9 olarak adlandırmıştır (144,145).

Serumdaki bu tümör marker konsantrasyonu hastanın ifrazat durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir, çünkü genel nüfusun % 4-15' lik kısmını oluşturan genetik olarak Lewis kan grubu antijeni için negatif olan hastalar (a-, b-), CA 19-9 sentezleyemez (146).

Pankreas kanseri tanısında CA 19-9' un klinik yararlarına ilişkin yapılan çalışmalar çok kapsamlı değildir ve anlamlı sonuçlar edinmek için metaanaliz gereklidir (147).

Karbonhidrat antijen 19-9 ilk defa kolorektal kanserli hastalarda belirlenen bir tümör belirteci olmasına rağmen diğer GİS ve adeno kanserli hastalarda da yüksek değerler saptanabilmektedir. Özellikle pankreas kanseri için sensitivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (%71-93).

Mide ve kolorektal kanserlerin % 20-40' ında, biliyer kanserlerin ise %70-90' ında yükseldiği bildirilmiştir. Karsinoembriyonik antijen ile kombine kullanımında spesifite ve sensitivitesi artar (148).

Karbonhidrat antijen 19-9' un normal insan pankreas, biliyer duktus, gastrik, kolon ve endometrium kanserlerinde sentezlendiği gösterilmiştir (149). Serum düzeyi 0-37 u/ml' dir. Özellikle 120 u/ml üzerindeki değerler pankreas kanseri için spesifitesi

artmaktadır. Pankreas kanserli hastaların % 50' sinde erken evrede orta derecede yükselmektedir. Fakat bu orandaki yükselmeleri kolelitiazis, kolestaz, pankreatit ve sirozda da rastlandığından erken tanıdaki değeri azalmaktadır. Karbonhidrat antijen 19-9, özellikle postoperatif izlemde ve rekürrenslerin erken belirlenmesinde çok değerlidir. Karbonhidrat antijen 19-9' un yükselmesinden klinik relapsın tanısına kadar geçen süre 1-7 ay arasında değişmektedir (148,150,151).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu prospektif çalışma, TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde, Ocak-2015 ile Eylül-2015 tarihleri arasında başvuran, klinik ve radyolojik olarak kolanjit tanısı alan 34 hasta ile yapıldı. Bu hastalar için Ek-1' de gösterilen standart çalışma formu ve Ek-2' de gösterilen hasta bilgilendirilmiş onam formu dolduruldu. Ek-1 formunda, hastanın şikayeti, şikayet süresi, yaşı, cinsi, özgeçmişi (diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, hiperlipidemi, geçirilmiş cerrahi), geliş ve kontrol serum laboratuvar değerleri kaydedildi. Bu hastalara ERCP yapılarak nazobilyer drenaj kateter yoluyla safra örnekleri alınıp safra CEA ve CA19-9 düzeyi ve serum CEA, CA 19-9, hemogram, biyokimya, CRP, prokalsitonin (PCT) bakıldı. Hastaların ateşsiz geçirilen 48. saatin sonunda var olan nazobilyer kateter yoluyla safradan ve serumdan aynı incelemeler tekrar edildi.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri şunlardı;

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya ÜTF EAH. Gastroenteroloji Kliniği' nde kolanjit Tanısıyla Takip Edilen Hastalar
- 2.18 yaş üzerinde olmak

Çalışmadan dışlanma ölçütleri ise;

- 1.Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı,

- 2.Akciğer Kanseri,
- 3.Tüberküloz,
- 4.Miyokard Enfarktüsü,
- 5.Kronik Böbrek Yetmezliği,
- 6.Kalp Yetmezliği,
- 7.Pulmoner Hipertansiyon,
- 8.Pulmoner Emboli,
- 9.Hormon Replasman Tedavisi öyküsü varlığı.

Bu prospektif çalışma TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındıktan sonra Ocak-2015 ile Eylül-2015 tarihleri arasında yapıldı.

3.2. Radyolojik Tetkikler

Hastalara ERCP, Fujinon marka Duodenoskop ve Genoray marka C kollu Floroskopi cihazı eşliğinde yapıldı.

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi işlemi sırasında hasta; safra yollarında genişleme, safra yollarında taş veya darlık varlığı, darlık varsa seviyesinin belirlenmesi, darlık varsa karakterinin belirlenmesi (iyi-kötü huylu) açısından değerlendirildi. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi esnasında safra yolu darlığı tespit edilen hastalardan safra örnekleri alabilme amacıyla nazobilyer drenaj katateri takıldı.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal testler (Alanin Transaminaz, Aspartat Transaminaz, Gama Glutamil Transferaz, Alkalen Fosfataz, Laktat Dehidrogenaz, Direkt ve İndirekt Bilirubin), lökosit (WBC), CRP, PCT, CEA ve CA 19-9 belirteci (Kemoluminisent yöntemi ile Abbott Architect System I 2000 Module) çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-whitney u test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde Mc neman test ve Wilcoxon test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 21 tanesi benign, 13 tanesi malign olmak üzere toplam 34 hasta dahil edildi. Benign hasta grubu içerisinde 11 koledok taşı, 4 kolesistektomi yaralanması ve 6 karaciğer nakli sonrası anastomoz darlığı olan hastalar mevcuttu. Malign hasta grubunda ise 4 hasta Klatskin tümörü, 6 hasta Pankreas başı kanseri, 3 hasta metastatik malignitelerdi.

Benign ve malign olan hasta grubunda hastaların yaşları ve cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

		Etyoloji						p
		Benign			Malign			
		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)		
Yaş		56.7 ± 14.9	56	26 - 82	64.6 ± 11.6	63	49 - 86	0.079
Cinsiyet	Kadın	7	33.3%		7	53.8%		0.238
	Erkek	14	66.7%		6	46.2%		

Mann-whitney u test / Ki-kare test

Tablo 4. Grupların yaş ve cinsiyet açısından dağılımları

Hastaların serum ve safrada bakılan biyokimyasal parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri Tablo 5’ de belirtilmiştir. Tedavi sonrası serum CEA değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p=0.371$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası serum CA 19-9 değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p=0.007$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası CRP değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p=0.085$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası WBC değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p=0.083$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası PCT değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p=0.083$) değişim göstermemiştir. Tedavi sonrası safra CEA değeri tedavi öncesine göre

anlamli ($p=0.004$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası Safra CA 19-9 değeri tedavi öncesine göre anlamli ($p=0.500$) değışim göstermemiştir (Tablo 5).

	Min-Mak	Medyan	Ort. \pm s.s.	p
Serum CEA				
Tedavi Öncesi	0.7 - 33.7	2.2	5.5 \pm 8.1	
Tedavi Sonrası	0.7 - 112.6	2.2	8.0 \pm 20.5	0.371
Serum CA199				
Tedavi Öncesi	2 - 1200	197	530 \pm 560	
Tedavi Sonrası	2 - 1200	67	313 \pm 456	0.007
Serum CRP				
Tedavi Öncesi	3.5 - 237.0	74.2	81.2 \pm 66.3	
Tedavi Sonrası	4.6 - 345.0	64.9	87.5 \pm 89.1	0.085
Serum WBC ($\times 10^3$)				
Tedavi Öncesi	2.0 - 39.0	8.0	11.4 \pm 8.9	
Tedavi Sonrası	2.0 - 31.0	8.0	9.4 \pm 7.3	0.083
Serum PCT				
Tedavi Öncesi	0.0 - 187.9	0.8	12.8 \pm 36.5	
Tedavi Sonrası	0.1 - 14.3	0.6	2.1 \pm 3.1	0.052
Safra CEA				
Tedavi Öncesi	6.7 - 416.6	52.6	124.5 \pm 133.8	
Tedavi Sonrası	0.9 - 179.3	40.5	45.6 \pm 45.5	0.004
Safra CA199 ($\times 10^3$)				
Tedavi Öncesi	0.01 - 220.0	1.2	25.4 \pm 51.2	
Tedavi Sonrası	0.00 - 240.0	12.0	35.9 \pm 57.6	0.500

Wilcoxon test

Tablo 5. Tedavi öncesi ve sonrası serum biyokimyasal parametreleri

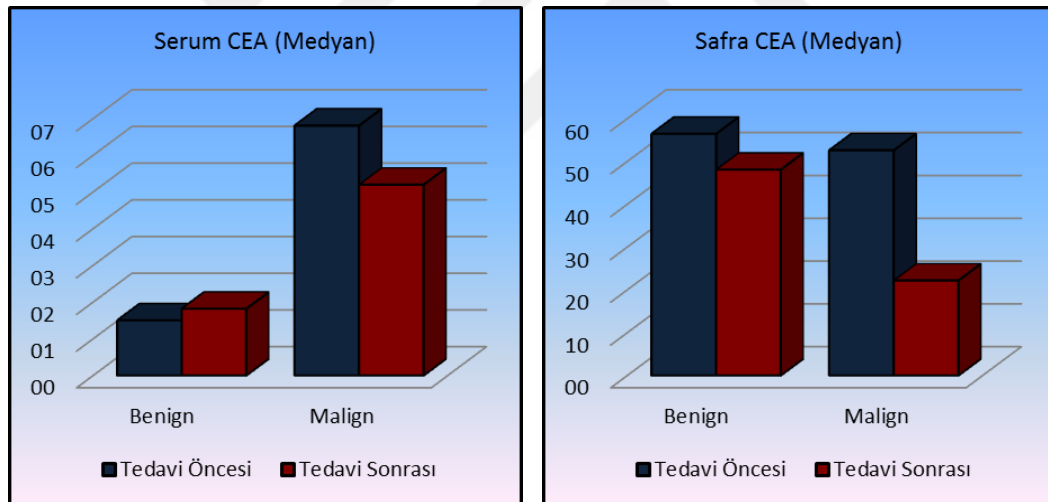
Malign grupta tedavi öncesi ve sonrası serum CEA değeri benign gruptan anlamli ($p=0.004$) olarak daha yüksekti. Benign grupta tedavi sonrası serum CEA değeri tedavi öncesine göre anlamli ($p=0.481$) değışim görülmemiş olup, malign grupta da tedavi sonrası serum CEA değeri tedavi öncesine göre anlamli ($p=0.722$) değışim göstermemiştir. Benign ve malign olan hasta grubunda tedavi öncesi safra CEA değeri anlamli ($p=0.651$) farklılık göstermemiştir. Yine benign ve malign olan hasta grubunda tedavi sonrası safra CEA değeri anlamli ($p=0.313$) farklılık göstermemiştir. Ancak benign grupta tedavi sonrası safra CEA değeri tedavi öncesine göre anlamli ($p=0.006$) düşüş göstermiş iken malign grupta tedavi sonrası

safrta CEA değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p=0.310$) değişim göstermemiştir. (Tablo 6, Şekil 4)

	Etyoloji						p
	Benign			Malign			
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		
Serum CEA							
Tedavi ncesi	3.2 ± 6.2	1.5	0.7 - 29.2	9.2 ± 9.6	6.8	1.0 - 33.7	0.004
Tedavi Sonrası	3.0 ± 5.6	1.8	0.7 - 26.8	17.1 ± 32.5	5.2	0.9 - 113	0.007
Değişim p		0.481			0.722		
Safra CEA							
Tedavi ncesi	137.6 ± 136.1	56.5	6.7 - 345	102.2 ± 133.9	52.6	11.4 - 417	0.651
Tedavi Sonrası	54.6 ± 52.6	48.1	0.9 - 179	31.7 ± 29.1	22.2	1.0 - 79.3	0.313
Değişim p		0.006			0.310		

Mann-whitney u test / Wilcoxon test

Tablo 6. Tedavi ncesi ve sonrası serum ve safrta CEA düzeyleri değişimleri arasındaki ilişki



Şekil 4. Tedavi ncesi ve sonrası serum ve safrta CEA düzeyleri değişimleri

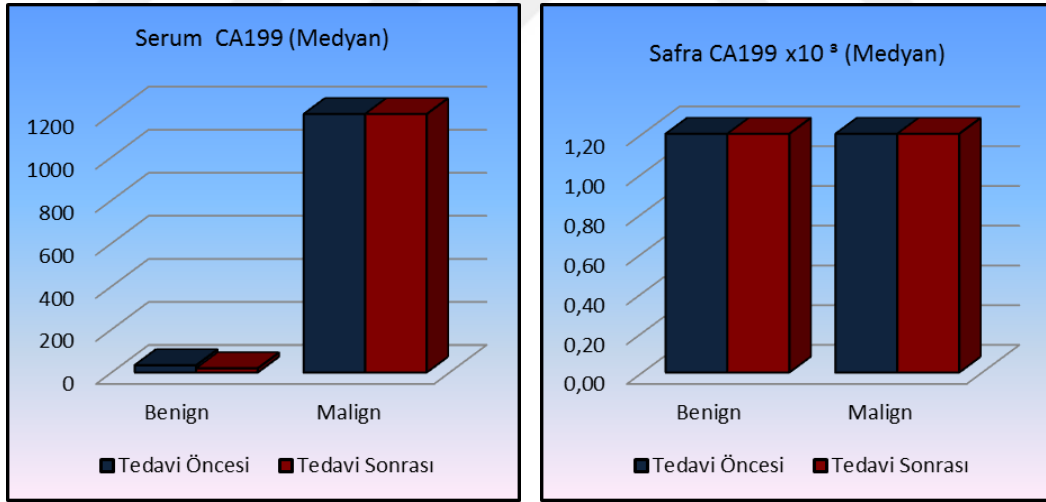
Malign grupta tedavi öncesi serum ve safrta CA 19-9 değeri benign gruptan anlamlı ($p=0.014$, $p=0.007$) olarak daha yüksek saptandı. Benign grupta tedavi sonrası serum CA 19-9 değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p=0.010$) dşuş göstermiş olup, malign grupta tedavi sonrası serum CA 19-9 değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p=0.465$) değişim göstermemiştir. Benign ve malign olan hasta grubunda tedavi öncesinde safrta CA 19-9 değeri anlamlı ($p=0.764$, $p=0.721$) farklılık göstermemiş olup yine

benign ve malign grupta tedavi sonrası da safra CA 19-9 değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p=0.505$, $p=0.917$) (Tablo 7).

	Etyoloji						p
	Benign			Malign			
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		
Serum CA199							
Tedavi Öncesi	325 ± 495	33	2 - 1200	861 ± 512	1200	2 - 1200	0.014
Tedavi Sonrası	102 ± 165	19	2 - 575	715 ± 566	1200	2 - 1200	0.007
Değişim p	0.010			0.465			
Safra CA199 ($\times 10^3$)							
Tedavi Öncesi	22.3 ± 41.5	1.2	0.0 - 120	30.4 ± 65.6	1.2	0.0 - 220	0.764
Tedavi Sonrası	35.4 ± 60.2	12.0	0.0 - 240	36.6 ± 55.6	1.2	0.0 - 139	0.721
Değişim p	0.505			0.917			

Mann-whitney u test / Wilcoxon test

Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası serum ve safra CA 19-9 düzeyleri değişimleri arasındaki ilişki



Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrası serum ve safra CA 19-9 düzeyleri değişimleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kolanjit kliniği ile başvuran indetermine safra yolu darlığı olan hastalarda serum ve safra CA 19-9 ve CEA düzeylerindeki değişimin malign ve benign etyolojili hastalardaki özellikleri incelenmiştir. Çalışmamızın sonucunda malign etyoloji tespit edilen safra yolu darlığı olan hastalarda safra CEA düzeylerinde ve serum CA 19-9 düzeylerinde benign etiyoloji tespit edilen hastaların aksine anlamlı bir düşüş görülmediği tespit edildi.

CA 19-9' un pankreatikobiliyer malignensi tespitindeki tanısal rolü bazı kısıtlamalar nedeniyle sınırlıdır. Birincisi primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, kronik hepatit gibi benign karaciğer hastalıkları, kolanjit ya da pankreatit gibi durumlarda da yanlış pozitif yükselmeler görülmektedir (152,153,154-157). Ayrıca hepatobiliyer sistem dışında intersitisyel akciğer hastalığı (158) ve kollajen vasküler hastalıklarda da yükselmeler bildirilmiştir (159). Diğer bir kısıtlama CA 19-9 düzeyinin gastrik, over ve kolorektal kanserlerde de yüksek saptanabilmesidir (160). Bununla beraber yanlış pozitif CA 19-9 yüksekliğinin en sık sebebi obstruktif sarılıktır. Fizyolojik olarak biliyer epitel hücrelerinin CA 19-9 epitoplari taşıyan müsin sekrete ettikleri bilinmektedir. Obstruktif sarılık esnasında inflamatuvar hipersekresyon ve biliyer müsinlerin seruma sızması neticesinde serumda CA 19-9 düzeyi yüksek saptanmaktadır. Benign hastalıklarda çoğu zaman sarılığın giderilmesiyle beraber bu süreç düzelebilir ve böylece CA 19-9 düzeyinde düşüş görülebilir. Ancak malign hastalıklarda bu düşüş genellikle benign hastalıklarda olduğu gibi belirgin olmamaktadır. Bunun nedeni malign durumlarda çoğalan hücrelerden CA 19-9 sentezi herhangi bir başka bir durumdan bağımsız olarak maksimum seviyeye ulaşmakta olup sarılık gerilese dahi belirgin düşüş olmamaktadır (152).

Bizim çalışmamızda da bu bulguya benzer olarak serumda ölçülen CA 19-9 düzeyi benign hastalarda malign gruptaki hastalara göre anlamlı derecede daha fazla düşüş gösterdi.

Yapılan çalışmalarda kolestaz durumunda biliyer drenaj tedavisi ile benign hastaların neredeyse hepsinde serum CA 19-9 değerinde düşüş olduğu, malign hastalıklarda ise yarısından fazlasında CA 19-9 düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Marrelli ve ark. yaptığı çalışmada ise drenaj sonrası CA 19-9 düzeyinin 90 U/mL' den yüksek olmasının güçlü bir şekilde malign obstrüksiyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (161). Alvaro' nun yaptığı çalışmada CA 19-9' un kolanjiyosellüler kanser tespiti için sensitivitesi % 53-92, spesifitesi de % 50-98 arasında verilmektedir (162).

Karsinoembriyonik antijen de benign ve malign biliyer obstrüksiyonların ayırıcı tanısında yıllardır kullanılan bir tümör belirteçidir. Ancak CEA düzeyi birkaç faktör tarafından kontrol edilmektedir. K.R.Joo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanser hücrelerinin kendisi tarafından üretim ve salınım ile beraber karaciğer içerisindeki metabolik parçalanma bu faktörlerden en önemlileri olarak göze çarpmaktadır (139,140). Serum CEA düzeyinin kolanjiyosellüler kanser tespitinde sensitivitesi %33-68, spesifitesi % 79-100 aralığında verilmektedir (162).

Safra başta olmak üzere diğer vücut sıvılarında tümör belirteçlerinin ölçülmesinin daha değerli olabileceği konusu yıllar boyunca ilgi çekici olmuştur. Çalışmalarda özellikle tespit edilmeye çalışılan kanser bölgeleri ile yakın temasta olduklarından dolayı CEA ve CA 19-9 düzeylerinin safra, kist sıvısı ya da gastrointestinal içerikteki ölçümleri kan düzeylerine göre anlamlı derecede daha yüksek çıkmaktadır. Özellikle CEA için bu sıvılardan ölçülen değerlerin önemli bir kısmının karaciğer metabolizmasından etkilenmemesi de ek bir fayda sağlamaktadır (141). Yine artmış CEA düzeyleri kanın volümünden daha düşük bir volümde olmasından dolayı safrada daha hızlı tespit edilebilmektedir (142).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada artmış safra CEA düzeyleri safra kesesinin hem benign hem de malign epiteline (163) ve benign ya da malign pankreatik kanal lezyonlarında saptanabilmekte olup (164), benign ve malign hastalarda fark olmayışı CEA-ilişkili glikoproteinlerin varlığı ile açıklanmaktadır.

Safra CEA ve CA 19-9 düzeylerinin benign grup hastalara göre malign hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak malign ve benign hastaların ayırımındaki tanısal değerlilikleri konusunda halen yeterli bir kanıt bulunmamaktadır.

Kolanjiosellüler kanser tanısı için safra CA 19-9 düzeyinin sensitivitesi %46-61, spesifitesi % 60-70 arasında değişmekte iken CEA için sensitivite % 67-84, spesifite % 33-80 arasında değişmektedir (162).

Yine primer sklerozan kolanjit, koledok kisti veya intrahepatik taşlar gibi premalign durumlarda safra veya serumda CEA veya CA 19-9 düzeylerinin seri ölçümlerinin de malignite erken tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür (165).

Bizim çalışmamızda serum CEA düzeyleri malign grupta benign gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen safra CEA düzeyleri arasında belirgin fark gözlenmedi. Ancak kolanjit tedavisi sonrası benign grupta istatistiksel olarak anlamlı bir CEA düzeyi düşüşü izlenmekte iken malign grupta bu düşüş anlamlı saptanmadı.

Safra yolu patolojisi olan hastalarda ilk planda ekarte edilmesi gereken kolanjiosellüler kanserin erken tanısı için hem serum hem de safrada bir takım yeni belirteçler, moleküller, formüller ve proteomiksler üzerinde durulmaya devam edilmektedir. Bunlar içerisinde serum interlökin-6, tripsinojen, müsin-5AC, sitokeratin 19 çözülebilir fragmanları ve trombosit-lenfosit oranı gibi örnekler sayılabilir. Daha yoğun yürütülen safra ile ilgili ise pankreatik elastaz/amilaz oranı, müsin-4, minikromozom replikasyon proteini ve insülin-like growth faktör-1 gibi örnekler verilebilir. Özellikle insülin-like growth faktör-1 ile ilgili ümit verici gelişmeler mevcuttur (166).

Sonuç olarak, safra darlıkları tanısız bir muammadır, erken ve doğru tanıya ulaşmak hem benign etyoloji hastalarındaki gereksiz cerrahi ile ilişkili morbidite, yüksek maliyetler hem de malignite saptanmasında olabilecek başarısızlık riskinden ötürü zordur. En iyi sonuca ulaşmak için tedavi objektiflerini yönlendirilmede, detaylı bir medikal geçmiş taraması ve multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Serumda ya da daha değerli olabilecek safrada CEA ve CA 19-9 düzeyleri, ilk olarak ekarte edilmesi gereken kolanjiosellüler kanser tanısı için sensitivite ve spesifiteleri değişkenlik gösteren belirteçlerdir. Ancak çalışmamız sonucunda kolanjitle prezente olan indetermine safra yolu darlığı olan hastalarda özellikle safra CEA düzeyinin seri ölçümünün benign-malign ayırımında değerli olabileceği düşünülmüştür.



KAYNAKLAR

- 1.K, Elhan A. Anatomi. 2.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1997: 345-347.
- 2.Oddsdttir M, Hunter JG. Gallbladder and the extrahepatic biliary system. Brunicardi FC (editor). Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed, USA: McGraw-Hill, 2005: 1187- 1218.
- 3.Putman CE. Textbook of Diagnostic Imaging. 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders, 1994: 908-959.
- 4.Friedman A, Dachman A. Radiology of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. 1st ed, St. Louis: CV Mosby, 1994: 335-852.
- 5.Tuncel E. Klinik Radyoloji. Genişletilmiş 2. Baskı, Bursa: Güneş ve Nobel Kitabevleri, 2008; 470-513.
- 6.Zuidema GD. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 4th ed, Pennsylvania: WB Saunders, 1996: 167-181.
- 7.Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. Br J Surg. 2001;88(7):975. (7-5)
- 8.Kozan BR. Biliyer Sistemin Anatomik Varyasyonlarında Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi Bulguları. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, 2006.
- 9.Sielaff TD, Curley SA. Liver. Brunicardi FC (editor). Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed, USA: McGraw-Hill, 2005: 1139-1143.
- 10.Karani J. The biliary tract. Sutton D (editor). Textbook of Radiology and Imaging. 7th ed, London: Churchill Livingstone, 2003: 711-736.
- 11.Burrel MI, Zeman RK, Simeone JF, Dachman AH, McGahan JP, VanSonnenberg E, et al. The Biliary Tract: imaging forthe 1990s. Am J Roentgenol 1991; 157: 223-233.
- 12.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.

13. Lumack CM, Willson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound*. 2nd ed, St. Louis: Mosby, 1998: 175-224.

14. Zuidema GD. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed, Pennsylvania: WB Saunders, 1996: 167-181.

15. Parulekar SG. Gallbladder and bile duct. McGahan JP, Goldberg BB (editors). *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 693-760.

16. Tummala P, Munigala S, Eloubeidi MA et al. Patients with obstructive jaundice and biliary stricture mass lesion on imaging: prevalence of malignancy and potential role of EUS-FNA. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:532-7

17. Rana SS, Bhasin DK, Sharma V et al. Role of endoscopic ultrasound in evaluation of unexplained common bile duct dilatation on magnetic resonance cholangiopancreatography. *Ann Gastroenterol* 2013;26:66-70.

18. Liu L, Wang J, Liu B et al. Serum levels of variants of transthyretin down-regulation in cholangiocarcinoma. *J Cell Biochem* 2008;104:745-55.

19. Cheon YK, Cho YD, Moon JH et al. Diagnostic utility of interleukin-6 (IL-6) for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2164-70.

20. Silsirivanit A, Araki N, Wongkham C et al. A novel serum carbohydrate marker on mucin 5AC: values for diagnostic and prognostic indicators for cholangiocarcinoma. *Cancer* 2011;117:3393-403

21. Leelawat K, Narong S, Wannaprasert J et al. Prospective study of MMP7 serum levels in the diagnosis of cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4697-703.

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

23. Karani J, Biliary Tract, Sutton D. *Textbook of Radiology and Imaging*. 6th ed, New York: Churchill Livingstone, 1998: 956-957.

24. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med* 1997;336:1889-94

25. Karstrup S. Ultrasound diagnosis of cholangiocarcinoma at the confluence of the hepatic ducts (Klatskin tumours). *Br J Radiol* 1988;61:987–90.
26. Sainani NI, Catalano OA, Holalkere NS et al. Cholangiocarcinoma: current and novel imaging techniques. *Radiographics* 2008;28:1263–87.
27. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303–14
28. 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
29. 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.
30. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:173–84.
31. 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.
32. 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
33. 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.
34. Broome U, Olsson R, Lofgren S et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610–5.
35. Roisch T, Meining A, Frumhagen 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.
36. 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

37. 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.
38. 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.*
39. Erden A. MR kolanjiopankreatografi. Erden Ğ (editor). *Gövde Manyetik Rezonans. 1. Baskı, Ankara: Tuna Matbacılık, 2005: 29-38.*
40. Albert JG, Riemann JF. ERCP and MRCP - when and why. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 399-419.
41. 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.
42. 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.
43. Brand M, Bizos D and O’Farrell P. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007345.
44. Lopera JE, Soto JA and Mu’ nera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology* 2001;220:90–6.
45. 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.
46. Cui XY. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3196–201.
47. 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.

48. 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.
49. Fulcher AS and Turner MA. HASTE MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 1997;169:1501–5.
50. Gazelle, G.S., Saini, S., Mueller, P.R. (1998). *Hepatobiliary and Pancreatic Radiology Imaging and Intervention*. New York: Thieme, 154-170.
51. 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: Imaging and intervention*. 1st ed, New York: Thieme, 1997: 470-502.
52. 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.
53. Roszler M, Campbell WL. Post-ERCP pancreatitis: association with urographic visualization during ERCP. *Radiology* 1985; 157: 595–598.
54. Krishna N, Tummala P, Reddy AV et al. Dilation of both pancreatic duct and the common bile duct on computed tomography and magnetic resonance imaging scans in patients with or without obstructive jaundice. *Pancreas* 2012;41:767–72.
55. Athanassiadou P and Grapsa D. Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided brushings in preoperative assessment of pancreaticobiliary strictures. *Acta cytologica* 2011;52:24–34.
56. Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W et al. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999;31:712–7.
57. Jailwala J, Fogel EL, Sherman S et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000;51:383–90.
58. Nagai N, Toki F, Oi I, et al. Continuous endoscopic pancreatochole- dochal catheterization. *Gastrointest Endosc* 1976;23:78-81.
59. Sharma BC, Reddy RS, Garg V. Endoscopic management of hepatic hydatid cyst with biliary communication. *Dig Endosc* 2012; 24:267-70.
60. Yang J, Peng JY, Pang EJ, Chen W. Efficacy of endoscopic nasobiliary drainage for the prevention of post- endoscopic retrograde cholangio-pancreatography

pancreatitis and cholangitis after repeated clearance of common bile duct stones: Experience from a Chinese center. *Dig Endosc* 2013; 25:453-8.

61. Kawashima H, Itoh A, Ohno E, et al. Is nasobiliary drainage unnecessary for drainage of acute suppurative cholangitis? Our experience. *Dig Endosc* 2010; 22 (Suppl 1):118-22.

62. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, et al. Biliary stenting in the management of large or multiple common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:1200-3.

63. Park DH, Kim MH, Lee SK, et al. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilatation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:180-5.

64. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sriram PVJ et al. EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: A case series. *Gastrointest Endosc* 2000;52:534-40.

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

66. Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:209-13.

67. Lee JH, Salem R, Aslanian H et al. Endoscopic Ultrasound and Fine-Needle Aspiration of Unexplained Bile Duct Strictures. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1069-73.

68. Roßsch T, Hofrichter K, Frimberger E et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:390-6.

69. Meara RS, Jhala D, Eloubeidi MA et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases. *Cytopathology* 2006;17:42-9

70. 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.

71. Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S et al. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2011;73:71–8.
72. 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.
73. 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.
74. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F et al. Tumor seeding from percutaneous biliary catheters. *Ann Surg* 1989;209:708–15
75. 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
76. 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.
77. Rosen CB, Heimbach JK and Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transplant Int* 2010;23:692–7
78. Levy MJ, Vazquez-Sequeiros E and Wiersema MJ. Evaluation of the pancreaticobiliary ductal systems by intraductal US. *Gastrointest Endosc* 2002;55:397–408.
79. Domagk D, Wessling J, Reimer P et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1684–9
80. Meister T. Intraductal ultrasound substantiates diagnostics of bile duct strictures of uncertain etiology. *World J Gastroenterol* 2013;19:874–81.
81. Tamada K, Ido K, Ueno N et al. Preoperative staging of extrahepatic bile duct cancer with intraductal ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1995;90:239–46

82. Tamada K, Ueno N, Tomiyama T et al. Characterization of biliary strictures using intraductal ultrasonography: comparison with percutaneous cholangioscopic biopsy. *Gastrointest Endosc* 1998;47:341–9
83. Tamada K, Ohashi A, Tomiyama T et al. Comparison of intraductal ultrasonography with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the identification of residual bile duct stones during lithotripsy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:100–3.
84. Pavey DA and Gress FG. The role of EUS-guided FNA for the evaluation of biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2006;64:334–7.
85. Roßsch W and Koch H. Peroral cholangioscopy in choledochoduodenostomy-patients using the pediatric fiberscope. *Endoscopy* 1978;10:195–8.
86. Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y et al. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc* 2005;62:374–82.
87. Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;74:805–14
88. Meining A, Chen YK, Pleskow D et al. Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc* 2011;74:961–8.
89. Meining A, Shah R, Slivka A et al. Classification of probe-based confocal laser endomicroscopy findings in pancreaticobiliary strictures. *Endoscopy* 2012;44:251–7.
90. Meining A, Frimberger E, Becker V et al. Detection of cholangiocarcinoma in vivo using miniprobe-based confocal fluorescence microscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1057–60
91. Chennat J, Konda VJA, Madrigal-Hoyos E et al. Biliary confocal laser endomicroscopy real-time detection of cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2011;56:3701–6.
92. Reynolds BM, Dargan EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. *Ann Surg* 1959; 150(2): 299-303

93. Williams RA, Wilson SE. Cholecystitis and cholangitis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 884-90
94. Abbasoglu O. Hepatobiliyer sistemin cerrahi infeksiyon hastalıkları. In: Uzun Ö, Ünal S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: 549-58
95. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):15–26 (clinical practice guidelines CPGs).
96. Ahrendt S, Pitt H. The biliary tract. In: *Sabiston textbook of surgery*. 17th edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 2004. p. 1625.
97. Charcot M. De la fièvre hépatique symptomatique—comparaison avec la fièvre uroseptique. *Leçons sur les maladies du foie des voies biliaires et des reins*. Paris: Bourneville et Sevestre; 1877. p. 176–185.
98. McSherry CK, Ferstenberg H, Virshup M. The Mirizzi syndrome: suggested classification and surgical therapy. *SurgGastroenterol*. 1982;1:219–25.
99. Lemmel G. Die klinische Bedeutung der Duodenal Divertikel. *Arch Verdauungskrht*. 1934;46:59–70.
100. Thompson JE Jr, Pitt HA, Doty JE, Coleman J, Irving C. Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;171:275–82.
101. Salek J, Livote E, Sideridis K, Bank S. Analysis of risk factors predictive of early mortality and urgent ERCP in acute cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:171–5.
102. Andrew DJ, Johnson SE. Acute suppurative cholangitis, a medical and surgical emergency. A review of ten years. *Am J Gastroenterol*. 1970;54:141–54.
103. Shimada H, Nakagawara G, Kobayashi M, Tsuchiya S, Kudo T, Morita S. Pathogenesis and clinical features of acute cholangitis accompanied by shock. *Jpn J Surg*. 1984;14:269–77 (in Japanese).
104. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg*. 1992;79:655–8.

105. Himel HS, Lindsay T. Ascending cholangitis: surgery versus endoscopic or percutaneous drainage. *Surgery*. 1990;108:629–33.
106. Chijiwa K, Kozaki N, Naito T, Kameoka N. Treatment of choice for choledocholithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. *Am J Surg*. 1995;170:356–60.
107. Liu TJ. Acute biliary septic shock. *HPB Surg*. 1990;2:177–83.
108. Lai EC, Tam PC, Paterson IA, Ng MM, Fan ST, Choi TK, et al. Emergency surgery for severe acute cholangitis. The high risk patients. *Ann Surg*. 1990;211:55–9.
109. Arima N, Uchiya T, Hishikawa R, Saito M, Matsuo T, Kurisu S, et al. Clinical characteristics of impacted bile duct stone in elderly. *Jpn J Geriatr*. 1993;30:964–8 (in Japanese).
110. Kunisaki C, Kobayashi S, Kido Y, Imai S, Harada H, Moriwaki Y, et al. Clinical evaluation of acute cholangitis with special reference to detection of prognostic factor for acute obstructive suppurative cholangitis. *J Abdom Emerg Med*. 1997;17:261–6 (in Japanese).
111. Tai DI, Shen FH, Liaw YF. Abnormal pre-drainage serum creatinine as a prognostic indicator in acute cholangitis. *Hepatogastroenterology*. 1992;39:47–50.
112. Thompson J, Bennion RS, Pitt HA. An analysis of infectious failures in acute cholangitis. *HPB Surg*. 1994;8:139–45.
113. Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. *Endoscopy*. 2005;37:439–43.
114. Lee CC, Chang IJ, Lai YC, Chen SY, Chen SC. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:563–9.
115. Rahman SH, Larvin M, McMahon MJ, Thompson D. Clinical presentation and delayed treatment of cholangitis in older people. *Dig Dis Sci*. 2005;50:2207–10.
116. Pang YY, Chun YA. Predictors for emergency biliary decompression in acute cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:727–31.
117. Agarwal N, Sharma BC, Sarin SK. Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6551–5.

118. Tsujino T, Sugita R, Yoshida H, Yagioka H, Kogure H, Sasaki T, et al. Risk factors for acute suppurative cholangitis caused by bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:585–8.
119. Rosing DK, De Virgilio C, Nguyen AT, El Masry M, Kaji AH, Stabile BE. Cholangitis: analysis of admission prognostic indicators and outcomes. *Am Surg*. 2007;73:949–54.
120. Yeom DH, Oh HJ, Son YW, Kim TH. What are the risk factors for acute suppurative cholangitis caused by common bile duct stones? *Gut Liver*. 2010;4:363–7.
121. Mıstık, Đ., Balık, Đ., (2001) Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Kitap:Kılıçturgay K. Badur S (Editörler). *Viral Hepatit*, 9-55.
122. David, F., Stem, M., et al. (2002). *Digestive Diseases And Scienses*, Vol. 47, 12, 2686-2690.
123. Nasir, M., Khokhar, M. (2002). Mdashassociate Professor Of Medicine, Division of Gastroenterology, Department Of Medicine, Shifa International Hospitaland Shifa College Of Medicine, Sector H - 8 / 4, Islamabad, Pakistan High Ca-125 Level in Cirrhosis Of The Liver *Pak J Med Sci.*, 18(3) , 254-256 .
124. Sohda, T., Iwata, Y., Shijo, H., Egashira, et al. (1998). Raised Serum Concentration Of CA19-9 Antigen in Autoimmune Hepatitis İn A Patient With Increased Expression Of Proliferating Cell Nuclear. *J. Clin. Pathol*, 51, 167-169.
125. Clinical, Virologic, And Pathologic Significance Of Elevated Serum Alpha-Fetoproteinlevels in Patients With Chronic Hepatitis C 1998, 147-149.
126. Ohkura, K., Chuo, K. I., et al. (2004). Clinical Usefulness Of Circulating Tumor Markers. *Hospital & Cancer Center*, 31 (7), 1131 -1134.
127. Sarı, R., Yıldırım, B., Sevinç, A., Bahceci, F., Hilmioğlu, F. (2001). The importance Of Serum And Ascites Fluid Alpha-Fetoprotein, Carcinoembryonic Antigen, CA 19-9, And CA15-3 Levels in Differential Diagnosis Of Ascites Etiology. Department Of Internal Medicine, Gastroenterology, İnonu University, Faculty Of Medicine, Turgut Ozal Center, Malatya, Turkey. 19 *Hepatogastroenterology*, 48 (42), 1616-1621.

128. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-62.
129. Norton JA. Carcinoembryonic antigen. New applications for an old marker. *Ann Surg* 1991; 213: 95-7.
130. Tatsuta M, Itoh T, Okuda S, Yamamura H, Baba M, Tamura H. Carcinoembryonic antigen in gastric juice as an aid in diagnosis of early gastric cancer. *Cancer* 1980; 46: 2686-92.
131. Fujimoto S, Kitsukawa Y, Itoh K. Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastric juice or feces as an aid in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Ann Surg* 1979; 189: 34-8.
132. Tatsuta M, Iishi H, Ichii M, Noguchi S, Yamamoto R, Yamamura H, Okuda S. Values of carcinoembryonic antigen, elastase 1, and carbohydrate antigen determinant in aspirated pancreatic cystic fluid in the diagnosis of cystic of the pancreas. *CANCER* 1986; 57: 1836-9.
133. Brockmann J, Emparan C, Hernandez CA, Sulkowski U, Dietl KH, Menzel J, Wolters H, Glodny B, Senninger N. Gallbladder bile tumor marker quantification for detection of pancreato-biliary malignancies. *Anticancer* 2000; 20: 4941-7.
134. Buffet C, Fourre C, Altman C, Prat F, Fritsch J, Choury A, Briantais MJ, Desgrez A, Etienne JP. Bile levels of carcinoembryonic antigen in patients with hepatopancreatobiliary disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 131-4.
135. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, Pitt HA. Biliary carcinoembryonic antigen levels are marker for choangiocarcinoma. *Am J Surg* 196; 171: 147-53.
136. Uchino R, Kanemitsu K, Obayashi H, Hiraoka T, Miyauchi Y. Carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related substances in the bile of patients with biliary diseases. *Am J Surg* 1994; 167: 306-8.
137. Konomi K, Nakamura K, Tobimatsu M, Saito S, Toyoda K, Yasunami Y. Identification of carcinoembryonic antigen (CEA) in bile of patients with malignant biliary tract disease. *Jpn J Surg* 1982; 12: 184-90.
138. Ohshio G, Manabe T, Watanabe Y, Endo K, Kudo H, Suzuki T, Tobe T. Comparative studies of DUPAN-2, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 in the

- serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract disease: Evaluation of the influence of obstructive jaundice. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1370-6.
139. Loewenstein MS, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen and the liver. *Gastroenterol* 1977; 72:161-6.
140. Shuster J, Silverman M, Gold P. Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogenic animals. *Cancer Res* 1973; 33:65-8.
141. Sugarbaker PH. Carcinoembryonic antigens (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg* 1976; 184: 752-7.
142. Thomas P, Zamcheck N. Role of the liver in clearance and excretion of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *Dig Dis Sci* 1983; 28: 216-24.
143. Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2004;41:370-77.
144. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigen detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet.* 1979;5:957-972.
145. Itkowitz SH, Kim YS. New carbohydrate tumor markers. *Gastroenterology.* 1986;90:491-494.
146. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 1987;47:5501-5503.
147. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:266-270.
148. Koprowski, H., Herlyn, M., Steplewski, Z., Sears, H.F. (1981). Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science*, 212(4490), 53-55.
149. Lieto, E., Castellano, P., Ferraraccio, F., Orditura, M., De Vita, F., et al. (2003). Normal interleukin-10 serum level opposed to high serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and cancer antigens 125 and 50 in a case of true splenic cyst. *Archives of Medical Research*, 34, 145-148.
150. Antony, W., Nicole, A., Alex, A., et al. (2000). Tumor markers in Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 4th edd, 522-536.

151. Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Marker in Breast and Colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. (1996). Vol 14, No10 (October): 2843-2877.
152. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, Pinto E, Roviello F. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009; 198: 333-339.
153. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 474-479.
154. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 204-207.
155. Qin XL, Wang ZR, Shi JS, Lu M, Wang L, He QR. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: in comparison with CEA. *World of Gastroenterol* 2004; 10: 427-432.
156. Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, Gravante G, Metcalfe MS, Lloyd DM, Berry DP, Dennison AR. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3213-3217.
157. Mery CM, Duarte-Rojo A, Paz-Pineda F, Gómez E, Robles- Díaz G. [Does cholestasis change the clinical usefulness of CA 19-9 in pancreaticobiliary cancer?]. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 511-517.
158. Kodama T, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases. *J Clin Lab Anal* 2007; 21: 103-106
159. Howaizi M, Abboura M, Krespine C, Sbai-Idrissi MS, Marty O, Djabbari-Sobhani M. A new cause for CA19.9 elevation: heavy tea consumption. *Gut* 2003; 52: 913-914.
160. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 29; 8: 620-626.
161. Daniele Marrelli, Stefano Caruso, Corrado Pedrazzani, Alessandro Neri, Eduardo Fernandes, Mario Marini, Enrico Pinto, Franco Roviello, CA19-9 serum

levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *The American Journal of Surgery* 2009;198,333-339).

162. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 2008; 48:308–321.

163. Maxwell P1, Davis RI, Sloan JM. Carcinoembryonic antigen (CEA) in benign and malignant epithelium of the gall bladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. *J Pathol* 1993; 170: 73-6.

164. Bätge B, Bosslet K, Sedlacek HH, Kern HF, Klöppel G. Monoclonal antibodies against CEA-related components discriminate between pancreatic duct type carcinomas and nonneoplastic duct lesions as well as nonduct type neoplasias. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986; 408: 361-74.

165. Akdogan M, Parlak E, Kayhan B, Balk M, Ersavaş G, Sahin B, Are serum and biliary carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 determinations reliable for differentiation between benign and malignant biliary disease? *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (3): 181-184.

166. Domenico Alvaro, Serum and bile biomarkers for cholangiocarcinoma, *Current Opinion in Gastroenterology* 2009, 25:279–284.

EKLER**EK-1 STANDART ÇALIŞMA FORMU****AD-SOYAD:****TARİH:****YAŞ:****İŞLEM NO:****ŞİKAYET:****TC NO:****ETYOLOJİ:****ÖG:****ŞİKAYET SÜRESİ:****ATEŞ:****ANTİBİOTERAPİ:****KOLANJİT(+) İKEN:****SERUM CEA:****SAFRA CEA:****CA 19-9:****CA 19-9:****HÜCRE SAYIMI:****HÜCRE SAYIMI:****KÜLTÜR:****KÜLTÜR:****CRP:****WBC:****ALT/AST:****LDH:****TBİL/DBİL:****PCT:****INR:****KREATİN:****48 SAAT ATESSİZ DÖNEMDEN SONRA****SERUM CEA:****SAFRA CEA:****CA 19-9:****CA 19-9:****HÜCRE SAYIMI:****HÜCRE SAYIMI:**

KÜLTÜR:

CRP:

WBC:

ALT/AST:

LDH:

TBİL/DBİL:

PCT:

INR:

KREATİN:

KÜLTÜR:



EK-2- GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU
(*Hekimin Açıklaması*)

‘Kolanjit tablosu ile gelen indetermine safra yolu darlığı olan hastaların ayırıcı tanısında safra CA 19-9 ve CEA düzeylerinin prognostik değeri’ni değerlendirmek üzere bir araştırma çalışması yapmaktayız. Safra yolu iltihaplanması anlamına gelen kolanjit tablosunda gelen hastalarda kolanjit yol açan hastalığın ayırıcı tanısının yapılmasında genelde zorluklar yaşanmaktadır. Karsinoembriyonik Antijen ve CA 19-9 özellikle sindirim sistemi kanserlerinde yüksek saptanan tümör belirteçleridir. Kolanjitli hastalarda da kanda yüksek saptanabilen bu belirteçlerin özellikle safradan alınan örneklerdeki değişikliklerinin klinik önemi konusunda kesin veri mevcut değildir. Bu çalışmada safrada bakılan CEA ve CA 19-9 düzeylerindeki değişikliklerin kolanjit ayırıcı tanısındaki değerliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Kolanjit tanısı ile başvuran hastalarda tanı ve tedavi amacıyla ERCP (endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi) ve gerekirse burun yoluyla safra yolu drenajı sağlayan nazobilyer drenaj katater ile safra drenajı takibi rutin uygulanan bir işlemdir. Ayrıca hastaların takibinde ANTA (ateş, nabız, tansiyon, solunum sayısı), Hemogram, Biyokimya, CRP (C reaktif protein), serum CEA (karsinoembriyotik antijen), CA 19-9 (karbonhidrat antijen 19-9), kan kültürü hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği’nde rutin hasta izleminde kullanılmaktadır. Çalışma dahilinde ayrıca var olan nazobilyer drenaj kataterinizden CEA, CA 19-9, hücre sayımı ve kültür gönderilecektir.

Yapılacak testlerin yol açabileceği olası sorunlar:

ERCP yandan görüşlü bir endoskop ile duodenuma geçilerek papilla vateri yoluyla kontrast madde enjekte edilip, skopi altında koledok ve pankreatik kanalın görüntülenmesi işlemidir

ERCP sonrası komplikasyon oranları %5 ile %10 arasında değişmektedir. ERCP sonrası gelişen komplikasyon oranları ve sıklığı, komplikasyonların tanımı, veri toplama yöntemleri, hasta seçimi ve kullanılan tekniklere bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. ERCP sonrası gelişen komplikasyonların spesifik ve non-spesifik komplikasyonlar şeklinde sınıflandırılması, komplikasyonların önlenmesi veya en aza indirgenmesi açısından oldukça önemlidir. Endoskopun travmatik geçişine bağlı kanama ve perforasyon, işlem sırasında kullanılan ilaçlara bağlı yan etkiler, kardiyopulmoner olaylar, oksijen desatürasyonu gibi tüm endoskopik prosedürlerde karşılaşılabilecek komplikasyonlar non-spesifik komplikasyonlardır. Pankreatit, sepsis, kolanjit, endoskopik sfinkterotomiye bağlı kanama ve perforasyon spesifik komplikasyonlardır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizlerde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler hastanın kendisine ya da sorumlusuna iletilecektir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde görevli Yrd. Doç. Dr. AHMET TARIK EMİNLER veya onun görevlendireceği Dr. EMİNE ÜLKÜ AKÇAY tarafından muayene edilecek, muayene ve laboratuvar bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden asistan eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde size veya yasal temsilcinize zamanında bilgilendirme yapılacaktır.

Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimde bulunabilir ancak bu bilgilerin gizli tutulacaktır. Ve yazılı BGOF'nin imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Araştırmamıza 50 kişinin katılmasını planlıyoruz. Elde edilecek olan biyolojik materyaller araştırma amaçlı kullanılacaktır ve bu materyallerin analizi yurtdışında yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacak, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmayacaksınız. Hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilme veya çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışma ile ilgili herhangi bir soru ya da sorunuz olursa Yrd. Doç. Dr. AHMET TARIK EMİNLER'den bilgi alabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Tarık EMİNLER tarafından Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan

çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği' nde Dr.Emine Ülkü AKÇAY' a 0 505 915 08 86 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (gönüllü) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Yasal Temsilci:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

imza:

Görüşme Tanığı:

Araştırmacı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı İle Görüşen

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza: