

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

ERCP ENDİKASYONLARI VE SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Bülent DİNÇ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM

MALATYA -2017

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

ERCP ENDİKASYONLARI VE SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Bülent DİNÇ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan YILDIRIM

MALATYA -2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel olarak yetişmeme önderlik eden, bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan, çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma şükran duygularımı arz ederim.

Uzmanlık tezimi hazırlarken bana her aşamada destek olan ve yol gösteren, tez danışmanım olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Yıldırım' a teşekkür ederim.

Uzun zamandır beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hastaları takip ederken bizlere yardımcı olan hemşire ve yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz özverileri ve sabırlarıyla hep yanımda olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada transplantasyon dışı Endoskopik Retrograde Kolanjio-Pankreatografi (ERCP) uygulanan hastaların endikasyonları ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'ne 2009 ile 2015 tarihleri arasında klinik, laboratuvar, radyolojik olarak kolestaz bulguları ile başvuran ve ERCP yapılan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 890 hastanın yaş ortalaması $62,63 \pm 18,46$ idi. Hastalardan 391 (% 43,9) kişi erkek, 499 (% 56,1) kişi ise kadındı. Çalışmamıza katılan kişilere baktığımızda 273 (% 30,7) kişinin ultrasonografi bulgusunda intrahepatik safra yollarının normal olduğu, 527 (% 59,2) kişinin intrahepatik safra yollarının dilate olduğu saptanmıştır. Ultrasonografik olarak koledok çapına baktığımızda ise ortalama koledok çapının $11,77 \pm 4,04$ mm olduğu bulunmuştur. Koledok çapı 7 mm ve altında olanları normal, 7 mm üzerini ise dilate olarak sınıfladığımızda 55 (% 6,2) kişinin normal, 553 (% 62,1) kişinin ise dilate koledok çapına sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların başvuru anındaki semptomları sırasıyla 734 (% 82,5) kişi karın ağrısı, 62 (% 6,9) kişi bulantı, 13 (% 1,5) kişi ise sarılık tariflemişlerdir. ERCP işlemi sonrası 589 (% 66,2) kişi koledokolitiazis, 156 (% 17,5) kişi malignite, 37 (% 4,2) kişi striktür, 30 (% 3,4) kişi safra kaçağı, 23 (% 2,6) kişi normal, 6 (% 0,7) kişi primer sklerozan kolanjit, 2 (% 0,2) kişi caroli hastalığı, 2 (% 0,2) kişi kist hidatik, 1 (% 0,1) kişi ise fasciola hepatica tanısı almıştır. Ultrasonografik olarak intrahepatik safra yollarında dilatasyona göre gruplandırılmış hastalarda koledok çaplarının farklılığına baktığımızda ise intrahepatik safra yolları dilate olan hastaların koledok çaplarının da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma ERCP işleminin önemini ortaya koymuş olup, safra yolu ilişkili hastalıkların tanısı ile birlikte eş zamanlı tedavi imkanı sunması nedeniyle uygun endikasyonlarda öncelikli tercih edilmesi gereken bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: ERCP, Koledok, Koledokolitiazis

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the indications and outcomes of patients who underwent Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) without transplantation.

Material and Methods: All patients who was admitted in Inonu University Turgut Özal Medical Center with clinical, laboratory, radiologically cholestatic findings and having undergone ERCP between 2009 and 2015 were evaluated retrospectively.

Findings: The mean age of 890 patients included in our study was 62.63 ± 18.46 . Of the patients, 391 (% 43.9) were male and 499 (% 56.1) were female. When we looked at the patients, it was determined that intrahepatic bile ducts were normal in 273 (% 30,7) patients and 527 (% 59,2) patients had dilated intrahepatic bile ducts. When we looked at choledochal diameter ultrasonographically, mean choledochal diameter was found to be 11.77 ± 4.04 mm. It was determined that 55 (% 6.2) patients had normal and 533 (% 62.1) patients had dilated choledochal diameter when we classified patients with a diameter of 7 mm or less as normal and those with a diameter of upper 7 mm as dilated. When we looked at patients' symptoms, 734 (% 82,5) patients described abdominal pain, 62 (% 6,9) patients described nausea and 13 (% 1,5) patients described jaundice. After ERCP procedure, 589 (% 66.2) persons were diagnosed as choledocholithiasis, 156 (% 17.5) persons were malignancy, 37 (% 4.2) persons were stricture, 30 (% 3.4) persons were biliary leakage, 23 (% 2,6) were normal, 6 (% 0.7) were primary sclerosing cholangitis, 2 (% 0.2) were caroli disease, 2 (% 0.2) were hydatid cyst and 1 (% 0.1) was fasciola hepatica. When we look at the difference in choledochal diameters in patients grouped according to dilatation in intrahepatic biliary ducts, choledochal diameters of patients with dilated intrahepatic biliary ducts were found to increase statistically significantly.

Results: This study has shown the importance of ERCP procedure and it is a method that should be preferred in appropriate indications because it offers the possibility of simultaneous treatment with diagnosis of bile duct-related diseases.

Key Words: ERCP, Choledochus, Choledocholithiasis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Safra Yolu Anatomisi	3
2.1.1 İntrahepatik Safra Yolu	3
2.1.1.1. İntrahepatik Safra Yollarının Varyasyonları.....	4
2.1.2. Ekstrahepatik Safra Yolları	5
2.1.3. Safra Kesesi ve Sistik Kanal (Safra Kanalı)	7
2.1.4. Luschka Duktusu	8
2.1.5. Ortak Safra Duktusu (Koledok Kanalı)	9
2.1.6. Oddi Sfinkteri	10
2.1.7. Calot Üçgeni	10
2.2. Safra Yolu Fizyolojisi	11
2.2.1. Safra Sekresyonu	11
2.2.2. Safra Reabsorpsiyonu	12
2.2.3. Anormal Sekresyon ve Safra Taşı Formasyonu	13
2.2.4. Biliyer Yol Motilitesi	14
2.2.4.1. Safra Motilitesi	14
2.2.4.2. Oddi Sfinkteri Motilitesi.....	18
2.2.5. Biliyer Traktın Dismotilitesi	20
2.3. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi	21
2.3.1. Genel Özellikler	21
2.3.2. ERCP Tekniği	22
2.3.3. Diagnostik ERCP	23
2.3.4. Terapötik ERCP	23
2.3.5. ERCP Endikasyonları	23

2.3.5.1. Diagnostik Endikasyonlar	23
2.3.5.2. Terapötik Endikasyonlar	24
2.3.6. ERCP Kontrendikasyonları	24
2.3.6.1. Mutlak Kontrendikasyonlar	24
2.3.6.2. Rölatif Kontrendikasyonlar.....	24
2.3.7. ERCP Komplikasyonları	25
2.4. Safra Kesesi ve Safra Yolları Taşlı Hastalıkları	25
2.4.1. Safra Kesesi Taşları.....	25
2.4.1.1. Safra Kesesi Taşı Patofizyolojisi	25
2.4.1.2. Safra Kesesi Taşları İçin Risk Faktörleri	26
2.4.1.3. Safra Kesesi Taşlarından Korunma.....	27
2.4.2. Safra Yolu Taşları (Koledokolitiazis).....	27
2.4.2.1. Semptomatik Safra Yolu Taşları	28
2.4.2.2. Safra Yolu Taşının Teşhisi.....	28
2.4.2.3. Tekrarlayan Safra Yolu Taşları.....	30
2.4.2.4. Endoskopik Terapi Sonrası Safra Yolu Taşlarının Tespiti.....	30
2.4.3. Safra Yolu Taşlarının Tedavisi	30
2.4.3.1. Biliyer Endoskopik Sfinkterotomi	30
2.4.3.2. Zor Safra Yolu Taşlarının Tedavisi	31
2.4.4. Akut Kolanjit.....	33
2.4.4.1. Patofizyolojisi	34
2.4.4.2. Teşhis ve Klinik Manifestasyonları	34
2.4.4.3. Laboratuvar Testleri	34
2.4.4.4. Görüntüleme Yöntemleri	35
2.4.4.5. Kolanjitin Yönetimi	35
2.4.4.6. Medikal Tedavi	35
2.4.4.7. Biliyer Drenaj	36
2.5. Safra Yolları ve Pankreas Kanseri	37
2.5.1. Safra Yolları Kanseri (Kolanjiokarsinom)	37
2.5.1.1. Sınıflaması	37
2.5.2. Pankreas Kanseri.....	41
3. MATERYAL VE METOD	44
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme	44
3.2. ERCP İşlemi Öncesi Hazırlık ve ERCP İşlemi.....	44
3.3. ERCP İşlemi Sonrası Gözlem.....	45
3.4. İşlemlerde Kullanılan Cihazlar	45
3.5. İstatistik.....	45

4. BULGULAR.....	46
5. TARTIşMA.....	53
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR	57



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Kişilerin Cinsiyet Dağılımları	46
Tablo 2: Çalışmaya Katılan Kişilerin Laboratuvar Bulguları	47
Tablo 3: Çalışmaya Katılan Kişilerin İntrahepatik Safra Yollarının Ultrasonografi Bulguları	48
Tablo 4: Çalışmamıza Katılan Kişilerin Ultrasonografide Görülen Koledok Çapları Ortalaması.....	49
Tablo 5: Çalışmamıza Katılan Kişilerin Koledok Çaplarına Göre Dağılımlıları.....	49
Tablo 6: Çalışmaya Katılan Kişilerin Ultrasonografi (USG) Tetkikinde Safra Kesesi ve Safra Yollarına Yönelik Bakıda Aldıkları Ön Tanılar	50
Tablo 7: Çalışmaya Katılan Kişilerin ERCP'de Aldıkları Tanıların Dağılımı	51
Tablo 8: ERCP İşleminde Koledokolitiazis Tanısı Alan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Sektöral ve karaciğer kanallarının kavşaklarındaki değişiklikler.....	4
Şekil 2: İntrahepatik kanalların sistik kanal içine drenajındaki değişiklikler.....	5
Şekil 3: Ekstrahepatik biliyer sistemin anatomisi.....	6
Şekil 4: Safra kesesinin kan dolaşımı varyasyonları	8
Şekil 5: Koledokoduodenal kavşak.....	11
Şekil 6: İnsanın Oddi sfinkterinden üçlü lümen kateteri kullanarak manometrik kayıt .	19
Şekil 7: ERCP işlemi	21
Şekil 8: Kolanjiokarsinomun anatomik sınıflaması.....	38



KISALTMALAR

ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
CCK	: Kolesistokinin
NO	: Nitrik Oksit
AA	: Araşidonik Asit
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
BES	: Biliyer Endoskopik Sfinkterotomi
CBD	: Ana Safra Kanalı
IBAT	: İleal Safra Asit Taşıyıcısı
MMC	: Migratuar Motor Kompleksi
ESWL	: Extrakorporeal Shock Wave Lithotripsi
UDCA	: Ursodeoksikolik Asit
EBD	: Endoskopik Biliyer Dilatasyon
TUS	: Transabdominal Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Safra yolları ve pankreas hastalıklarında ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi) yöntemi ile diagnostik işlemler ve küre yönelik müdahaleler tıp alanında gittikçe artan miktarda kullanılmaktadır. Eğitimli ellerde bu yöntem birçok hastanın semptomlarını ortadan kaldırmaktadır. Terapötik endoskopi gastroenterolojinin öncü noktasındadır. Şimdilerde rutin olarak yapılan endoskopik prosedürler bir çok vakada birkaç yıl öncesinde yaygın kullanım alanı olan cerrahi prosedürlerin yerini almıştır. Şüphesiz en önemli ilerleme pankreatikobiliyer endoskopi ile gelmiştir. ERCP ve EUS (endoskopik ultrasonografi) gastroenterolojideki dominant prosedürlerdir ve bu durumun gelecek yıllarda da değişmesi olası gözükmemektedir. Psödokist veya duvarsız pankreatik nekrozlar primer olarak endoskopik olarak tedavi edilmektedir, bu hastaların küçük bir kısmı cerrahi ile tedavi edilmektedir (1). Kolelitiazis veya safra taşları Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 milyondan fazla insanı etkileyerek yıllık 6,2 milyar dolar harcanmasına neden olmaktadır (2). Ek olarak kolelitiazis ve komplikasyonları bir çok hastada cerrahi müdahaleleri gerekli kılmaktadır, yıllık 700.000 kolesistektomi ameliyatı yapılmaktadır. Semptomatik safra kesesi hastalıkları için cerrahiye giden bu kişilerin % 10-15'inde safra yolu taşı bulunmaktadır. Bu durum yılda 70.000 ile 100.000 hastanın safra taşı için ileri tetkike ihtiyaç duyduğunu gösterir (3). ERCP ile biliyer sfinkterotomi ve taş ekstraksiyonu genel safra taşlarında standart tedavi olarak kullanılmaktadır (4). Endoskopik biliyer sfinkterotomiyi takiben safra taşlarının %85-95'i basit balon kateter veya taş toplama sepeti ile başarılı bir şekilde toplanabilmektedir (5).

1.2. Amaç

Bu çalışmada transplantasyon dışı ERCP yapılan hastaların tanımlayıcı verileri ortaya çıkarılarak, hangi endikasyonla yatışlarının yapıldığı, ERCP ncesi yapılan radyolojik ve kan tetkikleri, ERCP sonrasında hastalara konulan tanıların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Yolu Anatomisi

2.1.1 İntrahepatik Safra Yolu

Normal bir yetişkin insanın karaciğerinde intrahepatik safra yolu toplam 2 kilometre uzunluğundadır. Bu yapılar eylemsiz etkisiz yapılar olmamakla beraber biliyer akışı sağlamakta ve hormonal sekresyonlar yapmaktadırlar. Safra sekresyonu biliyer ağacın küçük dalları olan safra kanalikülleri seviyesinde başlamaktadır (6). İntrahepatik safra yolları hepatositler arasında birçok anatomik ara bağlantılarla beraber bir ağ şebekesi oluştururlar. Safra sıvısı daha sonra safranın büyük perilobüler veya interlobüler kanallara akmasını sağlayan küçük terminal duktuslara (Hering kanalları) girer.

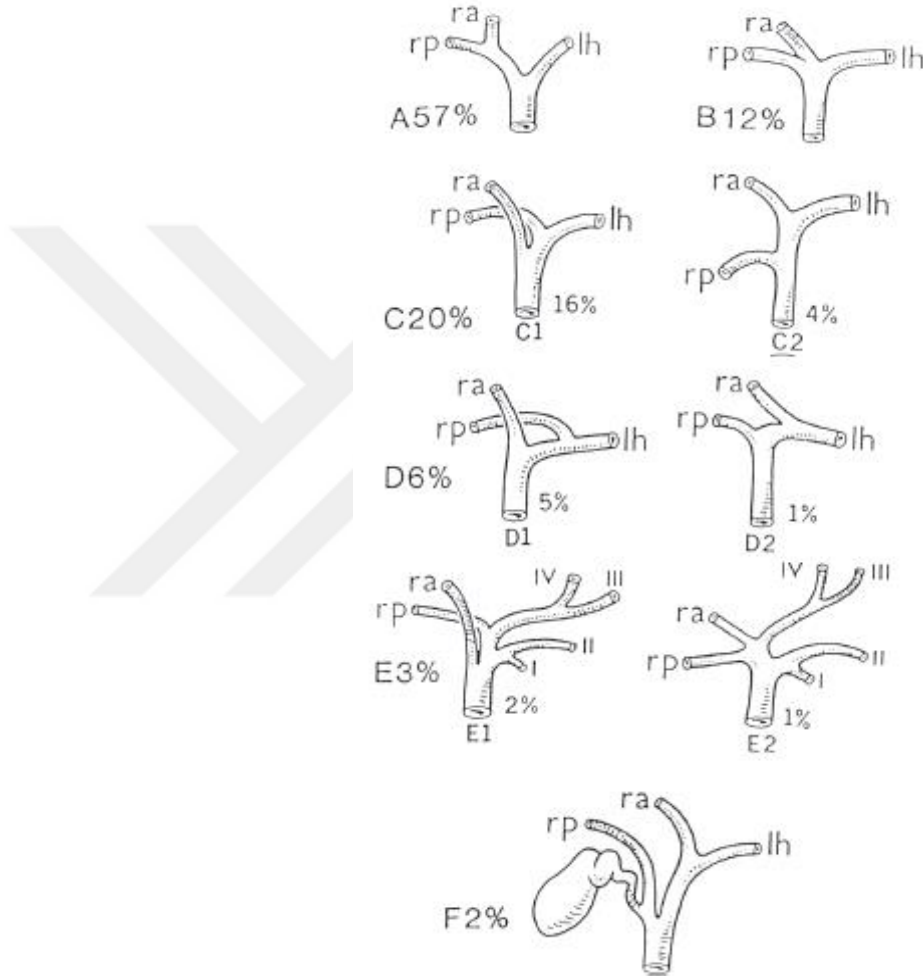
İnterlobüler safra duktusları portal venin dallarını saran zengin anastomozlu ağ şebekesini oluşturur. Bu kanalların çapı önceki kanallara göre büyüktür ve karaciğer hilusuna ulaştığı zaman yapısında düz kas hücreleri ihtiva ederler. Daha da fazlası bu kanallar büyüdükçe epitel hücreleri kalınlaşır ve yapısında birçok elastik lif ihtiva ederler. Bu duktuslar segmental dalları oluşturmak üzere anastomozlar yaparlar (12).

İnsanların % 80 ile 85'inde bu segmental dallar karaciğer sağ yarımında anterior (segment 5 ve segment 8) ve posteriror sektöral dallarına (segment 6 ve segment 7) anastomozlar yaparlar. Kişilerin % 57'sinde bu iki sektöral dalın birleşmesi ile sağ hepatik duktus oluşur. Sağ hepatik duktus genelde kısadır (tahmini 9 mm uzunluğunda) (7). Karaciğerin sol yarımında segment 2 ve 3 umbilical fissur bölgesinde sol hepatik duktusu oluşturmak üzere anastomoz yaparlar. Segment 4'ün sol hepatik duktusa anastomozu, kişilerin % 67'sinde umbilical fissurun sağından tek bir yol olarak oluşur (7). Sol hepatik duktus genellikle sağ hepatik duktustan daha uzundur ve cerrahi olarak daha kolay ulaşılabilir konumdadır. Kaudat lob (segment 1) hem sağ hem de sol hepatik duktusu boşaltır. Kaudat lob arteriyel beslenmesini de aynı zamanda hem sağ hem de sol portal ven ve hepatik arterden alır (7). Sağ ve sol karaciğer yarımı dışında belirli bazı karaciğer patolojilerinde ortaya çıkan üçüncü bir karaciğer yarımı mevcuttur; üç hepatik venin de tıkanıdığı, kan akımının kaudata loba

yönlendirilip hipertrofisine sebep olan Budd-Chiari Sendromu gibi durumlarda ortaya çıkar (8).

2.1.1.1. İntrahepatik Safra Yollarının Varyasyonları

Önceden de bahsedildiği gibi insanların sadece % 57'sinde sağ anterior ve posterior sektöral dallar birleşerek sağ hepatic duktusu yapar (Şekil 1).



Şekil 1: Sektöral ve karaciğer kanallarının kavşaklarındaki değişiklikler.

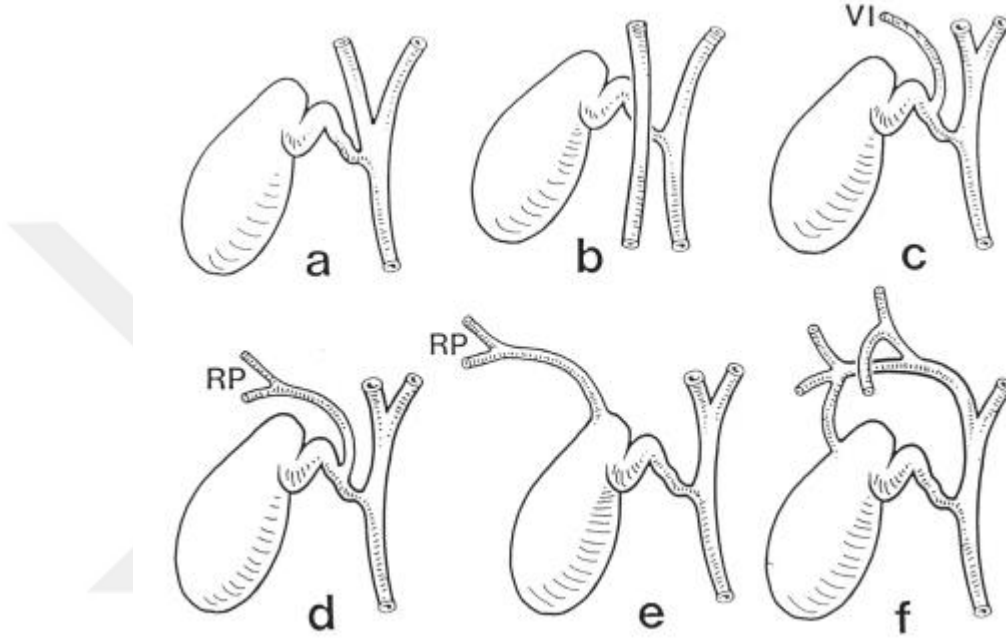
ra; sağ anterior, rp; sağ posterior, lh; hepaticten ayrılan

İnsanların % 12'sinde sağ anterior ve sağ posterior dallar sağ hepatic duktusu oluşturmadan direkt sol hepatic duktusa bağlanırlar. İnsanların % 20'sinde drenaj direkt genel hepatic duktusa olur.

Sağ karaciğerde segmental anastomozlarda da varyasyonlar rapor edilmiştir. Ana sağ segmental drenaj segment 5'te % 9, segment 6'da % 14 ve segment 8'de % 29'unda değişiklik gösterir (7).

Sol karaciğere baktığımızda ana varyasyon segment 4'ün ektopik drenajıdır. Drenajların % 2'sinin direkt olarak hepatik kanala drene olduğu ve % 27'sinin direkt olarak segment 2'ye veya segment 3'e drene olduğu bildirilmiştir. Bu durum, sol lobektomi yapılırken segment 4 drenajını korumak için dikkate alınmalıdır (7).

İntrahepatik kanalların ektopik drenajının bir başka formu da sistik kanalların ve safra kesesinin ilişkisindedir (Şekil 2)



Şekil 2: İntrahepatik kanalların sistik kanal içine drenajındaki değişiklikler.

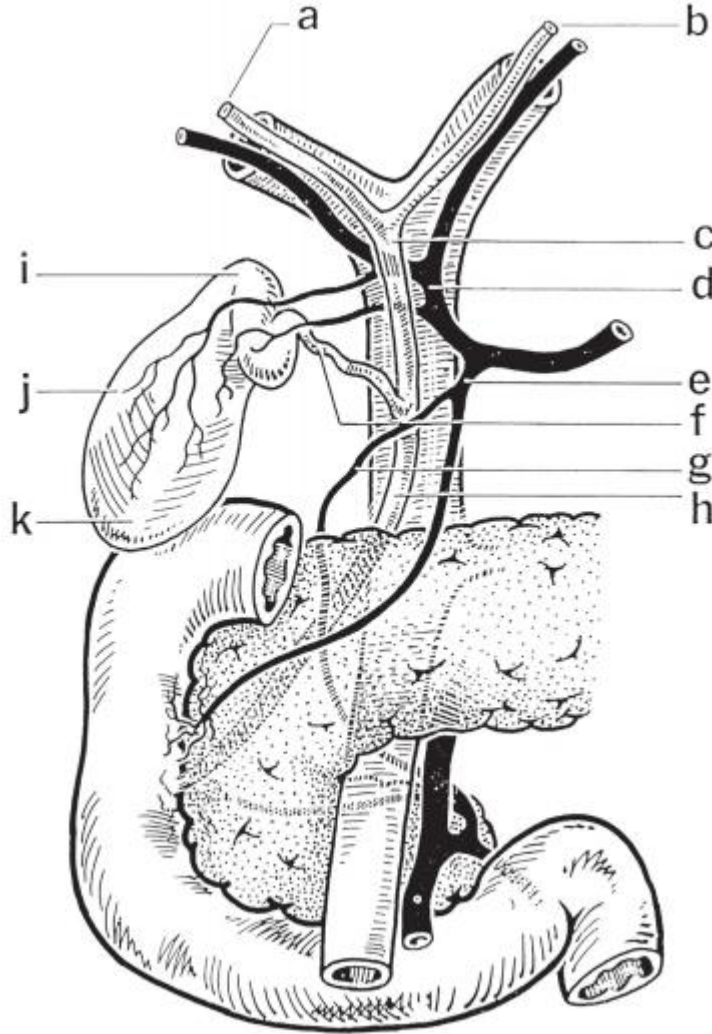
RP; sağ arka.

Şekil 2'de görüldüğü gibi, bu varyasyonlara kolesistektomi sırasında dikkat edilmesi gerekir (9).

2.1.2. Ekstrahepatik Safra Yolları

Sağ ve sol hepatik duktusların birleşmesi ortak hepatik duktusu oluşturur. Aksesör biliyer aparat safra kesesi ve sistik kanallardan oluşur ve ortak hepatik kanalla birleşerek safrayı duodenuma drene eder. Bunlar ekstrahepatik safra yollarını oluşturur.

Karışma, karaciğer hilusunun sağında, portal venöz bifurkasyonun önündeki ve portal damarın sağ dalının kökünün üstündeki bölgede gerçekleşir (Şekil 3)



Şekil 3: Ekstrahepatik biliyer sistemin anatomisi; (a) sağ hepatik duktus, (b) sol hepatik duktus (c) ortak hepatik duktus, (d) hepatik arter, (e) gastroduodenal arter, (f) sistik kanal, (g) retroduodenal arter, (h) ortak safra kanalı, (i) safra kesesi boynu, (j) safra kesesi gövdesi, (k) safra kesesi fundusu

Safra kesesi, safra yolları ve vasküler yapıları Glisson kapsülü ile kuşatan bağ dokusunun füzyonu olan hiler plakası ile sol karaciğerin 4. segmentinin posterior yüzünden ayrılır (10).

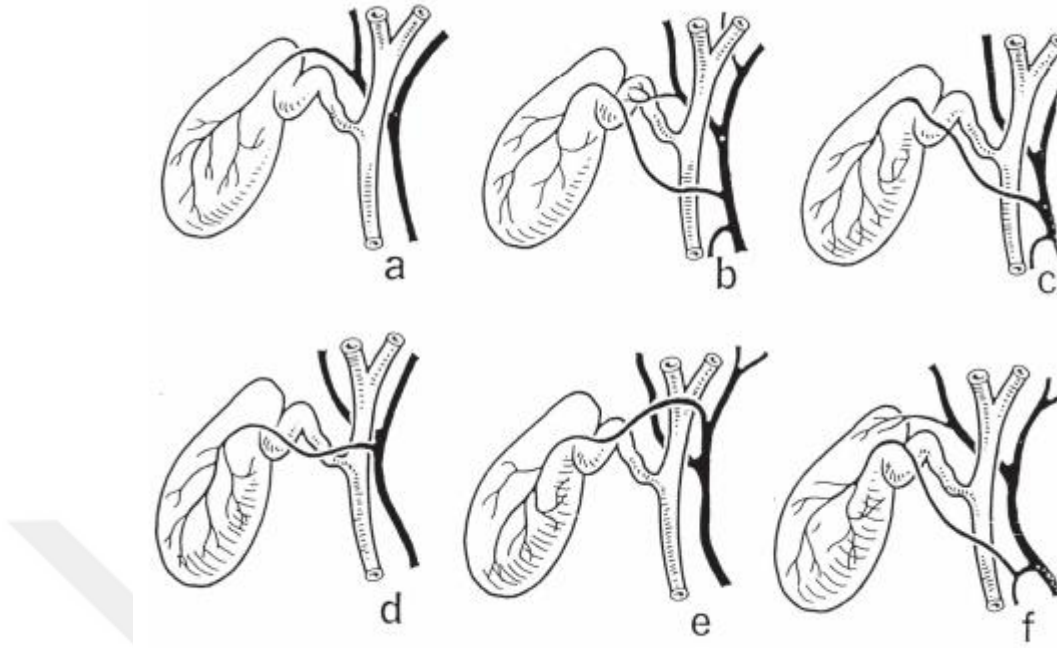
2.1.3. Safra Kesesi ve Sistik Kanal (Safra Kanalı)

Safra kesesi, sağ karaciğer lobunun alt yüzeyindeki bir fossada yer alan piriform bir kese şeklinde safra rezervuarıdır. Porta hepatisin sağ sınırından karaciğerin alt sınırına kadar uzanır. En geniş kısmında 7 ila 10 cm uzunluğunda, 3 ila 4 cm genişliğindedir ve 30 ila 50 ml arasında safra tutulabilir. Safra kesesi fundus, gövde, infundibulum ve boyundan oluşur.

Fundus karaciğerin serbest kenarından 1 cm uzağına uzanır. Gövdesi en geniş kısımdır. Infundibulum, vücut ve boyun arasındaki geçiş alanıdır. Hartmann kesesi, infundibulumun alt yüzeyindeki bir çıkıntıdır. Safra taşları buradan etkilenebilir ve sistik kanalın tıkanmasına neden olabilir. Boyun kısmı infundibulumun darlaşmış ve sistik kanalı birleştiren konik kesitidir.

Sistik kanal 3 ila 4 cm uzunluğundadır ve safra kesesinin boynunun posteriorundan aşağı inip solundan geçer ve ortak biliyer duktusu (CBD) oluşturmak için ortak hapatik duktus ile birleşir. Sistik kanalın mukozası, Heister'in valfleri olarak bilinen spiral kıvrımlarla düzenlenmiştir (11).

Safra kesesinin arteryel beslenmesi sistik arterden kaynaklanır. Sistik arter bir uç arter olduğu için safra kesesi, iltihap veya arterin kesilmesi sonucu ortaya çıkan iskemik hasar ve nekroza daha duyarlıdır. Sistik arter sağ hepatik, sol hepatik veya ortak hepatik arterden kaynaklanabilir ve ortak hepatik kanalın önünde veya arkasında olabilir. Şekil 4 bu varyasyonlardan bazılarını göstermektedir.



Şekil 4: Safra kesesinin kan dolaşımı varyasyonları

Venöz drenaj, portal vene drene olan sistik venle olur. Karaciğerin doğrudan hepatik venlerine akan küçük damarlar da vardır.

Safra kesesinin lenfatik drenajı, esas olarak, torakal kanala drene olan iki yolu oluşturan dört ayrı güzergah ile devam eder. Dört güzergah, yalnızca inferior yola akan alt ve dış haricinde, her iki yola da boşaltılmaktadır. Karaciğere yayılabilir safra kesesi kanseri vakalarında bu durum önemlidir, çünkü her iki yolla da geniş lenf drenajı yapılır, bu durum radikal cerrahiyle tedaviyi zorlaştırmaktadır.

Safra kesesi vagus siniri tarafından anterior vagal trunkusun hepatik dalı ile innerve edilir. Safra kesesi, aynı zamanda sempatik sinir sistemi tarafından çölyak plexus aracılığıyla innerve olur. Sağ frenik sinirdeki lifler hepatik plexustan safra kesesine de dağılabilir(12).

2.1.4. Luschka Duktusu

Luschka kanalı, safra kesesi yatağında, duvarın dışında küçük bir safra kanalıdır. İnsanların % 50'sinde mevcuttur (13). Bu kanal cerrahi olarak çok önemlidir çünkü kolesistektomi sırasında yaralanabilir ve ligasyon yapılmadıkça safra fistülüne neden olabilir. Yakın tarihli raporlar, laparoskopik kolesistektomi

sonrası Luschka kanalından % 1.5- 2.0 oranında bir safra kaçağı insidansını ortaya koymuştur (13).

2.1.5. Ortak Safra Duktusu (Koledok Kanalı)

Ortak safra kanalı, sistik kanalın ortak hepatik duktus ile birleşmesiyle oluşur. Gittiği yol supraduodenal, retroduodenal, pancreatic ve intraduodenal olarak bölünür.

Supraduodenal segment genellikle hepatoduodenal bağın serbest sınırında bulunur. Hepatik arterin sağından ve portal venin önünden geçer. Retroduodenal segment duodenumun posteriorundan aşağı iner ve sağdan sola hafif obliktir. Pankreatik segment pankreasın başına yakındır; tamamen retropankreatik olarak ilerleyebilir veya pankreas boyunca da ilerleyebilir.

Koledok kanalının çapı biliyer patolojinin bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılır. "Normal" boyutu, ölçmek için kullanılan modaliteye bağlı olarak değişmekle birlikte 4 ila 13 mm arasında olduğu rapor edilmiştir (13). Koledok kanalının çapını incelemek için en yaygın yöntem ultrasonografi olup 6 mm'ye kadar bir çap normal kabul edilir. Bazı kişiler bu değerın kontrast radyolojik görüntülemadaki 10 mm ile eşdeğer olduğunu düşünmektedirler.

Koledok kanalının arteriyel beslenmesi üç bölümden oluşur (14). Kanalın supraduodenal segmenti esas olarak aksiyel bir kan akımı alır. Kan kaynağı, retroduodenal arter, sağ hepatik arter, sistik arter, gastroduodenal arter ve retroportal arterden kaynaklanır. Ortalama olarak sekiz küçük arter vardır, ana ikisi ortak safra kanalının yanından 3 ve 9 yönünde uzanır. Arteriyel kan kaynağının % 60'ı kanalın duodenal ucundan gelmektedir ve % 38'i hepatik arterin sonundan gelmektedir. Arteriyel beslenmenin yalnızca % 2'si doğrudan ana karaciğer gövdesinden doğar. İkinci segment kanalın retropankreatik bölümüdür ve retroduodenal arterden beslenir. Bu arter duktus etrafında mural pleksusu oluşturan çok sayıdaki küçük arterleri besler. Üçüncü bölüm zengin damar ağlarından oluşan çevresindeki kan damarlarından beslenen hiler duktustur (12).

Koledokun kan akımını boşaltan venler arterlerle aynı isimdedir.

Ortak safra kanalının lenf drenajı, hem alt hem de üst yol boyunca lenf düğümleri tarafından yapılır (12).

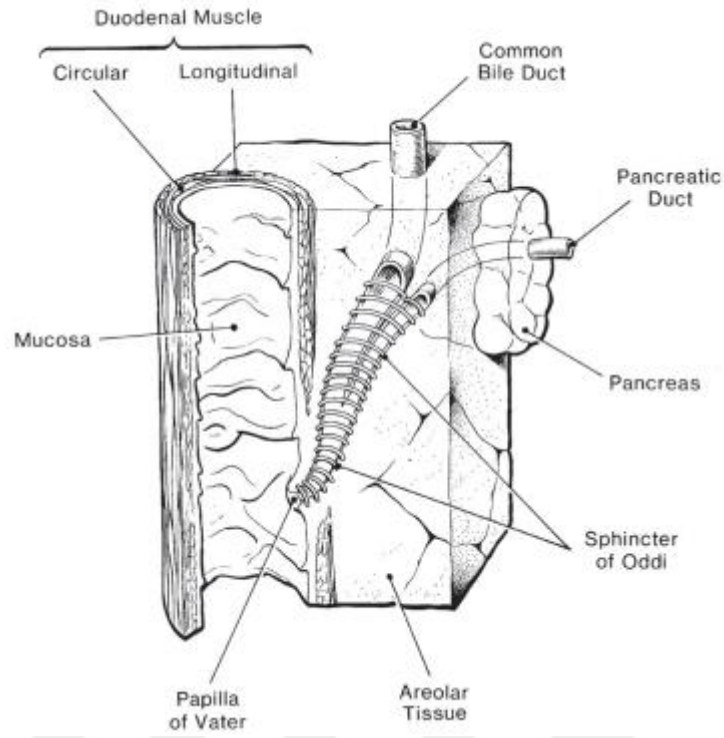
2.1.6. Oddi Sfinkteri

Koledok kanalı duodenumun ikinci bölümünde pilordan yaklaşık 8 cm uzakta duodenum içine girer. Site girişi bir papilla (büyük papilla) ile işaretlenmiştir. Konumu değişkendir; bireylerin yaklaşık % 13'ünde duodenumun ikinci ve üçüncü bölümünün kavşağında veya daha distalde bulunur (15). Mukozanın enine katlanması genellikle papillayı örter. Papilla, duodenumun lümeninde küçük bir meme başı veya bezelye benzeri yapı olarak tanımlanır (16).

Pankreasın Wirsung kanalı, ortak safra kanalına katılır ve bireylerin yaklaşık % 85'inde ortak bir kanal oluşturur. % 15'inde ayrı olarak veya duodenum mukozasıyla bir V bağlantısı yaparak açılırlar. Bireylerin % 4'ünde, pankreasın gövdesi ve kuyruğu, Santorini kanalı ile (pankreas divisum) küçük papillaya drene olur. Bu durumda, pankreasın sadece ventral yüzü Wirsung kanalından akar. Küçük papilla, büyük papillanın proksimal ve hafif ön tarafında bulunur. İnsandaki Oddi sfinkteri genel olarak sürekli bir düz kas yapısı olup, bu bölüm birkaç parçaya bölünmüştür (Şekil 5) (17).

2.1.7. Calot Üçgeni

Calot üçgeni, medialde ortak hepatik kanal tarafından, altta sistik kanal ve üstte karaciğerin alt yüzeyi ile sınırlandırılmış bir anatomik bölgedir. Sistik arter bu üçgen içerisinden gider. Calot üçgeninde iki anomaliye rastlanabilir. Birincisi, superior mezenterik arterden kaynaklanan aberrant bir hepatik arter, bireylerin % 16'sında görülür. Bu kişilerin % 90'ında Calot üçgeninin medial sınırında yerleşebilir. İkincisi, sağ arka veya ön sektörel kanallar Calot üçgeni boyunca gidebilir ve sistik kanalla karıştırılabilir. Kolesistektomi sırasında sistik arter, safra kesesi boynu ve sistik kanal kesişimindeki sistik lenf nodu belirlenerek bulunabilir (18).



Şekil 5: Koledokoduodenal kavşak. Sfinkter kası yönelimsel olarak daireseldir ve duodenum duvarının ötesine uzanır. Pankreas kanalı boyunca küçük bir uzantısı vardır.

2.2. Safra Yolu Fizyolojisi

2.2.1. Safra Sekresyonu

Safra iki önemli görevi yerine getirir. Yağ emilimine katılır ve kolesterol bilirubin, demir ve bakırın atılımı için aracı olur. Safra asidi, safra sekresyonunun ana ve aktif bileşenidir. Duodenum içine salınırlar ve terminal ileumdan portal venöz sistem ile verimli bir şekilde yeniden emilirler (19).

Safra kanaliküler membran boyunca kanaliküler boşluğa hepatositler tarafından sekrete edilir. Salgılama süreci hem aktif hem pasiftir ve aktif süreç safra akışını oluşturmaktadır. Aktif salgılama ürünleri birincil çözünenler olarak bilinir ve bunlar konjuge safra asitleri, konjuge bilirubin, glutatyon, steroid hormon konjugatları ve lökotrienlerden oluşur. Filtrable çözümleri, ozmotik basınç ile indüklenen pasif sekresyon ile üretilir ve bunlara ikincil solütler denir. Bunlar

ağırlıklı olarak plazma, glukoz, elektrolitler, düşük molekül ağırlıklı organik asitler ve kalsiyumdur (12).

Karaciğer tarafından geliştirilen maksimum salgı basıncı 30 cm H₂O dur. Açlık durumunda, Oddi sfinkteri ortalama 12 ila 15 cm H₂O dinlenme basıncına sahiptir. Sistik kanalın basıncı 8 cm H₂O, safra kesesininki de 10 cm H₂O olduğundan basınçlar arasındaki fark safranın safra kesesine girmesini sağlamaktadır (20). Dolayısıyla açlık sırasında safranın hepsi konsantre olarak safra kanalında kalır.

Hepatositler ve intrahepatik duktus hücreleri tarafından günde 600 ml safra üretilir. Açlık sırasında safra kesesine giren hepatik safra yaklaşık % 97 su ve % 1-2 safra asidi ihtiva eder. Fosfolipitler, kolesterol, safra pigmenti ve elektrolitler geri kalanı oluşturur (21). Hepatik safra, plazma ile izo-ozmolardır. Sodyum, klor ve bikarbonat iyonları neredeyse izotonik miktarda, su ile safradan emilir. Safra kesesi, hepatik safra sıvısının içindeki suyun % 90' ını emebilir (22). Hepatik safra sıvısına göre safra kesesindeki safranın, safra tuzu, bilirubin ve kolesterol konsantrasyonları farkları 10 kata kadar çıkabilir (22).

Safra kesesi yemek açlık siklusünde açlık esnasında kısmen doludur. Yemekten sonra safra kesesi kasılır ve Oddi sfinkteri gevşer, bu da duodenuma safra verilmesine yol açar. Bu esnada safra kesesi içeriğinin % 75'ini boşaltır. Aynı zamanda hepatik safra, safra kesesini bypass eder ve direkt duodenuma boşalır. Yemek sonrası safra kesesi gevşer ve oddi sfinkteri kasılır, bu durum bir sonraki yemeğe kadar hepatik safranın tekrar safra kesesine akşını sağlar. Kolesistektomi yapılan bireylerde safra asitleri proksimal ince bağırsakta depolanır (17). Yemek yenmesinden sonra, safra asitleri, enterohepatik dolaşımın korunması için ve safra asitlerinin emilmesi için distal ileumdan transport edilir.

2.2.2. Safra Reabsorpsiyonu

Safra asitlerinin yeniden emilimi enterohepatik sirkülasyon vasıtası ile olmaktadır. Safra asitleri terminal ileumdan emilir ve portal sistem tarafından karaciğere geri taşınır. Bu durum, pasif ve aktif transselüler emilim ile sağlanmaktadır. En önemli mekanizma, enterositlerin apikal zarında bulunan sodyum bağımlı taşıyıcı sistemdir; ileal safra asidi taşıyıcısı (IBAT) olarak bilinir (23).

Bağırsak bakterileri, distal ileum ve kalın bağırsakta safra asitlerini dekonjüge eder; bu safra asitleri pasif olarak emilir (24). Küçük bir miktar safra asidi feçes ile beraber atılır. Bu feçesle beraber kaybolan kısım yeni safra asidi üretimi ile telafi edilir. Sağlıklı bir yetişkinde hepatik safranın % 3'ünden azı yeni sentezlenen kısımdır (12).

Portal sistemde safra asitleri albümine bağlanırlar. Albüminin safra asidi bağlama kapasitesi safra asidi çeşidine göre değişir. Trihidroksil safra asitleri için bu yaklaşık % 75 iken dihidroksil safra asitleri için % 98' dir. Sistemik sirkülasyonda safra asidi miktarı karaciğere giden kan miktarı ile doğrudan ilişkilidir, yemek sonrası bu miktar artmaktadır. Total safra asitlerin plazma seviyesi, açlık durumunda 3-4 $\mu\text{mol/L}$ ' dir ve yemekten sonra iki, üç kat artar (12).

2.2.3. Anormal Sekresyon ve Safra Taşı Formasyonu

Kolesterol suda çözünmez, ancak safra tuzları ve fosfolipidlerin yardımıyla safra içinde çözünür hale getirilir. Dolayısıyla safra kolesterol konsantrasyonu safradaki çözünür formda tutabilecek maksimum miktarı aştığında basitçe safra taşları oluşur. Bu durum ya kolesterol sekresyonunun arttığı durumlarda veya safra asitlerinin ve fosfolipidlerin sentezinin azaldığı ve enterohepatik sirkülasyonda meydana gelen kesintilere bağlı azalmalarda meydana gelir. Sonuç safra taşına dönecek olan safra kristalleridir.

Safra kolesterolü normalde üç ana kaynaktan üretilir: Hepatositlerde asetattan sentez, ekstrahepatik dokudan karaciğere kolesterol taşıyan düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve diyet kolesterolünü karaciğere taşıyan şilomikronlar (25).

Ana kolesterol kaynağı karaciğer sentezidir. Bu işlem, hız sınırlayıcı reaksiyon olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim (HMG-CoA) redüktaz ile enzimatik basamaklar dizisinden oluşmaktadır (26). Obez insanlarda bu enzimin aktivitesinde bir artış olduğu düşünülmektedir. Kolesterol safra içine salındığında safra tuzları ve fosfolipidlerin yardımı ile karışık miçeller ve veziküller oluşturur (27). Miçeller suda çözünen polar grupları dışarıda, suda çözünemeyen nonpolar grupları içeride olan lipid agregatlarıdır. Safra kesesinde kolesterol saturasyonu arttıkça, daha fazla kolesterol vesikül formunda taşınır (28). Kolesterol doygunluk indeksi, safra tuzlarının ve fosfolipidlerin ölçülen konsantrasyonunun kolesterol

konsantrasyonuna kıyasla belirlenir. Bu oran 1'den büyükse, safra kolesterol açısından doymuştur ve böylece kolesterolün vezikül halinde çıkması için ortam yaratılmış olur. Vesiküller, miçellerden 10 kat daha büyüktür ve fosfolipid bilayerler içerir, ancak safra tuzları içermez. Kolesterol saturasyonundaki artışla beraber daha fazla miktarda ve daha kompleks veziküller oluşurlar (29). Safra taşı olan hastalar normal insanlarla karşılaştırıldığında % 33 oranında daha fazla kolesterol içeren veziküller salgırlar (30), bu veziküller agregat ve kristalize olmaya daha yatkındırlar (31). Bundan dolayı safra asitlerinin azalması kolesterol sentezi artmasa bile kolesterol doygunluk indeksini artırabilir ve safra taşlarını oluşturabilir. Bununla birlikte safra tuzlarının hiposekresyonu genelde görülmez. Kararsız vesiküller oluştuğunda bunlar supersature safraanın içinde bir araya toplaşırlar (32). Kristalizasyon başlayarak, makroskopik safra taşlarına dönüşebilen kolesterol monohidrat kristalleri meydana gelir (33).

Sindirimden sonra dinlenme döneminde, safra kesesi kısmen kasılır, böylece potansiyel olarak oluşabilecek küçük kristalleri boşaltır. Safra kesesinin bu temizleme işlevi teoride safra stazını engeller ve kristallerin taşlara dönüşmesini önler (12).

2.2.4. Biliyer Yol Motilitesi

Normal safra akımı, safra kesesinin daralması ve Oddi sfinkterinin gevşetilmesi ile oluşur. Bu motor hareketlerin kontrolü karmaşıktır ve uygulamasında hem sinirler hem de hormonlar rol alırlar. Bu kontrol faktörlerinden herhangi birinin bozulması dismotiliteye yol açabilir ve klinik bozukluklara neden olabilir (12).

2.2.4.1. Safra Motilitesi

Safra kesesi motilitesi açlık sırasında ve yemeklerden sonra safra akışını düzenler. Safra kesesi doluluk oranı, karaciğerdeki safra salgılanma oranı, safra kesesinin aktif relaksasyonu ve Oddi sfinkteri tarafından üretilen safra kanalının alt ucundaki akıma direnç ile belirlenir. Açlık durumunda safra kesesi aşamalı olarak safra ile doldurulur. Bu, safra sisteminde büyük basınç farkları yaratılmadan başırlır. Safra kesesinin uyum gösteren yapısından dolayı safra kesesindeki safra miktarı artarken, intraluminal basınç çok az değişir (34).

Safra kesesi, açlık boyunca uykuda kalmaz. Bağırsağın migratuar motor kompleksi (MMC) ile ilişkili kendi hareketlilik döngüsü vardır. Safra kesesi hacmi, sindirimler arası dönemde değişir ve ikinci fazın sonunda maksimum kontraktıl kapasitenin % 30 ila 35'ini azaltır ve MMC'nin üçüncü fazında boşalmaya devam eder. Faz birde ve faz ikinin erken dönemlerinde safra kesesi dolar ve siklus tekrarlanır. Açlık sırasındaki bu kısmi boşaltma ve yeniden doldurma süreci, safra karıştırmayı teşvik eder, çamur ve mikrokalsifikasyon oluşumunu önleyebilir (35).

Bir kişi beslenirse, bir sefalik tepki oluşur. Pişmiş yemek kokusuna yanıt olarak insanlarda safra kesesi kontraksiyonu gözlemlenmiştir ve köpeklerde de benzer bulgular bildirilmiştir. Yemek alınmasından sonra (çoğunlukla yağ ve aminoasitlere müteakip) duodenumdan salgılanan ana safra kesesi kasıcı hormon olan kolestokinin (CCK) hepatik safra akımını ve safra kesesi kontraksiyonlarını artırır ve Oddi sfinkterinin kasılmasını azaltır. Bu olaylar safra kesesinden duodenuma safra akışını teşvik eder ve dinamik safra kesesi hacminin % 75'inden fazlası endojen CCK uyarımı sırasında atılır (36). Bu işlem sırasında safra kesesi tonusu kısa süreler boyunca sabit kalır. Bu, postprandiyal dönemde safra kesesinin pasif ve hızlı bir şekilde tekrar doldurulması, safra kesesindeki safra asiti havuzunun devam etmesine yardımcı olur ve bu olayda enterohepatik sirkülasyondaki safra tuzları muhafaza edilir (37).

Safra kesesinin hareketliliği bağırsak hormonları (çoğunlukla CCK), biyoaktif peptidler, sinirler (sempatik, parasempatik ve intrinsik) ve diğer hormonları (progesteron) içeren bir dizi mekanizma ile kontrol edilir (37).

CCK, 1928'de Ivy ve Oldberg tarafından tanımlanan safra kesesi motilitesini kontrol eden ana hormondur. Bu hormon 33 aminoasitten oluşur ve duodenumdaki I hücreleri tarafından üretilir. CCK safra kesesi üzerindeki etkisini, safra kesesi düz kasındaki spesifik bir reseptöre doğrudan bağlanarak gösterir (38). Reseptörün spesifik bir antagonist olan loxiglumide tarafından bloke edilmesi, CCK aracılı safra kesesi kasılmalarını tamamen durdurur (39). CCK' ya bağlı olan safra kesesi kontraksiyonu kolinerjik veya adrenerjik blokojdan etkilenmez (40). CCK, safra kesesi intramural pleksustaki vagal nöronlarda parasempatik nörotransmitter gibi davranabilir (41).

Sekretin, gastrin ve motilin gibi diğer bağırsak hormonları ve peptidleri de safra kesesi motilitesini etkileyen faktörlerdir.

Safra kesesi motilitesinin nöronal kontrolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Vagus sinirden gelen kolinerjik uyarı interdigestive (yemekler arası) ve sefalik fazlarda safra kesesi motilitesinde önemli bir rol oynar. Atropin tedavisinden sonra insanlarda ve köpeklerde interdigestive safra kesesi hareketleri durur (42). Ayrıca, hastaların trunkal vagotomiden sonra daha büyük bir açlık safra kesesi hacimlerinin olduğu kaydedilmiştir (43).

Sefalik ve gastrik fazlarda, sahte beslenme, CCK kan seviyelerinde bir artış olmaksızın safra kesesi kontraksiyonuna neden olur (44) Bu durum atropin ve trunkal vagotomi tarafından engellenmektedir ve muskarinik reseptörleri içeren bir kolinerjik vagal innervasyona işaret etmektedir (44).

İnteristiyel fazda, birçok çalışma atropinin insanda ve köpekte CCK ile stimüle edilmiş safra kesesinde relaksasyona neden olduğunu göstermiştir (45, 46). Bu yanıt esas olarak M1 reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşir. M1 reseptör antagonisti (telenzepin) inhibitör etkiye neden olur (47). Bu eylemde aracılık eden kolinerjik lifler, vagus siniri içinde gider, çünkü intraduodenal besinlere verilen safra kesesi cevabı, truncal vagotomiyi takiben insanlarda ve köpeklerde ortadan kalkar (48). Bununla birlikte, vagus sinirinin doğrudan elektriklerle uyarılması, safra kesesi kasılmasını arttırmaz veya CCK'nın alt eşik seviyelerini arttırmaz. Bu, vagus sinirinin safra kesesi motilitesinde yalnızca küçük bir rol oynadığını gösterir (12).

Sempatik sinir girdisinin safra kesesi motilitesi üzerine etkisi hakkında tutarlı bilgiler yoktur. Sempatik uyarımın safra kesesi gevşemesine neden olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Kedilerde sempatik sistemin direkt olarak uyarılması safra kesesi basıncını etkilememesine karşın, norepinefrin ve izoprenalalin domuzda safra kesesi relaksasyonu yapmaktadır (49). Safra kesesinin hem α -adrenerjik hem de β -adrenerjik reseptörlere sahip olduğu gösterilmiştir (40). Daha sonraki çalışmalar, safra kesesinin esas olarak β -adrenerjik reseptörlere sahip olduğunu ve safra kesesi gevşemesine aracılık ettiğini ve α -adrenerjik reseptörlerin (çoğunlukla eksitator) β -adrenerjik reseptörleri bloke etmesinin haricinde etki göstermediğini ortaya koymuştur (50). Safra kesesi motilitesinin düzenlenmesinde nonadrenerjik nonkolinerjik sinir liflerinin ilişkisi ve nitrik oksit (NO) üretiminin inhibisyonunun safra kesesi üzerinde CCK etkisini artırdığına dair artan miktarda kanıt vardır (51).

Çayır köpeğinde, safra kesesi sinirlerinin NO sentaz içerdiği ve CCK tarafından oluşturulan safra kesesi kontraksiyonunu relakse ettiği bulundu (52). Cullen ve ark. , süperoksitlerin, NO sentazı etkileyerek safra kesesi motilitesini arttırdığı ve safra kesesinde süperoksit temizleyici enzim varlığının, endojen süperoksitin temizlenmesiyle safra kesesi motilitesini düzenleyebileceği sonucuna varmıştır (53).

Hem östrojen hem de progesteron reseptörleri safra kesesinin düz kasında tanımlanmış olmasına rağmen, çoklu araştırmalar östrojenin safra kesesi motilitesinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir (54). Bununla birlikte, klinik gözlemler bu hormonların safra kesesi motilitesinde önemli etkisinin olduğunu önermektedir. Progesteronun safra kesesi motilitesi üzerindeki etkisini test eden çoklu çalışmalarda önceden progesteron verildiğinde safra kesesi inhibisyonu ve kolesistokininin octapeptide (CCK-8) bağlı kontraksiyonlarda azalma tespit edilmiştir (55).

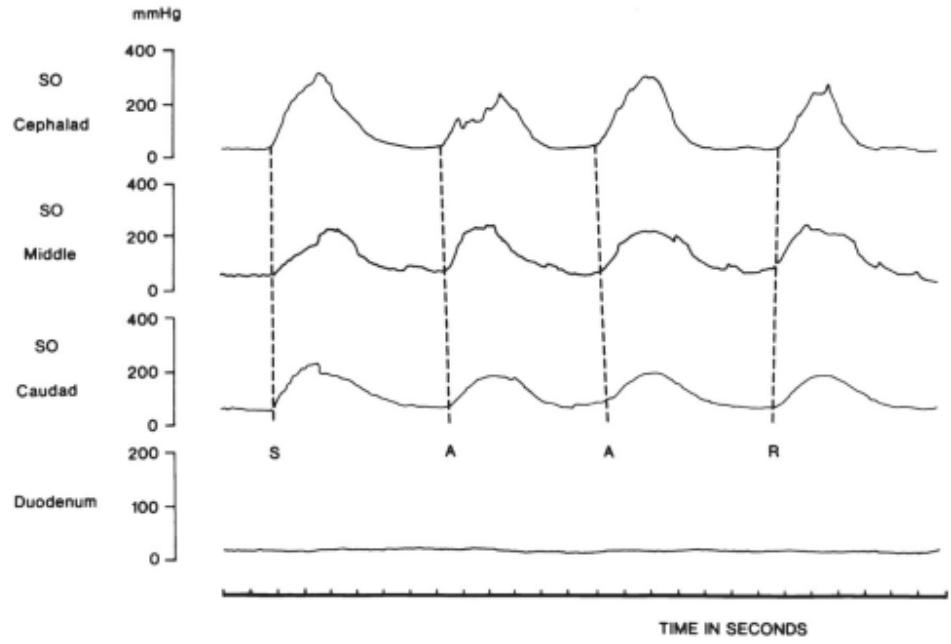
Domuzlarda yapılan iki çalışma CCK' ya cevap olarak boşalan safra kesesinin bu cevabının progesteron sonrasında azaldığını, progesteronun kontraktıl G protein miktarını azalttığını ve relaksasyon sağlayan G alpha molekül miktarını arttırdığını göstermiştir (56). Dişi seks hormonunun safra kesesi motilitesi üzerine etkisi açık olmakla birlikte, safra kesesi hareketliliğinin normal fizyolojisindeki rolü hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. Prostaglandinlerin de safra kesesi motilitesinde rol oynadığı iddia edilmiştir. Araşidonik asit domuzlarda safra kesesi kontraksiyonu oluşturmuştur ve bu etki prostaglandinlerin potent bir inhibitörü olan indometazin tarafından engellenmiştir (57). İnsanlarda çeşitli prostaglandin uygulamaları ile safra kesesi kontraksiyonları oluşturulabileceği gösterilmiştir (58). Bir başka çalışmada, indometazinin safra kesesi kontraksiyonunu inhibe edici etkisinin prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür ve biliyer kolik hastalarda ağrının hafifletilmesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (59).

Her ne kadar bir çalışma CCK'nın AA'nın salınımını artırabildiğini göstermesine rağmen, aspirinin taş oluşumu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gibi, aspirin endojen safra kesesi prostaglandin sentezinde derin bir düşüşe rağmen kontraktilitede azalmayı da sağlayamaz (60).

2.2.4.2. Oddi Sfinkteri Motilitesi

Oddi sfinkterinin üç temel fonksiyonu vardır; duodenum içine akışın düzenlenmesi, duodenumdan safra ve pankreas kanalı reflüsünün önlenmesi ve safra kesesi dolumu. İnsanlarda yapılan manometrik çalışmalarda Oddi sfinkterinin 10 mmHg'lik bazal bir basınca sahip olduğu, kasılmalarının dakikada 2 ila 6 kez olduğu ve duodenal basıncın 50 ila 140 mmHg üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bu kasılmalar esas olarak antegrad yöndedir (Şekil 6). Safra akışı genelde kontraksiyonlar arasında, safra kanalındaki basınç bazal sfinkter basıncını aştığında meydana gelir (61). Faz kontraksiyonları az miktarda safra çıkarır ve böylece safra kanalını kristaller veya debrislere arınmış bir şekilde devamlı açık tutar. Ayrıca, duodenal içeriğin safra veya pankreatik kanallara geri akışını önler. Oddi sfinkter bazal basıncının modülasyonu safra kesesinin dolmasına neden olur ve basıncın azalması safra ve pankreatik suyun duodenuma akmasına neden olur.

Açlık süresince, Oddi sfinkteri, duodenal interdigestif aktiviteden farklı fakat aynı zamanda siklik bir aktivite modeli sergilemektedir. Kasılma frekansı, duodenal aktivitenin 3. evresinden hemen önce yükselir, böylece duodenal içeriğin kanallara geri akışına direnç arttırılır. Beslenme sırasında, sfinkter basıncında genel bir azalma ile safra akışı arttırılır. İnsanlarda bu, bazal basıncın azalması ve kontraksiyon genliğinde bir düşüş ile karakterizedir (61). Bu değişiklikler dirençte bir azalma oluşturur ve kanallardan duodenum içerisine akışı kolaylaştırır. Safra kesesi gibi, Oddi sfinkter hareketliliğinin de kontrolü komplekstir, hem nöronal hem de hormonal yolları içerir (61).



Şekil 6: İnsanın Oddi sfinkterinden üçlü lümen kateteri kullanarak manometrik kayıt. Belirgin fazik kasılmalar, orta dercede bir bazal basınca superimpoze olur. Kasılmalar antegrad (A), simultane (S) veya retrograd (R) olabilir. Duodenal basınç değişikliklerinden bağımsızdır.

Kolesistokinin, fazik kontraksiyonları inhibe eder ve bazal basıncı düşürür. Etki mekanizması, nonadrenerjik, nonkolinerjik inhibitör nöronların uyarılması yoluyla ortaya çıkmaktadır. İnsanlarda sekretin sfinkterde başlangıç uyarımına ve ardından gevşemeye neden olur. Gastrin, motilin ve oktreotid gibi diğer hormonlar ve peptidlerin Oddi sfinkterinin kasılmasını değiştirdiği bildirilmiştir (12).

Parasempatik innervasyon, sfinkterin ana ekstrinsik innervasyonudur. Hayvanlardaki vagotomi deneyleri hem eksitator hem de inhibitör etkileri olan karışık sonuçlar vermiştir (62). Vagal uyarımı sfinkter kontraksiyonunu indüklemiştir. Sempatik blokerler ve atropin verildikten sonra, vagal stimülasyon, sfinkteri rahatlatır; bu da, nonkolinerjik nonadrenerjik bir etki olduğunu düşündürür. Bu sonuçlar, sfinktere vagal innervasyonun esasen eksitator olduğunu göstermektedir; Bununla birlikte, nonkolinerjik nonadrenerjik sinirler yoluyla altta yatan bir inhibitör etki de vardır. Sempatik blokaj tek başına Oddi sfinkterinin aktivitesini etkilemez ve normal koşullar altında sempatik sistemin önemli bir

düzenleyici rolü olmadığı düşünülmektedir. İntrinsik sinirlerin Oddi sfinkterinin aktivitesinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (12).

Son çalışmalar, Oddi sfinkteri üzerinde etkili olan non-kolinerjik nonadrenerjik sinirlerde inhibitör transmitter olarak NO'nun rolü olduğunu ortaya koymuştur. Sodyum nitroprussid gibi NO salıcılar, hayvanlarda sfinkterin gevşetilmesine neden olurken, NO sentazın L-arginin analoglarıyla inhibisyonu, transmural elektrik stimülasyonu ile indüklenen gevşemeyi azaltır (12).

Safra kesesinin elektriksel uyarımı köpeklerde Oddi sfinkter basıncında bir düşüşe neden olur (63). İnsanlarda yapılan daha sonraki çalışmalarda, safra kesesinin dolmasının, kontraksiyon genliğini azaltarak ve bazal sfinkter basıncını düşürerek akışa karşı direnci azalttığını ve böylece safra akışını teşvik ettiğini ortaya koymuştur. Safra kesesindeki bu gerilmeye Oddi sfinkterinin verdiği bu cevap safra kesesi ile Oddi sfinkteri arasındaki nöronal bağlantılarla gerçekleşir. Bu bağlantılar ortak safra kanalına yapılan lokal anestezi ile ortadan kaldırılabilir.

Midenin distansiyonu Oddi sfinkterinin kontraksiyonuna neden olur ve böylece Oddi sfinkteri yoluyla oluşabilecek duodenal içeriğin safra kanalına geri akışına karşı direnç oluşturulur. Bu durum pilorik sfinkter refleksi olarak tanımlanmıştır. Bu yanıt atropin ile ortadan kaldırılır; bu durum bize, kolinerjik sinirlerin aracılık ettiğini düşündürür. İnsan duodenumunun distansiyonu veya hidroklorik asitle karşılaşması sfinkterde spazma neden olur. Bu enterosfinkter refleksi de atropin ile ortadan kaldırılır (12).

2.2.5. Biliyer Traktın Dismotilitesi

Safra kesesinin dismotilitesi birçok çalışmada gösterilmiştir ve safra taşı oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Safra taşı hastalarında, ekzojen CCK'ya veya yemek uyarısına yanıt olarak bozulmuş safra kesesi boşaltımı gösterilmiştir. Açlıkla beraber residüel safra kesesi volumündeki artış motilite bozukluğunu işaret eder. Total parenteral beslenme ile beslenen hastalar üzerine yapılan bir çalışmada, safra kesesi motilitesinin defektif olduğu, çamur ve mikro kristal oluşumunun ise arttığı gösterilmiştir. Safra kristalleri devamlı oluşmaktadır fakat bu kristallerin atılımı safra taşının oluşumunu engeleyen önemli bir mekanizmadır (64).

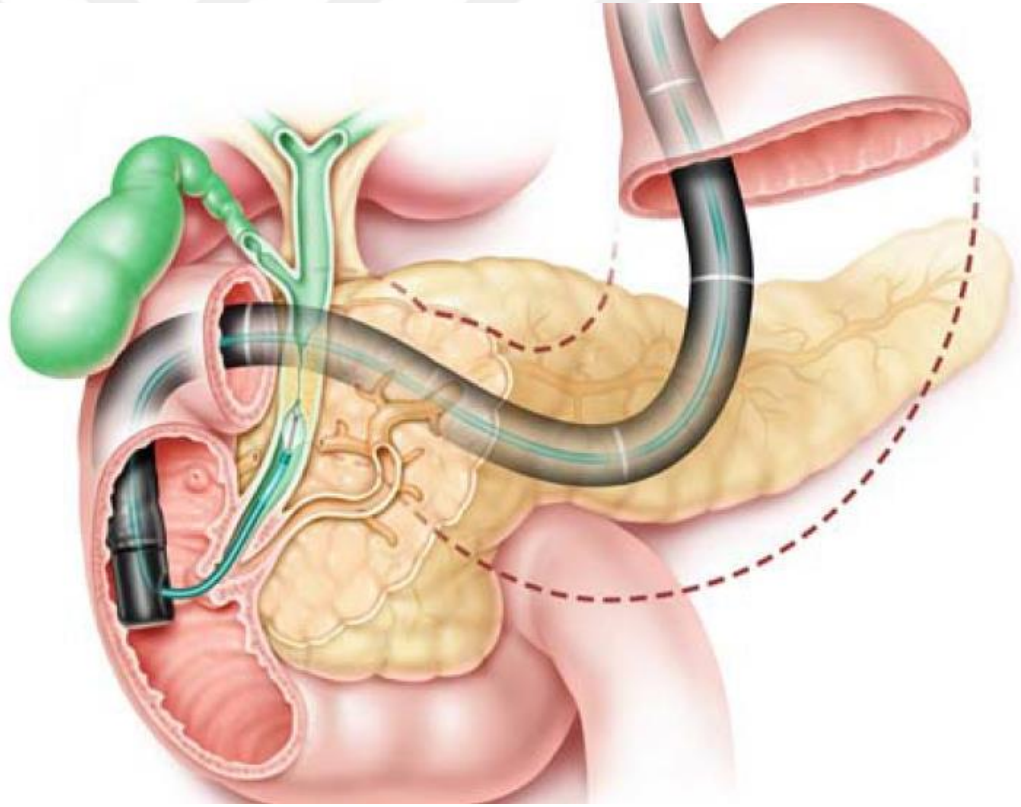
Oddi sfinkterinin dismotilitesi hem safra yolu hastalıklarında hem de rekürren pankreatitlerde predispozan bir faktördür (64). Bu iki hastalık grubu da Oddi

sfinkteri ile ilgili olabilir ve bu durumda Oddi sfinkterine müdahaleler ile tedavi edilebilirler (65).

2.3. Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

2.3.1. Genel Özellikler

ERCP endoskopik yöntemlerle radyolojik ışınım sayesinde hepatik, biliyer ve pankreatik yapıların görüntülenmesi ve de müdahaleler ile hastalara kür sağlayan bir yöntemdir. ERCP işlemi ile ampulla vateri izlenebilir, biliyer kanallar ve pankreatik kanal kanülide edilebilir. Bu işlem sayesinde mide, duodenum, pankreatik ve safra kanalları tek bir müdahale ile aynı anda görüntülenebilir ve bu bölgelerin hastalıklarına ani müdahaleler yapılabilir (66).



Şekil 7: ERCP işlemi

ERCP cerrahi girişimleri gereksizleştirecek bazı durumlarda kullanılabilecek bir yöntemdir. Kolesistektomi geçirmiş bazı kişilerde koledok taşlarının eksizyonu, inop pankreas kanserlerinde hastayı rahatlatıcı, koledok akışını sağlayacak stent müdahaleleri örnek gösterilebilir (67). Son yıllarda bu prosedürler içinde postop

eksternal biliyer fistüller, iatrojenik biliyer trakt yaralanmaları ve koledoka açılmış kist hidadikten de bahsedilebilir (68). Bu teknik sayesinde hastaların cerrahiye kıyasla hastanede kalış süreleri kısaltmakta, morbitide ve mortalitede düşüşler sağlanmaktadır. Bu durumun en önemli sebebi uygulamanın minimal invazif bir işlem oluşudur.

Öte taraftan ERCP her ne kadar minimal invazif bir işlem olsa da uzmanlaşması zor, komplikasyonları olan bir yöntemdir. Ehemmiyet verilecek bir konu da bu işlemin ehil ellerce yapılması, yapan kişinin gerekli tecrübeye ve mesleki bilgiye sahip olmasıdır. Oluşabilecek herhangi bir komplikasyona acil müdahale yapılacak çok disiplinli merkezlerce yapılmalıdır (12).

2.3.2. ERCP Tekniği

Kişi radyolojik görüntülüne masasına yatar pozisyonunda durur. Görüntülüne cihazları ve floroskopi işlemin yapılacağı yerde hazır olmalıdır. Müdahale işlemi başlamadan önceki gerekli hazırlıklar tamamlanmış ise müdahalede bulunulacak kişi sol tarafına yatırılır. Monitörizasyonu sağlayan aygıtlar kişinin pektoral bölgesine ve parmağına takılır. Bu işlemlerin sebebi ise ERCP esnasında kişinin vital değerlerinin doktor ve yardımcı sağlık personeli tarafından gözlenebilmesidir. Farengial yapılar duodenoskopik aletle geçilir. GİS yapıları özefagus, gatrik yapılar ve duodenum geçiş sırasında kontrol edilir. Sonra duodenum ikinci kıtaya varılır. Ampulla vateri görüldükten sonra (ekseriyetle ikinci kıtanın medial duvarında bulunur) periampüller alan tetkik edilir. Bu esnada endoskopa baston şekli verebilmek için up-right hareketi icra edilerek endoskop geriye doğru çekilir. Bu işlem sayesinde papillaya müdahale edebilmek için elverişli pozisyon verilmiş olur. Endoskopa kateter sokularak diğer uçtan çıkana kadar ileri gönderilir. Endoskopun ağzından çıkan kateter vasıtası ile ampulla orifisine girilerek devam edilir. Girdikten sonra 1-2 milimetre itilir ve kontrast akışı sağlanır. Bu işlem sonrasında kanal floroskopi de incelenebilir hale gelir. Bu ilk kontrast akışına test atışı denir. Test atışından sonra pankreatik ve biliyer kanal kanüle edilerek bu yapılar izlenebilir hale getirilir. Eğer sadece koledok kanalı ile ilgili bir işlem yapılacaksa pankreatik yapılara kontrast madde gitmemesi için kanülasyondan sonra kontrast madde verilebilir. Kateter içinden tel geçirilip telin yönüyle paralel olarak biliyer veya pankreatik duktus kanüle edilip selektif opak

madde geçişi sağlanabilir. Floroskopi izlenip kateterin lokalizasyonu ile ilgili sürekli takip yapılmalıdır (69, 70).

2.3.3. Diagnostik ERCP

Gerekli yapılar kanüle edildikten sonra kontrast madde akışı sağlanır ve anatomik yapılar floroskopi de incelenir. Bu sistem ile bir çok hastalık teşhisi yapılabilmektedir. Floroskopide anormal görünen bölgelerden biyopsiler yapılabilmektedir (71).

2.3.4. Terapötik ERCP

Yukarıda anlatılan teşhis koyucu işlemlere artı olarak ERCP ile tedavi edici işlemler de yapılmaktadır. Kanalı tıkayan taşlar çıkartılabilir, darlık oluşturan yapılar dilate edilebilir, malign darlıklarda ise lazer ve radyofrekans işlemleri yapılabilir, papillatomi ile stent koyma işlemleri yapılarak tedavi edici işlemler uygulanabilir.

Yakın zamanda gelişen MRCP (magnetik rezonans kolanjiopankreatografi) gibi yöntemler sayesinde ERCP işlemi teşhis edici işlemlerden ziyade tedavi edici işlemlerde kullanılmaktadır (71).

2.3.5. ERCP Endikasyonları (72, 73)

2.3.5.1. Diagnostik Endikasyonlar

- Sebebi bilinmeyen sarılık ve kolestaz
- Karın ağrılarında başka tetkiklerle sebep bulunamıyorsa
- Kolesistektomi sonrası şikayetlerde
- Karaciğer rezeksiyonu, travma, laparoskopik kolesistektomi sonrası gelişen safra kaçaklarında; kaçak yerinin tespiti ve gereken durumda stent yerleştirilmesinde
- Akut kolanjit
- Akut taşlı kolesistit
- Radyolojik görüntülemelerde safra yollarında anormallik bulunması
- Oddi sfinkter manometrisi
- Pankreas kökenli olduğu düşünülen kronik st kadran ağrısı

- Açıklanamayan kilo kaybı, steatore
- Açıklanamayan rekürren pankreatit atakları
- Radyolojik olarak pankreasta anormallik tespit edilmesi halinde değerlendirme amaçlı
- Biliyer ya da pankreas kanalından safra veya pankreatik sıvı örneği, fırçalama örneği elde edilmesi amacıyla
- AIDS, İnflamatuvar barsak hastalığı, gibi hastalıklarda sklerozan kolanjit tespitinde

2.3.5.2. Terapötik Endikasyonlar

- Endoskopik Sfinkterotomi
- Ampuller bölgeden biyopsi alınması gereken durumlar
- Pankreatik veya biliyer darlıklarda ya da kanallara basılarda; drenajın sağlanması amacıyla stent yerleştirilmesi
- Safra yolu taşlarının balon ya da basket ile temizlenmesi, mekanik litotripsi
- Endoskopik kist-gastrostomi
- Pankreato-biliyer striktürlere balon dilatasyonu

2.3.6. ERCP Kontrendikasyonları (72, 73)

2.3.6.1. Mutlak Kontrendikasyonlar

- Özefageal ve farengeal bölge obstrüksiyonları
- Aktif koagülopati
- Kontrast madde kullanımına bağlı oluşan anafilaktik reaksiyon

2.3.6.2. Rölatif Kontrendikasyonlar

- Özofagus ve/veya gastrik varisli portal hipertansiyon
- Akut pankreatit (Taşa bağlı oluşan pankreatit vakaları hariç)
- Myokard enfarktüsü (yakın zamanda olan)
- İleri derecede kardiyak ve/veya pulmoner hastalık

2.3.7. ERCP Komplikasyonları (72, 73)

- Pankreatit (% 2-9)
- Papillotomi işlemi sonrası kanama (%1-2)
- Kolanjit (% 1-3; opak madde safra kesesine basınçlı bir şekilde verildiğinde; geri drene olamamasına bağlı oluşabilir)
- Kolesistit (% 0.5; opak madde safra kesesine basınçlı bir şekilde verildiğinde; geri drene olamamasına bağlı oluşabilir)
- Septik şok (endoskopik materyallerin temizliği iyi yapılmazsa oluşabilir)
- Perforasyon (% 0.3- 0.6; özofagusun servikal bölümünde, özofagogastrik bölgede, bulbusta veya papillotomi sırasında oluşabilir)
- Methemoglobinemi (lokal anesteziğe bağlı oluşabilir)
- Eksitus (% 0.1)

2.4. Safra Kesesi ve Safra Yolları Taşlı Hastalıkları

2.4.1. Safra Kesesi Taşları

2.4.1.1. Safra Kesesi Taşı Patofizyolojisi

Safra taşları kolesterol taşları ve pigment taşları olarak sınıflandırılır. Batılı ülkelerde kolesistektomi uygulanan hastaların % 80 ila % 90' ında kolesterolden oluşan taşlar sorumludur (74). Normal safrada, kolesterol karışık miseller formunda safra tuzları ve fosfolipidlerin optimal konsantrasyonları ile çözünür şekilde durur. Orantısız konsantrasyonlarda safra aşırı doymuş hale gelir ve aşırı kolesterol monohidrat kristalleri halinde çökelir. Bu kristaller, biliyer çamur oluşturmak için safra kesesi müsin jeline bilirubin ile gömülür ve sonunda safra kesesi taşı haline gelirler (75).

Siyah pigment taşları safra taşlarının az bir kısmını oluşturmaktadır. Bu taşlar, polimerleşmiş kalsiyum bilirubinattan oluşur ve kalsiyum çözünürlüğünün artışı, konjuge olmayan bilirubin miktarının artışı ile meydana gelirler.

Hemoglobinopatilerde kronik hemoliz, ineffectif eritropoez, siroz ve ileal hastalıklar gibi aşırı konjuge olmayan bilirubin yaratan koşullar kişileri siyah pigment taşı oluşumuna yatkın hale getirir (76). Kahverengi pigment taşları ise genelde safra kanalında oluşur. Bunlar, glukuronik asidi bilirubinden ayırmak için b-glukuronidaz salan bakteri enfeksiyonundan kaynaklanır. Bu işlem, dekonjuge bilirubinin çözünürlüğünün azalmasına ve kahverengi pigment taşlarının oluşumuna neden olur (77).

2.4.1.2. Safra Kesesi Taşları İçin Risk Faktörleri (77)

Safra taşı oluşumu için risk faktörleri modifiye edilebilir ve edilemez olarak ikiye ayrılır:

Modifiye Edilemeyenler

- Kadın cinsiyet
- Genetik aile öyküsü
- Yaş
- Kadın cinsiyet
- Etnik özellikler

Modifiye Edilebilenler

- Obezite
- Gebelik
- Yüksek yağlı, düşük lifli diyet
- Uzamış açlık
- İlaçlar: OKS, Seftriakson, Klofibrat
- Düşük fiziksel aktivite
- Hızlı kilo kaybı (> 1.5 kg/ hafta)
- Düşük HDL, hipertrigliseridemi
- Metabolik sendrom
- Safra kesesi stazı
- Spesifik hastalıklar (Siroz, Crohn Hastalığı)

Çevresel faktörler ve genetik yatkınlık muhtemelen safra taşı oluşumunda interaktif rol oynamaktadırlar. İnflamatuar immün yanıtlar, hastalarda kolesterol taş oluşumu duyarlılığına katkıda bulunabilirler (78).

Prevalanslara bakıldığında jeografik varyasyonlar ve etnik farklılıklar safra kesesi taşlarında genetik özelliklerin rol oynadığını göstermektedir. Safra kesesi taşlarının prevalansı aile içinde ve taşı olan ikiz hastaların diğer kardeşinde artış göstermektedir (79). Hepatik kanalikül ve lipid metabolizması boyunca safra lipid transportundan sorumlu genler tanımlanmıştır (80).

Safra kesesi taşları olan bazı hastalarda bozulmuş safra kesesi kontraktilitesi kaydedilmiştir. Safra kesesi disfonksiyonu safra kesesi taşlarının veya safra kesesi düz kasına aşırı miktarda kolesterol infiltrasyonuna bağlı olarak gerçekleşebilse de, safra stazı direkt olarak safra taşına da neden olabilmektedir (75). Safra kesesi stazı, obezite, gebelik, hızlı kilo kaybı ve uzun süreli açlık gibi safra yol tutumu risk faktörlerine sahip hastalarda sıklıkla görülmektedir. Ek olarak, safra kesesi dismotilitesi, ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi (ESWL) ile tedavi edilen hastalarda tekrarlayan safra kesesi taşları için bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir (81).

2.4.1.3. Safra Kesesi Taşlarından Korunma

Orta derecede fiziksel aktivite ve beslenme yönetimi (yüksek lif alımı ve doymuş yağ asitlerinin önlenmesi) safra taşı riskini düşürebilir (82). Uzun süren total parenteral beslenme alan hastalarda günlük olarak verilen kolesistokinin, küçük bir seride safra kesesi çamurunun oluşumunu önlediği gösterilmiştir (83). Oral ursodeoksikolik asitin (UDCA), hızlı kilo kaybı sırasında ve uzun süreli somatostatin tedavisi gerektiren hastalarda safra taşıyı önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (82). İkincil korunma için kolesistektomi bekleyen safra taşı olan ya da ameliyat için uygun olmayan hastalarda, biliyer koliklerin önlenmesi veya komplikasyonların önlenmesi için UDCA gibi tıbbi tedavinin kullanılmasını destekleyecek yeterli veri mevcut değildir (82, 84).

2.4.2. Safra Yolu Taşları (Koledokolitiazis)

Safra yolu taşları safra kesesi taşlarının değerlendirilmesi sırasında % 5 ile % 12 aralığında insidental olarak tespit edilebilir (85). Yalnız safra yollarında ağrı ile

başvuran hastalarda mevcut safra kanalı taşlarının asemptomatik olup olmadığını saptamak zordur, çünkü ağrı safra kesesi taşlarından veya safra kanalı taşlarından kaynaklanabilir. İn situ kolanjiogram kateter kullanılarak yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinde taşların kaybolmasından altı hafta sonra safra yollarında spontan taş tespit edilmiştir (86). Safra kanalı taşlarının potansiyel ciddi komplikasyonları göz önüne alındığında, semptomlardan bağımsız olarak spesifik tedavi genel olarak endikedir (86).

2.4.2.1. Semptomatik Safra Yolu Taşları

Semptomatik safra kanalı taşı olan hastalar, tedavi edilmezlerse daha fazla semptom veya komplikasyon geçirme riskleri yüksektir. Müdahale sonrası gözden kaçan veya tam olarak rezeke edilemeyen artık safra yolu taşı olan hastaların yarısından fazlasında 6 aydan 13 yıla kadar olan takip süreleri boyunca reküren semptomlar gelişmiştir, bu hastaların % 25' inde ise ciddi komplikasyonlar gelişmiştir (87).

Sık görülen klinik belirtiler ve bulgular ağrı, ateş ve sarılıktır. Batın epigastriumu veya sağ üst kadranı ile sınırlı olan biliyer ağrı en yaygın görülen bulgudur. Ağrı başlangıçta ağır veya hafif olabilmektedir. Ciddi vakalarda sıklıkla acil tıbbi müdahale gerekmektedir ve kardiyak veya potansiyel olarak yaşamı tehdit eden olaylardan ayırt edilmelidirler. Seyrek olarak, hastalar ağrısız sarılık ve kilo kaybı ile pankreatobiliyer maligniteyi taklit eden semptomlar gösterebilirler. Akut kolanjit ve akut pankreatit, hayatı tehdit eden iki ciddi komplikasyondur (77).

2.4.2.2. Safra Yolu Taşının Teşhisi

İleri teknolojiler daha yaygın olarak kullanılmaya başlamış olsa da, klinik odaklı bir yaklaşım en üst düzeyde olmaya devam etmektedir. Atipik ve tipik semptomlar klinikte mutlaka bilinmelidir. Yeni safra yolu görüntüleme teknikleri safra yolu taşlarının teşhisini kolaylaştırmaktadır. İnvaziv olmayan tekniklerde komplikasyon riski minimum iken invaziv tekniklerde ise doğruluk oranı maksimumdur (77).

Anormal serum karaciğer fonksiyon testleriyle birlikte kolanjit veya pankreatiti olan hastalarda safra kanalı taşı olma riski yüksektir. Semptomatik hastaların % 90'ından fazlasında serum alkalin fosfataz ve gamma-glutamil

transpeptidaz düzeylerinde yükselme saptanmıştır (88). Ağrı yoğunluğu, sarılık derecesi ve biyokimyasal testlerin serum seviyeleri zamanla dalgalanabilir. Serum bilirubin seviyesi tipik olarak 15 mg / dL'nin altındadır, çünkü çoğu safra kanalı taşı aralıklı ve tam olmayan safra yolları obstrüksiyonuna neden olur. Nadiren, serum transaminaz seviyeleri akut viral hepatiti taklit ederek çok miktarda yükselebilir (2000 IU / L'ye kadar çıkabilir). Bununla birlikte, safra yolu taşları ile bu transaminaz seviyeleri, viral sendromlarda olduğu gibi, birkaç hafta boyunca yavaş yavaştan ziyade birkaç gün içinde hızla azalma eğilimi gösterir (89). Bu klinik durumlarda, karaciğer fonksiyon testleri paterninin ardışık takibi tanıya yardımcı olabilir (89).

Transabdominal ultrasonografi (TUS) şüpheli safra taşları için en sık kullanılan ilk teşhis aracıdır. Eğer safra kesesi taşları mevcutsa, safra kesesi yeterince gerginse ve luminal gaz veya obezite ile örtülü değilse, genellikle iyi görüntülenir. TUS, safra kanalı taşlarının saptanması için düşük duyarlılığa sahiptir (% 25- % 60), ancak çok yüksek bir özgüllüğü vardır (90). Uygun klinik vakalarda safra taşı ve biliyer dilatasyon gibi indirekt kanıtların safra yolu taşı için prediktif değeri vardır fakat akut obstrüksiyonlarda safra yolları dilate olmayabilir. BT taraması safra kanalı taşlarının saptanmasında benzer derecede düşük hassasiyete sahiptir ve öncelikle biliyer tıkanıklığı belgelemek, safra yollarının diğer nedenlerini (örn. kitle lezyonu) ekarte etmek ve karaciğer apsesi gibi lokal komplikasyonları saptamak için kullanılır. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) endoskopik retrograd kolanjiyografi (ERCP) yöntemine göre daha az invaziv olmakla birlikte, safra kanalı taşlarını benzer doğrulukla tespit edebilirler. Yakın zamanda, çok detektörlü BT'nin, safra yolu taşlarının tespitinde, oral veya intravenöz kontrastla, aksiyel ve üç boyutlu görüntülemelerin birlikte kullanımı, % 85- 97' lik bir duyarlılığa ve % 88- 96' lık bir özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (91). Bu doğruluk MRCP ile karşılaştırılmasına neden olsa da bu metot [1] bir seride % 15'lere çıkan göreceli sık kontrast madde alerjisi; [2] belirgin sarılık olan veya kolesistektomi olmuşlarda suboptimal duktal opasifikasyonlar; ve [3] özellikle oral kontrast kullanılan durumlarda intrahepatik duktus dallarının sınırlı görüntülenmesi gibi sınırlılıklara sahiptir (92).

ERCP, safra kanalı taşlarının teşhisi için referans test olarak düşünülür ve tedavi için bir fırsat sağlar. Prosedürler ile ilgili potansiyel komplikasyonlar ve diğer

daha az invaziv metotların yaygınlığı ile beraber, günümüzde ERCP artık teşhis almış hastalarda terapötik amaçlı kullanılmaktadır (70).

2.4.2.3. Tekrarlayan Safra Yolu Taşları

Safra yolu taşları 15 yıllık izlem boyunca yaklaşık % 4 ile % 24 oranında tekrarlar (93). Taşlar safra kesesi alındıktan sonra bile tekrarlayabilir. Bu taşların ne kadarının ilk tedavisi sırasında gözden kaçmış rezidüe taşlar olduğu bilinmemektedir. Rekürrense çoğunlukla safra stazının ve safra kesesindeki bakterilerin neden olduğu düşünülmektedir. Ana kanal genişlemesi (Çap 13 mm) ve periampuller divertikül varlığı, muhtemelen artmış biliyer stazdan kaynaklanan tekrarlayan taşlar için risk faktörleridir (94). Safra kesesi in situ kanser tanılı hastalarda safra yolları darlıkları, papiller stenoz ve safra taşları gibi düzeltilebilen risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi tekrarlamayı önlemek için gereklidir (77).

2.4.2.4. Endoskopik Terapi Sonrası Safra Yolu Taşlarının Tespiti

Endoskopik biliyer sfinkterotomi sonrası biliyer sistem hava ile dolar. Safra yolları, taşların eksizyonuna rağmen kalıcı olarak dilate kalabilir. Bu iki faktör endoskopik tedavi sonrası residüel veya rekürren taşların tespitindeki doğruluğu azaltır. MRCP' nin hava ile dolu duktuslarda taşların tespitinde sınırlılıkları vardır (95). Bu durumlarda, intraduktal endoskopik ultrasonografinin, ERCP ile bağlantılı olarak, dilate kanaldaki taşları tek başına ERCP ile elde edilenden daha hassas olarak tespit ettiği bildirilmiştir (96).

2.4.3. Safra Yolu Taşlarının Tedavisi

2.4.3.1. Biliyer Endoskopik Sfinkterotomi

1974 yılında ilk kez yapılmasından bu yana, biliyer endoskopik sfinkterotomi (BES), cerrahinin yerine safra kanalı taşları için standart terapi olarak yer edinmiştir. Safra kanalı taşlarının yaklaşık % 85 ila % 90' ı BES sonrası balon / sepet ekstraksiyonu ile çıkarılabilir. Büyük, çok merkezli bir çalışmada, % 5.4 pankreatit, % 2 kanama, % 1 prosedürle ilişkili kolanjit, % 0.5 kolesistit ve % 0.3 perforasyon olmak üzere toplam 2347 hastanın % 9,8' inde BES komplikasyonları gelişmiştir

(97). Ortak kanal taşı olan 1600 hastadan oluşan alt grupta toplam komplikasyon oranı % 8 idi (97).

2.4.3.2. Zor Safra Yolu Taşlarının Tedavisi

Yaklaşık olarak safra yolu taşları olan hastaların % 10 ila % 15' inde standart BES ve balon-sepet yöntemi ile taşlar yerinden çıkartılamazlar. Bu taşlar genellikle 1,5 cm'den büyüktür ve genelde proksimaldeki yapılarda sıkışmışlardır (98). Bu zor safra taşlarını yönetmek için alternatif terapiler denenmelidir.

Mekanik litotripsi taşların parçalanması için en basit ve en yaygın kullanılan yöntemdir. Litotriptör ünitesi ya entegre bir cihaz ya da litotripsiyle uyumlu tel sepetlere uygulanabilen saplı bir metal kılıftan oluşan kurtarma cihazı olarak tasarlanmıştır. Yapılmış iki çalışmada, mekanik litotripsi % 85 ila % 90 başarıyla safra kanalının zor taşlarının çıkarılmasında kullanılmıştır (99, 100). Mekanik litotripsi genellikle yalnızca 3 cm' den küçük taşlarda başarılıdır (99). Başarısız mekanik litotripsi için en yaygın neden, taşların yakalanamamasıdır (örneğin sepeti açmak için yetersiz alan).

Elektrohidrolik litotripsi sistemi ise diğer bir metot olup, bir bipolar prob ve bir şarj üreticiden oluşmaktadır. Elektronik kıvılcım vasıtası ile çevredeki sıvıda başlatılan sok dalgası ile taşların parçalanması amaçlanır. Elektrohidrolik litotripsi, floroskopik veya direkt kolanjiyoskopik kılavuzluk ile yapılabilir. Direkt görüntüleme, en yüksek etkinliği sağlamak ve duktal yaralanmayı önlemek için ve sondanın taş yüzeyine yerleştirilmesine izin vermek için tercih edilmektedir. Bu teknik, eşlik eden intrahepatik kanal taşları veya safra darlıklarına sahip hastalarda yararlı görünmektedir (101). Elektrohidrolik litotripsi için kolanjiyoskopi kullanmanın bir dezavantajı, iki operatör ve kırılğan intraduktal bir miniskop kullanılması gerekliliğidir. Son zamanlarda, tek operatörlü kolanjiyoskopi, safra kanalı taşlarında elektrohidrolik litotripsi tedavisi için kullanılmıştır, ön sonuçlar cesaret vericidir (102).

ESWL ise piezoelektrik, elektrohidrolik veya elektromanyetik sistemleri kullanarak vücudun dışından kaynaklanan bir şok dalgası üretir. Enerji zayıflamasını önlemek için sıvı veya doku gerekmektedir. ESWL ağırlı olduğu için, genel anestezi veya daha az sıklıkla bilinçli sedasyon gereklidir. Çoğu safra kanal taşı, radyo opak olmadığından ve endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografide (ERCP) kontrast

enjeksiyonundan önce floroskopi ile görselleştirilmediğinden, ESWL'den önce nazobilyer tüp gerekebilir. Total taş temizlenmesi % 83 ile % 90 oranında rapor edilmiştir (103). Çoğu vakada, parçalanmış taşın çıkarılması için birkaç kez endoskopik işlemler gerekebilir.

Lazer litotripside belirli bir dalga boyundaki lazer ışığı, taş parçalanması için bir taş yüzeyine odaklanır. Bu işlem sırasında, iyonların ve serbest elektronların gaz halinde bir koleksiyonundan oluşan salınımlı bir plazma, dalga aracılı taş parçalanmasına neden olmak için oluşturulur. Lazer litotripsi, kolanjiyoskop kullanılarak veya floroskopi kılavuzluğunda doğrudan görselleştirilerek gerçekleştirilir. Yeni nesil cihazlar, safra kanalı duvarını ve taşları ışık refleksiyonuna göre modelleyerek ayırt edebilir. Safra yolu dokusuna temas ettiğinde safra kanal hasarını önlemek için lazer ışını derhal durdurulur. Lazer litotripsi ile safra kanalı taş temizleme başarı oranları % 64 ile % 97 arasında bildirilmiştir (87).

Safra kanalı taşlarının çıkarılması için 6 ila 8 mm çaplı balon kullanarak yapılan endoskopik biliyer orifis genişlemesi tekniği (EBD), BES' inkiyle karşılaştırılabilir bir başarı oranına sahiptir. Bununla birlikte, bu başarı oranı, daha fazla ERCP seansı, mekanik litotripsinin daha sık kullanılması ve bazen kurtarma BES'i gerektirmektedir. En önemlisi, iki meta-analizde, EBD ile pankreatit oranının BES'e göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (104, 105). Yetersiz bir BES orifisini büyötmek için yardımcı bir alet olarak geniş çaplı (12-20 mm) genişleme balonunun kullanılması büyük veya zor safra kanalı taşlarının çıkarılmasına yardımcı olabilir. Son zamanlarda yapılan 103 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, bu teknik % 92 başarı oranı ve % 7,6 komplikasyon oranına sahipti, pankreatit oranı % 2.2 olarak çok düşüktü. Bu düşük pankreatit oranı, BES'ten sonra biliyer balon dilatasyonu sırasında pankreatik orifisten uzak durulsun diye ayrı pankreatik ve biliyer orifislerin açılmasına bağlıdır. Bu kombine teknik çekici gözükse de, uygulama için ek klinik deneyim gereklidir (77).

Cerrahide iki ana teknik vardır laparoskopik ve açık cerrahi. Safra kesesi taşı ve safra yolları taşı olan hastalarda tek işlemde laparoskopik olarak kolesistektomi ve safra yolu ekplorasyonu yapılarak tedavi edilirler. Uzman ellerde, tek kademeli bir laparoskopik işlemle, ERCP' ye kıyas edilebilir taş temizleme oranı elde edebilir. Transsistik yaklaşım (taşlar 8-10 mm için) veya koledokoskopi ile doğrudan koledokostomi (daha büyük veya çoklu taşlar için) yapılabilir. Fakat laparoskopik

safra yolu eksplorasyonu teknik yeterlilik isteyen bir prosedürdür ve çok az cerrah tarafından yapılabilir. Rapor edilen başarı oranları % 80 ile % 90 arasında değişmekte iken, komplikasyon oranları % 4 ile % 16 arasında değişmektedir (106).

Açık safra kanalı eksplorasyonu genellikle endoskopik ve laparoskopik yaklaşımlar başarısız olduğunda yapılır. Ek olarak, koledokoenterostomi veya sfinkteroplasti yapılabilir. İkinci prosedür, 2 cm'den büyük taşlar için tercih edilir (77).

Taşlar tamamen endoskopik olarak çıkarılamadığında, yeterli safra drenajını sağlamak ve sonraki terapileri beklerken tekrarlayan semptomların yanı sıra biliyer sepsisi önlemek için safra stentleri yerleştirilmelidir. Alternatif olarak, cerrahiye engelleyen veya safra kanalı taşlarının kesin tedavisi için tekrarlanan endoskopik müdahalelere sahip ciddi komorbid tıbbi durumları olan hastalarda, uzun dönemli biliyer stent uygulanmaktadır (107). Ana hedef taşların tekrar sıkışmasını engellemek ve safra akışı devamlılığını sağlamaktır. Buna ek olarak, uzun süreli stentleme, taş parçalanmasını teşvik edebilir, taş boyutunun azalmasına ve bazen taşların kendiliğinden geçişine neden olabilir (108). Düz stentlere göre dahili ve harici pigtail stentler tercih edilmekte, çünkü daha az sıklıkta yer değiştirirler ve safra açıklığını daha iyi korurlar. Düz stentler biliyer striktür ile ilişkili taşlar için seçici olarak kullanılabilir. Bununla birlikte uzun dönem stentleme üç yıllık izlemde çoğunlukla kolanjitin sebep olduğu % 6 ile % 16 arasında değişen mortalite oranlarına ve % 40' a varan morbitide oranlarına sahiptir (109). Özetle, uzun süreli stentleme, endoskopik veya cerrahi prosedürler için yüksek risk altındaki veya kısa ömür beklentisi olan hastalar için kesin bir terapi olarak düşünülmelidir.

2.4.4. Akut Kolanjit

Akut kolanjit veya safra yollarının enfeksiyonu, safra yolu tıkanıklığının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Klinik gidişat, hafif, kendi kendini sınırlayan bir süreçten acil müdahale gerektiren ağır, hayatı tehdit eden bir duruma kadar değişmektedir. Safra kanalı taşları batı ülkelerinde akut kolanjitin en sık nedenidir (110). Aslında, önceki safra yolu müdahaleleri muhtemelen akut kolanjitin ikinci en sık nedenidir. Akut kolanjit, safra yolları cerrahisindeki biliyer striktür, ortotopik karaciğer transplantasyonu, primer sklerozan kolanjit veya AIDS ile ilişkili kolanjiyopatiye sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir (77).

2.4.4.1. Patofizyolojisi

Bakteriobilia, klinik kolanjit yokluğunda bile, safra kanalı taşı olan hastalarda sık görülür. Tipik olarak, bakterilerin ana giriş yolu duodenumdan olmaktadır, portal venöz ve periportal lenfatik sistemler, vakaların az kısmında bakterilerin giriş yolu olarak hizmet etmektedir (111). Bakteriobiliyanın varlığında safra tıkanıklığı kolanjit patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. İntraduktal basıncın artışı hepatoselüler sıkı bağlantılara zarar vermekte, bu ise safradaki biliyer toksinlerin ve bakterilerin kan dolaşımına geçmesine neden olmaktadır. Bakteriyemi veya endotoksemi oluşumunun direkt olarak intrabiliyer basınç ile korele olduğu, çalışmalarla gösterilmiştir (112). Biliyer tıkanıklık safra stazını ve bakteri gelişimini artırır ve ayrıca konak immün savunma mekanizmalarına da zarar verebilir (113).

2.4.4.2. Teşhis ve Klinik Manifestasyonları

Charcot, 1877'de ateş, sağ üst karın ağrısı ve sarılık üçlüsünü tarif etti; bu üçlü, kolanjiti olan hastaların % 56-70' inde görülür (114). Hipotansiyon ve bilinç değişikliğinin (Reynold's pentad) ek klinik özellikleri ile karakterize edilen daha şiddetli form nadirdir ve vakaların sadece % 5-7' inde görülür (115). Ateş, hastaların % 90' ında bulunan en yaygın görülen semptomdur. Yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalar atipik semptomlar ve bulgularla başvurabilir. Ateş, lökositoz ve anormal karaciğer fonksiyon testlerinin varlığı hastalığın teşhisi açısından oldukça düşündürücüdür (77).

2.4.4.3. Laboratuvar Testleri

Lökositoz ve yükselmiş C-reaktif protein seviyesi ve eritrosit sedimentasyon hızı yaygın olarak bulunur, ancak nonspesifiktir. Karaciğer fonksiyon testleri değişen bir aralıkta yükselmiştir. Pankreatik enzim yükseklikleri ilave pankreatiti düşündürmektedir.

Safra kültürleri kolanjitli hastaların % 80 ila % 100' ünde pozitifdir ve kan kültürleri % 21-71 arasında pozitifdir (116). Escherichia coli, Klebsiella ve Enterococcus' u içeren enterik gram-negatif organizmalar safradan sıklıkla izole edilir; Stafilokok ve Streptokok seyrek olarak izole edilmektedir. Clostridium ve Bacteroides gibi anaerobik bakteriler, daha önce biliyer enterik cerrahi geçirmiş, yaşlı veya ağır hastalığı olan hastalarda polimikrobiyal enfeksiyonlarda daha sık

izole edilmiştir (117). Son dönemde safra yolları cerrahisi geçiren ya da kalıcı stentleri olan hastalar Enterococcus veya hastane kökenli Pseudomonas türleri, metisiline dirençli Staphylococcus aureus, vankomisine dirençli Enterococcus veya mantarlara daha fazla ev sahipliği yapmaktadır (118).

2.4.4.4. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntülemedeki seçenekler safra kanalı taşlarının teşhisi ile aynıdır, ancak akut kolanjiti olan hastalarda daha acilen yapılmalıdır. Biliyer dilatasyon ve eş zamanlı karaciğer apseleri için erken BT taraması yapılması önerilir (77).

2.4.4.5. Kolanjitin Yönetimi

Erken teşhis ve uygun tedaviyi hızlandırmak önemlidir. Tedaviye yanıtta yakın izlem ve yeniden değerlendirme, tedaviyi yönlendirmek için önemlidir. Hafif hastalığı olan hastalar, başlangıçta antibiyotikler ve destekleyici tıbbi bakım da dahil olmak üzere tıbbi tedavi ile yönetilir. Tıbbi tedaviye hızlı cevap veren hastalar, safra kanalı taşları için uygulamada, tercihen 24-48 saat içinde safra dekompresyonu ve / veya kesin tedaviye tabi tutulmalıdır. Ciddi veya ilerleyici hastalığı olan hastalar tıbbi tedaviye ek olarak acil safra drenajı gerektirir (119). Bu grup hastalarda safra drenajının sağlanmasındaki gecikme ölümcül sonuçlara neden olabilir.

2.4.4.6. Medikal Tedavi

Başlangıçta, yeterli hidrasyon, koagülopati ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi de dahil olmak üzere, antibiyotiklerin yanı sıra destekleyici terapi de sağlanmalıdır. Tıbbi terapi tek başına hastaların yaklaşık % 80' inde etkilidir. Klinik semptomları kontrol altına almak için diğerlerinde safra drenajı gereklidir (77).

Akut kolanjitten şüphelenildiğinde, kesin olarak tespit edilmeden önce, bakteriyemi ve sepsis kontrolü için antibiyotikler erkenden verilmelidir. Ampirik antibiyotik seçimi, konak faktörleri (böbrek fonksiyonu, alerjik reaksiyonlar), hastalığın ciddiyeti, lokal duyarlılıklar, hastane kökenli enfeksiyon ve daha önce yapılan safra müdahalesi veya cerrahinin varlığı gibi çeşitli hususlara dayanmaktadır. Ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, üçüncü veya dördüncü nesil sefalosporinler, kinolonlar ve karbapenemler gibi yeterli safra atılımı olan geniş

spektrumlu antibiyotikler tercih edilir. Enterokokkal ve anaerobik kapsama sahip antibiyotikler ileri yaş, ciddi hastalık, safra stenti veya önceden enterobiliyer cerrahisi olan hastalara ilave edilebilir. Bununla birlikte biliyer obstrüksiyon varlığında birçok antibiyotiğin safra ile atılımı da sekteye uğrar (116). Erken safra dekompresyonu, özellikle şiddetli hastalığı olan hastalarda safra ve antibiyotiklerin safra yoluna girmesini sağlamak için gereklidir. Mikroorganizmalar tanımlandıktan ve duyarlılıkları belirlendikten sonra, antibiyotikler tanımlanan mikro organizmayı kapsayacak ve antibiyotiğe dirençli mikro organizmaların ortaya çıkmasını önleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Antibiyotik tedavisinin süresi, klinik yanıt ve bakteriyeminin varlığına dayanmaktadır. Hafif şiddetli hastalarda, antibiyotiklere genel olarak 5-7 gün devam edilir. Pozitif kan kültürü olan hastalar için, 10 ila 14 günlük antibiyotik tedavi süresi önerilir. Klinik yanıtın ardından intravenöz uygulamadan oral tedaviye geçiş genellikle uygundur. Safra drenajını takiben antibiyotik tedavisinin optimal süresi prospektif, randomize çalışmalarda iyi tanımlanmamıştır. Küçük bir retrospektif çalışma, biliyer drenajı takiben 3 günlük bir antibiyotik tedavi süresinin, drenaj prosedürlerine derhal cevap veren seçilmiş hastalarda (ateşin çözülmesi ile) etkili olduğunu bildirmiştir (120).

2.4.4.7. Biliyer Drenaj

Biliyer dekompresyon kolanjiti olan hastalarda önemlidir. Dekompresyon, endoskopik, perkütan veya cerrahi yaklaşımlarla veya multimodal terapi ile yapılabilir (77).

Endoskopik yaklaşım, duktal anatomiye tanımlamak, eş zamanlı patolojiyi (safra yolları darlıkları veya koledok kistleri) tespit etmek, mikrobiyolojik örnek için safra toplamak, doku örnekleme sağlamak ve çoğu vakada kesin terapi yapmak da dahil olmak üzere birçok fayda sağlar. Şiddetli kolanjitte, ERCP ile yapılan biliyer dekompresyon ve safra kanalı temizlemesi, safra kanalının açık cerrahisinden daha düşük morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Prospektif, randomize bir çalışmada, endoskopik işlemin morbiditesi açık cerrahinin yarısıydı (% 34'e karşı % 66) ve endoskopik işlemlerle mortalite oranları açık cerrahi ile yaklaşımın üçte biri idi (% 10'a karşı % 32) (121). Bu nedenle endoskopik biliyer dekompresyon tercih edilen bir yöntemdir ve perkütan veya cerrahi drenaj, endoskopik tedavi teknik

olarak imkansız olduğunda veya başarısız olduğunda bir alternatif tedavi olarak düşünülmelidir (77).

Perkutan transhepatik biliyer drenajda ultrasonografi veya floroskopi eşliğinde biliyer dreanaj kateteri, akışı duodenuma olacak şekilde intrahepatik duktuslara ve/veya ortak safra kanalına yerleştirilir. Uzmanlaşmış merkezlerde, perkütan drenajın başarı oranı biliyer duktal genişleme olan hastalarda % 95 ila % 98'e yaklaşır ve safra dilatasyonu olmayan hastalarda % 70 ila % 80'dir (122). Olası ciddi komplikasyonlar arasında sepsis, intraperitoneal hemoraji, peritonit ve pankreatit yer alır (122). Perkütan transhepatik biliyer drenaj genellikle endoskopik biliyer drenajın başarısız olduğu veya önceki gastrik bypass ameliyatı ile biliyer anatomisinde değişim olan hastalar için uygulanabilir.

Açık veya laparoskopik olarak safra kanalı incelemesi yapılabilir. Ağır hastalarda, işlem süresini kısaltmak için en basit prosedür (örn., T-tüp yerleşimi) yapılmalıdır. Kesin terapi seçeneği daha sonra uygun olduğunda yapılabilir (77).

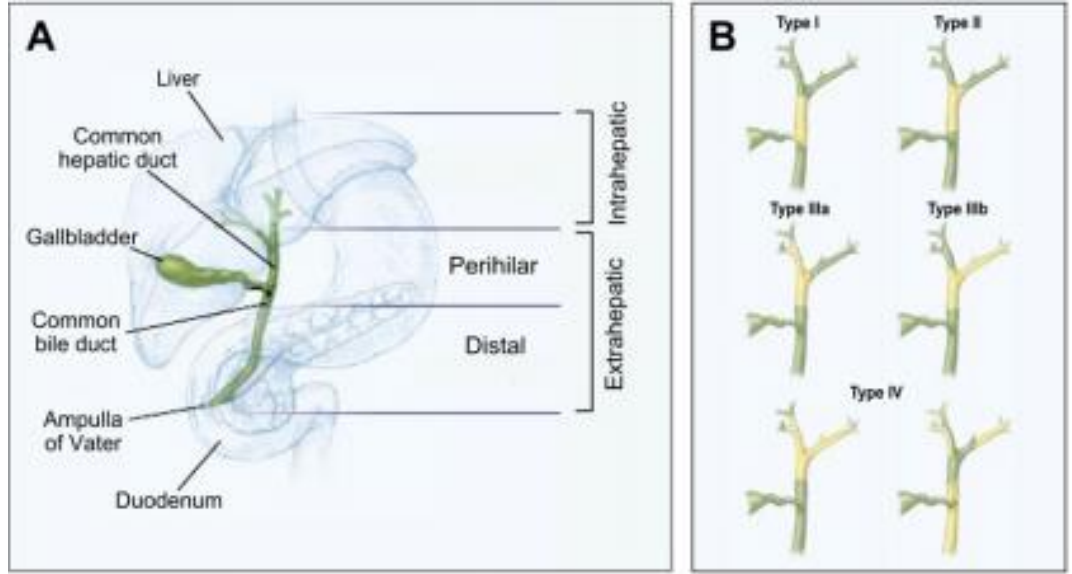
2.5. Safra Yolları ve Pankreas Kanseri

2.5.1. Safra Yolları Kanseri (Kolanjiokarsinom)

Kolanjiokarsinom, intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanalı epitelyumundan kaynaklanan bir neoplazidir (123). Spesifik bir kanser olan Hilar kolanjiyokarsinom, 1965 yılında Klatskin tarafından tanımlanmış ve bu anatomik bölgede ortaya çıkan kolanjiyokarsinom sıklıkla Klatskin tümörleri olarak adlandırılmıştır (124). Kolanjiyokarsinomlar gastrointestinal tümörlerin % 3'ünü oluşturmasına rağmen primer karaciğer tümörlerinin en sık görülen ikinci tümörüdür ve insidansı gittikçe artmaktadır (77).

2.5.1.1. Sınıflaması

Kolanjiokarsinom anatomik yerleşimine göre intrahepatik ve ekstrahepatik olarak sınıflandırılır.



Şekil 8: Kolanjiokarsinomun anatomik sınıflaması

Sağ ve sol hepatik duktusların birleşmesini içeren kanserler dahil ekstrahepatik tip, kolanjiyokarsinomların % 80-90' ından, intrahepatik tip ise kolanjiyokarsinomların % 5-10' undan sorumludur. İntra ve ekstrahepatik kolanjiyokarsinomları ayıran anatomik sınır ise ikinci derece safra yollarıdır. Ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlar ayrıca bizmut sınıflandırmasına göre tip I'den IV'e (tip I, tümör hepatik kanalı biliyer konfluensden uzak, tip II, tümör biliyer konfluens içerir, tip IIIa, tümör biliyer konfluensi ve sonrasını içerir; sağ hepatik kanal, tip IIIb, tümör biliyer konfluens ve sol hepatik kanalı içerir; tip IV, multifokal tümör ve artı hem sağ hem de sol karaciğer kanallarını içerir) bölünebilir (Şekil 8). Ekstra ve intrahepatik kolanjiokarsinomların daha alt sınıflandırılması, makroskopik görünüşlerine dayanarak tanımlanmıştır. Ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlar sklerozan, nodüler ve papiller fenotipi gösterirler ki sklerozan veya periduktal infiltr eden tip en sık görülen kanser tipidir. Periduktal dokuların infiltrasyonu ve fibrozuna bağlı halka şeklinde safra kanalı kalınlaşması ile karakterizedir. İntrahepatik kolanjiyokarsinomlar, kitle oluşturan, periduktal infiltrasyon yapan, kitle oluşturmamasının yanında periduktal infiltrasyon yapan ve intraduktal olarak alt sınıflara ayrılır; bu sınıflamanın prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Histolojik olarak adenokarsinom en sık görülen patolojik form olup, vakaların % 90'ını oluşturur. Diğer histolojik tipler papiller adenokarsinom, intestinal tip adenokarsinom, şeffaf hücreli adenokarsinom, signet ring cell karsinoması,

adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve yulaf hücreli karsinomu içerir (126).

Batılı ülkelerde, kolanjiyokarsinomaların çoğunda tanı yaşı 65 ve üzeridir, 40 yaşın altında nadiren teşhis konur (127). Genel popülasyonda kolanjiyokarsinomaların % 52-54'ü erkek hastalardır; bununla birlikte, mortalite verileri erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (128). Kolanjiyokarsinoma prevalansında ırksal ve etnik gruplar arasında farklılıklar bildirilmiştir (129). Global olarak bakıldığında en yüksek prevalans Güneydoğu Asya ülkelerinde görülmüştür.

Çoğu hastada, kolanjiokarsinom tanımlanabilen bir etyoloji olmadan gelişmektedir. Bununla birlikte, kolanjiyokarsinom için bazı risk faktörleri mevcuttur. En sık bilinen risk faktörlerinden biri primer sklerozan kolanjitir. Primer sklerozan kolanjiti bulunan hastalarda kolanjiokarsinom prevalansı % 5-15'dir. Primer sklerozan kolanjitte kolanjiokarsinom için yıllık insidans oranı % 0.6 ila % 1.5'dir (130). Çoğu hastada primer sklerozan kolanjit tanısı konduktan sonra ilk 2.5 yıl içerisinde kolansiyokarsinom teşhisi konulur ve prospektif çalışmalarda kolanjiyokarsinom gelişen hastaların % 37'sinde bu durumun primer sklerozan kolanjit tanısı konulduktan itibaren ilk yılda gerçekleştiği bildirilmiştir (131). Hepatobiliyer parazitler, kolanjiokarsinoma için diğer risk faktörüdür. Opisthorchis viverrini ve Clonorchis sinensis türleri ile kolanjiokarsinom gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (132). Özellikle kolanjiokarsinoma prevalansının en yüksek olduğu bölgelerden biri olan Doğu Asya'da bu parazitler endemiktir. Koloniokarsinoma için Asya ülkelerinde Batı ülkelerinden daha sık görülen bir başka risk faktörü hepatolitiazistir. Hepatolitiazisli hastalarda kolanjiokarsinom insidans oranları % 10 olarak bildirilmiştir (133). Kolanjiyokarsinoma için ilave risk faktörleri Caroli sendromu, konjenital hepatik fibroz ve koledok kistleridir ve bunların hepsi kolanjiyokarsinom için % 10 ila % 15 risk taşıır (77).

Çoğu kolanjiyokarsinoma ileri aşamaya kadar klinik olarak sessiz kalır. Hastalar semptomatik hale geldiğinde, klinik tablo tümörün anatomik yerleşimi tarafından belirlenir. Ekstrahepatik kolanjiyokarsinomanın baskın klinik özelliği, biliyer tıkanmadır ve ağrısız sarılık ile sonuçlanır, hastaların % 90'ının başvuru semptomudur (134). İntrahepatik kolanjiyokarsinoma, çoğu durumda sağ üst

abdominal bölgede intrahepatik bir kitle olarak ağrıya, kaşeksi ve halsizlik gibi tümöre bağlı diğer semptomlara neden olmaktadır. Hastaların yaklaşık % 10' unda kolanjit mevcuttur (126).

Ultrasonografi, kolestaz veya karaciğer fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi için seçilen ilk basamak görüntüleme yöntemlerinden biridir. Fakat kolanjiyokarsinomun tespiti için, sadece sınırlı bir değere sahiptir. BT preoperatif evrelemede ve vasküler yapıların değerlendirilmesinde yardımcı olabilmektedir. Fakat intraduktal yayılımın değerlendirilmesi ve lenf nodu ve peritoneal metastazların tespitinde etkisi düşüktür. Günümüzde, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ile MR, kolanjiyokarsinoma için mevcut en iyi görüntüleme yöntemleridir. Tümör yayılımı, safra ve karaciğer parankim anatomisi ve intrahepatik metastazlarla ilgili bilgi sağlarlar. Kolanjiyografi, kolanjiyokarsinomun değerlendirilmesinde en önemli testlerden biridir (135). Kolanjiografi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), MRCP veya perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) yoluyla yapılabilir. MRCP invaziv olmayışı ve diğer hepatik yapılar hakkında bilgi sağlama avantajlarına sahip iken ERCP ve PTK safra kanalından biyopsi alma ve safra tıkanıklığına terapötik müdahaleler yapabilme avantajlarına sahiptir. Görüntüleme yönteminin seçimi, tümörün bulunduğu yere de bağlıdır; distal ekstrahepatik kolanjiyokarsinoma, ERCP tarafından optimal olarak değerlendirilir. Endosonografi, bölgesel lenf nodlarının ve safra ağacının daha ileri derecede değerlendirilmesini sağlar, böylece evreleme için daha fazla bilgi elde edilir. Diğer malignitelerde görüldüğü gibi, kolanjiyokarsinom hücrelerinde [18F] -2-deoksi-glikoz (FDG) birikebilir, bu nedenle kolanjiyokarsinomlar pozitron emisyon tomografisinde sıcak noktalar olarak görülür. Müsinöz kolanjiokarsinomların bir istisnası vardır, çünkü FDG'yi biriktirmedikleri gösterilmiştir (136).

En fazla çalışılan serum tümör belirteçleri, karbohidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 125 (CA-125)'dir. CEA ve CA-125, spesifik değildir ve diğer gastrointestinal ve jinekolojik maligniteler veya kolanjit ve hepatolitiazis gibi diğer safra kanalı patolojilerinde de yükselebilir (77).

Ekstrahepatik kolanjiokarsinom için tedavi seçeneği cerrahi tedavi ile ameliyatta rezeksiyonudur. Rezektabilite oranı % 65 gibi yüksek bir oranda

bildirilmesine rağmen, küratif rezeksiyon oranları % 50'nin altındadır (137). Kolanjiyokarsinomların rezeke edilememe kriterleri, karaciğer kanallarının sekonder safra yolları seviyesine ikili olarak tutulması, kontralateral portal ven dalının kapatılması ile bir karaciğer lobunda atrofi veya kontralateral ikincil safra yolları tutulumu olan bir karaciğer lobunda atrofiyi içerir. Bilateral portal ven dalının kapatılması veya major portal ven tutulumu cerrahi rezeksiyon için klasik bir kontrendikasyondur (138). İntrahepatik metastazlar kötü prognozla ilişkilidir; çoğu cerrah bu hastaları rezeke edemeyeceğini düşünmektedir. Lenf nodu tutulumu tartışmalıdır. Sonuçlara bakıldığında lokal lenf nodu tutulumunun etkisi olduğu bildirilmemiştir. Bu nedenle, birçok cerrah lokal lenf nodu metastazlarına rağmen rezeksiyona devam etmişlerdir. Fakat uzak lenf nodu tutulumu cerrahi kontrendikasyonu oluşturur. Küratif rezeksiyon ile, hiler tümörler için % 30 ila % 41, intrahepatik tümörler için % 31 ila % 63 ve ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlar için % 27 ila % 37 toplam 5 yıllık sağkalım oranları rapor edilmiştir (77).

Kolanjiokarsinomdaki morbiditenin ana nedeni, kolestaz, kolanjit ve pruritus da dahil komplikasyonlardır. ERCP yoluyla endoskopik tedavi, cerrahi veya perkütan yaklaşımlar da dahil olmak üzere, safra drenajının restorasyonu için çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Cerrahi biliyer bypass ile endoskopik stent yerleştirmenin karşılaştırılmasında, malign kolestaz tedavisinde benzer etkinlik gösterilmiştir, ancak mortalite, tedavi ile ilişkili erken komplikasyonlar ve hastanede kalış süresinin endoskopik tedavide daha iyi olduğu gösterilmiştir (139).

2.5.2. Pankreas Kanseri

Avrupa'da, pankreas kanseri, her iki cinsiyetteki kanserin yaklaşık % 2,6'sını oluşturan 10. en sık görülen kanser ve her yıl 65.000 ölümle kansere bağlı ölümlerin sekizinci nedenidir. İnsidansı yaşla birlikte artmaktadır. Pankreas kanseri en ölümcül kanserlerden biridir ve beş yıllık sağ kalım oranları % 5'in altındadır. Yüksek mortaliteyi belirleyen en önemli durum teşhis sırasında çoğu hastanın metastatik evrede olmasıdır. Son yıllarda sağ kalımla ilgili dişe dokunur bir gelişme sağlanamamıştır (77).

Pankreas kanseri ve periampuller kanserin nedenleri bilinmiyor. Çeşitli risk faktörleri tespit edilmiştir. En belirgin olarak tespit edilen risk faktörü sigara içmek olup vakaların yaklaşık % 25-30'unu oluşturabilir (140). Diyet (yüksek yağ ve

protein, düşük meyve ve sebze tüketimi), kahve tüketimi, alkol, meslek ve diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, kronik pankreatit, safra taşı hastalıkları ve geçirilmiş gastrik cerrahi gibi durumlar diğer risk faktörleri arasında gösterilebilir. Bunların arasında kronik pankreatit ve erişkin başlangıçlı şeker hastalığında, pankreas kanseri riskinin arttığı açık kanıt olarak gösterilebilir. Sadece kronik pankreatit, kanser riskinde 5-15 kat artma ile ilişkilidir (141).

Çeşitli ekzokrin pankreas tümörleri mevcut olmakla birlikte, en yaygın olanı duktal adenokarsinom olup tüm tümörlerin % 90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Cerrahi rezeksiyon serilerinde, % 80-90 oranında pankreas başında lokalizedir. Lenf nodu metastazı yaygın olup primer tümörün 2 cm'den az olduğu durumların bile % 40-75'inde mevcuttur. Perinöral infiltrasyon ve vasküler invazyon rezeksiyon örneklerinde sık görülür (77).

Pankreasın çeşitli ekzokrin tümörleri vardır ve nadir oldukları için genellikle uzman patolojik yorumlamaya ihtiyaç duyarlar. Seröz ve müsinöz tümörler, intraduktal müsinöz tümör ve solid-psödopapiller tümör gibi bazılarının prognozu pankreatik adenokarsinoma göre çok daha iyidir (142). Bazı endokrin tümörler insülinoma, glukagonoma ve gastrinoma gibi karakteristik sunumlara sahiptir.

Pankreas kanserinin üç temel belirtisi ağrı, kilo kaybı ve sarılıktır. Mide bulantısı, iştahsızlık, halsizlik ve kusma da yaygındır. Kalıcı sırt ağrısı retroperitoneal infiltrasyon ile ve genellikle inkürabilite ile ilişkilidir. Şiddetli ve hızlı kilo kaybı, kötü prognoza işaretler ve bu durumdaki hastaların tümörleri genelde rezeke edilemez (143). Sarılık nispeten erken evrede oluşabileceği için bu semptomla gelen hastalarda tümör erken evrede yakalanabilmekte sağkalım oranları daha yüksek olabilmektedir. Bunun aksine, pankreas gövdesi ve kuyruğunda kanseri olan hastalarda sarılık genellikle hepatik veya hiler metastazlara bağlıdır ve bu nedenle inoperabiliteyi gösterebilir. Pankreas kanserli hastaların çok az bir kısmında pankreas tahribatına bağlı diyabet gelişebilir, bu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı hastalığın semptomları arasındadır. Çok nadiren migratuar tromboemboliler semptom olarak ortaya çıkabilmektedir (77).

Pankreatik karsinom tanısı için spesifik bir kan testi bulunmamaktadır. Anormal karaciğer fonksiyon testleri safra yollarının tıkanıklığını (herhangi bir nedenle) karaciğer metastazlarından ayırt edemez. En yararlı başlangıç tetkiki, pankreas tümörünün yanı sıra genişlemiş safra yollarını belirleyebilen abdominal

ultrasonografi gibi görünmektedir. Pankreatik karsinomun saptanmasında ultrasonografinin sensitivitesi % 80-95 oranındadır (144). Fakat pankreas gövde ve kuyruk tümörlerinde BT gibi diğer tanı yöntemlerine nazaran etkisi azdır. BT ve MR her ikisi de primer tümörü saptamada ve ekstra pankreatik dokulara olan yayılımı göstermede güvenilir radyolojik yöntemlerdir. Özellikle arteryal ve portal kontrast fazlı helikal tarayıcıları kullanarak yapılan kontrastlı BT, olguların % 80-90'ında rezektabiliteyi doğru olarak öngörür (145). Bununla birlikte BT, potansiyel olarak rezeke edilebilir küçük tümörleri tanımada az sensitiviteye sahiptir ve bu durumlarda alternatif teşhis yöntemlerinin düşünülmesi gerekebilir. ERCP, ampuller tümörlerin doğrudan gösterilmesinde ve biyopsiyle tanısında önemli bir yerdedir. ERCP, stentleme yoluyla sarılık ve buna bağlı kaşıntı semptomlarının hafifletilmesinde ve sitoloji veya histoloji için numune almada ciddi bir kullanım alanına sahiptir. EUS küçük tümörlerin saptanmasında ve majör vasküler yapıların invazyonunda oldukça duyarlı bir yöntemdir. EUS' un küçük tümörlerin saptanmasında spiral BT, MR veya pozitron emisyon tomografisinden üstün yönleri vardır (146).

Pankreas kanseri tedavisi, semptomları gidermek için uygulanan palyatif ameliyat, iyileşmeyi amaçlayan rezeksiyon cerrahisi ve sarılıkların hafifletilmesi için endoskopik veya perkütan safra stentlemesinden oluşur. Kemoterapi ve radyoterapi, palyatif tedaviler gibi ameliyatla birlikte adjuvan olarak kullanılabilir (77).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan 2017/3-8 karar numarası ile onam alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezin'e 2009 ile 2015 tarihleri arasında karın ağrısı, bulantı, kusma, sarılık vb. şikayetlerle başvurmuş ve bu başvuru sonunda ERCP uygulanmış tüm hastalara yapılan bir çalışmadır.

Veriler hastane kayıtlarından retrospektif olarak toplanmıştır. Toplamda 1200 hasta taranmış olup verilerin eksikliği nedeniyle bir miktar hasta çalışma dışına alınıp, verileri istenilen miktarda olan 890 hasta çalışmaya kabul edilmiştir. Verilerin yeterli miktarda olup olmadığına karar verilerken gerekli miktarda biyokimyasal verinin olması, radyolojik görüntülemelerin yapılmış olması ve bütün hastalara ERCP işlemi yapılmış olması ile bu kriterler belirlenmiştir. Karaciğer nakli sonrası yapılan ERCP prosedürleri çalışma dışı kabul edilmiştir. Veriler toplanırken hasta mahremiyeti göz önünde tutulmuş, çalışma boyunca hastaların verileri Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak başka kurum ve kuruluşlarla paylaşılmamıştır.

Veriler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi hasta kayıt sistemi olan ENLİL sisteminden alınmıştır.

3.2. ERCP İşlemi Öncesi Hazırlık ve ERCP İşlemi

ERCP işleminden 6-8 saat önce aç bırakılan hastalara midazolam (Dormicum) 5 mg ve pethidine (Aldolan) 30 mg işlem öncesinde iv yoldan verildi ve gereğinde ek dozlar uygulandı. İşlem sırasında hastalar pulsoksimetre ile takip edildi.

ERCP işlemi bu konuda deneyimli en az bir tane uzman doktor ve 2 tane hemşireden oluşan bir ekip tarafından gerçekleştirildi.

3.3. ERCP İşlemi Sonrası Gözlem

4-6 saatlik takibin ardından ayaktan diagnostik ERCP yapılan hastalar taburcu edildi. Terapotik ek endoskopik işlem uygulanan hastalar ise 24 saat hastanede yatırılarak izlendi. Hastaların karın ağrısı başta olmak üzere herhangi bir şikayet oluşması durumunda hastaneye başvurmaları önerildi. Komplikasyon gelişen hastaların yatışları devam ettirilerek takip ve tedavi edildi.

3.4. İşlemlerde Kullanılan Cihazlar

Çalışmamızda ERCP işlemi sırasında videoduedenoskopi için Olympus marka TJF-Q180V model cihaz endoskopik elektrokoterizasyon için ERBE ICC 200 Cut/Coag cihazı kullanıldı. Radyolojik görüntüleme Philips BV 300 model C kollu röntgen cihazı ile yapıldı. Sfinkterotomi için Boston Scientific 5,5 F, 30 mm' lik sfinkterotomlar, balon kateter olarak Endomed marka 16 mm çapında 200 cm' lik 3 lümenli kateter, basket kateter olarak Cook marka 28 mm çapında 220 cm' lik kateter kullanıldı. Klavuz tel olarak Boston Hydra Jaguwire marka 0,035 in x 0,50 cm angle tip klavuz tel kullanıldı. Pankreatik stent olarak Cook marka 5F' lik 3 cm, 5 cm ve 7 cm 'lik stentler tercih edildi.

3.5. İstatistik

Toplanan veriler SPSS 22 paket programına kaydedilmiştir. Nicel verilerin analizinde, verilerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol ederken Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmış olup normal dağılan verilerde Student T testi, normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Nitel verilerin analizinde ki-kare testi, verilerin korelasyon analizinde ise Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 890 hastanın yaş ortalaması $62,63 \pm 18,46$ idi. Hastalardan 391 (% 43,9) kişi erkek, 499 (% 56,1) kişi ise kadındı (Tablo 1). Çalışmamıza katılan kişilerin biyokimyasal parametrelerine baktığımız zaman ise AST ortalaması $191,81 \pm 276,36$, ALT ortalaması $214,69 \pm 228,44$, ALP ortalaması $284,87 \pm 242,03$, GGT ortalaması $431,06 \pm 406,07$, Total Bilirubin ortalaması $5,01 \pm 5,38$, Direkt Bilirubin ortalaması $3,35 \pm 3,97$, Amilaz ortalaması $412,53 \pm 837,98$, Lipaz ortalaması $786,61 \pm 2144,86$, CRP ortalaması $6,19 \pm 10,2$, WBC ortalaması $10,47 \pm 4,71$ olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Kişilerin Cinsiyet Dağılımları

	Kişi (n)	Yüzdelik (%)	Geçerli Yüzdelik (%)	Kümülatif Yüzdelik (%)
Erkek	391	43,9	43,9	43,9
Kadın	499	56,1	56,1	100
Toplam	890	100	100	

Tablo 2: Çalışmaya Katılan Kişilerin Laboratuvar Bulguları

	Kişi (n)	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ortalama	Standart Sapma
AST (U/L)	869	8	4892	191,81	276,36
ALT (U/L)	868	6	2865	214,69	228,44
ALP (U/L)	849	38	2181	284,87	242,03
GGT (U/L)	840	6	3536	431,06	406,07
Total Bilirubin (mg/dL)	863	0,18	38,2	5,01	5,38
Direkt Bilirubin (mg/dL)	858	0	30,4	3,35	3,97
Amilaz (U/L)	763	10	7228	412,53	837,98
Lipaz (U/L)	730	0	21388	786,61	2144,86
CRP (mg/L)	641	0	99,6	6,19	10,2
WBC (U/L)	849	3,1	36,7	10,47	4,71

AST: Aspartat Transaminaz ALT: Alanin aminotransferaz ALP: Alkalen fosfataz GGT: Gama Glutamil Transpeptidaz CRP: C Reaktif Protein WBC: White Blood Cell (Beyaz Küre)

Çalışmamıza katılan kişilere baktığımızda 273 (% 30,7) kişinin ultrasonografi bulgusunda intrahepatik safra yollarının normal olduğu, 527 (% 59,2) kişinin safra yollarının dilate olduğu ortaya çıkmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya Katılan Kişilerin İntrahepatik Safra Yollarının Ultrasonografi Bulguları

		Kişi (n)	Yüzdelik (%)	Geçerli Yüzdelik (%)	Kümülatif Yüzdelik (%)
Geçerli	Normal	273	30,7	34,1	34,1
	Dilate	527	59,2	65,9	100
	Toplam	800	89,9	100	
Kayıp		90	10,1		
Toplam		890	100		

Keza hastalarımızda koledok çapına baktığımızda ise ortalama koledok çapının $11,77 \pm 4,04$ mm olduğu bulunmuştur (Tablo 4). Çalışmamıza katılan kişilerin koledok çaplarını 7 mm ve altını normal, 7 mm üzerini dilate olarak sınıfladığımızda 55 (% 6,2) kişinin normal, 553 (% 62,1) kişinin ise dilate koledok çapına sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (Tablo 5). Çalışmamıza katılan kişilerin koledok çapları ile yaşları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($P \leq 0,001$ $r = 0,214$). Çalışmamıza katılan hastaların başvuru bulgularına bakacak olursak hastaların 734 (% 82,5)'ü semptomlarını tariflerken karın ağrısı olduğunu söylemişlerdir, 62 (% 6,9)'si ana semptom olarak bulantı şikayetine sahip olduklarını söylemişlerdir, 13 (% 1,5) kişi ise ana semptom olarak sarılık tariflemişlerdir.

Tablo 4: Çalışmamıza Katılan Kişilerin Ultrasonografide Görülen Koledok Çapları Ortalaması

	Kişi (n)	En Düşük Değer	En Yüksek Değer	Ortalama	Standart Sapma
Ultrasonografi KoledokÇap (mm)	608	5	32	11,77	4,04

Hastaların ultrasonografideki safra kesesi sonuçlarına baktığımızda ise 434 (% 48,8) kişide taş, 194 (% 21,8) kişide opere safra kesesi, 107 (% 12) kişide kolesistit, 51 (% 5,7) kişide normal safra kesesi bulguları, 3 (% 0,3) kişide polip, 2 (% 0,2) kişide safra kesesinde kitle, 1 (% 0,1) kişide apse, 1 (% 0,1) kişide porselen kese, 1 (% 0,1) kişide bilioma, 30 (% 3,4) kişide kontrakte safra kesesi ultrasonografik olarak görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 5: Çalışmamıza Katılan Kişilerin Koledok Çaplarına Göre Dağılımları

	Kişi (n)	Yüzdelik (%)	Geçerli Yüzdelik (%)	Kümülatif Yüzdelik (%)
Geçerli Normal	55	6,2	9	9
Dilate	553	62,1	91	100
Toplam	608	68,3	100	
Kayıp	282	31,7		
Toplam	890	100		

Hastaların ERCP işlemi sonrasında aldıkları tanılarına bakacak olursak 589 (% 66,2) kişi koledokolitiazis tanısı, 156 (% 17,5) kişi malignite tanısı, 37 (% 4,2) kişi striktür tanısı, 30 (% 3,4) kişi safra kaçağı tanısı, 23 (% 2,6) kişi normal, 6 (% 0,7) kişi primer sklerozan kolanjit tanısı, 2 (% 0,2) kişi caroli hastalığı tanısı, 2 (% 0,2)

kişi kist hidatik tanısı, 1 (% 0,1) kişi ise fasciola hepatica tanısı almıştır (Tablo 7).

Tablo 6: Çalışmaya Katılan Kişilerin Ultrasonografi (USG) Tetkikinde Safra Kesesi ve Safra Yollarına Yönelik Bakıda Aldıkları Ön Tanılar

		Kişi (n)	Yüzdelik (%)	Geçerli Yüzdelik (%)	Kümülatif Yüzdelik (%)
Geçerli	Taş	434	48,8	52,7	52,7
	Opere Kese	194	21,8	23,5	76,2
	Kolesistit	107	12	13	89,2
	Normal	51	5,7	6,2	95,4
	Polip	3	0,3	0,4	95,8
	Kesede Kitle	2	0,2	0,2	96
	Apse	1	0,1	0,1	96,1
	Porselen Kese	1	0,1	0,1	96,2
	Bilioma	1	0,1	0,1	96,4
	Kontrakte Safra Kesesi	30	3,4	3,6	100
	Toplam	824	92,6	100	
Kayıp		66	7,4		
Toplam		890	100		

Ultrasonografideki intrahepatik safra yollarında dilatasyona göre gruplandırılmış hastalarda koledok çaplarının farklılığına baktığımızda ise intrehepatik safra yolları dilate olan hastaların koledok çaplarının da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu bulunmuştur ($P<0,001$).

Tablo 7: Çalışmaya Katılan Kişilerin ERCP'de Aldıkları Tanıların Dağılımı

		Kişi (n)	Yüzdelik(%)	Geçerli Yüzdelik (%)	Kümülatif Yüzdelik (%)
Geçerli	Koledokolitiazis	589	66,2	69,6	69,6
	Malignite	156	17,5	18,4	88,1
	Normal	23	2,6	2,7	90,8
	Safra Kaçağı	30	3,4	3,5	94,3
	Caroli Hastalığı	2	0,2	0,2	94,6
	Striktür	37	4,2	4,4	98,9
	PSK	6	0,7	0,7	99,6
	Kist Hidatik	2	0,2	0,2	99,9
	Fasciola Hepatica	1	0,1	0,1	100
	Toplam	846	95,1	100	
Kayıp		44	4,9		
Toplam		890	100		

ERCP işlemi sırasında safra yollarının taş hastalığı tanısı alan kişilerde cinsiyet dağılımına baktığımızda 226 (% 38,4) kişinin erkek, 326 (% 61,6) kişinin ise kadın olduğu ortaya çıkmıştır.

Tablo 8: ERCP İşleminde Koledokolitiazis Tanısı Alan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

	Kişi (n)	Yüzdelik (%)	Geçerli Yüzdelik (%)	Kümülatif Yüzdelik (%)
Erkek	226	38,4	38,4	38,4
Kadın	363	61,6	61,6	100,0
Toplam	589	100,0	100,0	

5. TARTIŞMA

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), 1968'de Dr. McCune, Shorb ve Moscovitz tarafından tanıtıldı. Bu girişim endoskopinin, ortak safra kanalını (CBD) ve pankreatik kanalı görselleştirmek için kullanıldığı ilk andır. Ön sonuçlar, hastaların % 50'sinde duodenuma ulaşmada başarısızlık oranlarıyla kötü sonuç verdi ve diğer % 50'sinde ise ampulla vateriyi kanüle etmekte başarısız olundu (147). Takip eden birkaç yılda duodenoskopta yapılan çeşitli teknik iyileştirmeler daha yüksek başarı oranlarına ulaşılmasına imkan sağladı. Duodenoskop, tek bir yan görüş merceğiyle yeniden tasarlandı ve daha büyük bir çalışma kanalının entegrasyonu ile uzatıldı (148). Koledok kanalının ve pankreatik kanalın ilk endoskopik görüntülemesinden itibaren 6 yıl içinde ampuller sfinkterotomi ile koledokolitiazisin endoskopik tedavisine başlandı. Sfinkterotomiden sonra iki başarılı taş geçiş yöntemi tanımlanmış ve terapötik bir prosedür olarak ERCP değeri belirlenmiştir (149).

Yapılan bir çalışmada 696 hastaya 805 tane ERCP prosedürü uygulanmış olup bu hastalara ERCP işleminden memnuniyetleri sorulduğunda 530 tanesi memnun olduklarını söylemişlerdir (150). Bu durum bize ERCP işleminin hasta memnuniyetine ciddi katkıları olduğunu göstermektedir.

Karaciğer fonksiyon belirteçlerinde veya kolestatik gösteren belirteçlerde yükseklikle beraber seyreden kolestatik sarılığı ERCP yapılmasına neden olan en büyük durumlardır (151). Keza bizim çalışmamızda da ortalama karaciğer fonksiyon değerleri ve kolestatik değerler yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ERCP prosedürü için en sık endikasyon şüpheli safra yolları taşları olarak bulunmuştur (152). Bu veri bizim çalışmamızda bulunan ERCP sonunda en sık alınan tanılarda 589 kişide bulunan koledokolitiazis verisi ile uyumludur ve tüm bu veriler ERCP'nin major rol aldığı alanın koledokolitiazis olduğunu göstermektedir. Fakat ERCP'nin hala major sorunlarından en önemlisi residüel safra taşlarıdır (153). Bu sorunları mevcut olmasına rağmen ERCP ve endoskopik sfinkterotomi, taş nedeni ile meydana gelen akut süperatif kolanjit vakalarında en önemli yüksek tanı ve tedavi yöntemi olma unvanını korumaktadır (154).

ERCP aynı zamanda kanserli olguların tanısında da yer almaktadır. Kanserli olguların, özellikle pankreas kanserinde cerrahi öncesi değerlendirmede ERCP'nin

yaygın kullanım alanı vardır (155). Bizim çalışmamızda ise 156 (% 17,5) hastada ERCP sonucu maligniteyle uyumlu raporlanmıştır.

Bu durumlara ek olarak ERCP' nin kist hidatik, bilioma, fasciola hepatica, hemobilia gibi birçok karaciğer hastalığında da kullanım alanları mevcuttur (156, 157). Bizim çalışmamızda ise ERCP sonunda bir hastada fasciola hepatica, iki hastada ise kist hidatik tanıları elde edilmiştir.

ERCP prosedürünün başarı seviyeleri yüksek olmakla birlikte % 79,6 ile % 94,6 değerleri arasında değişmektedir (158). ERCP sırasında oluşan kanülasyon başarısızlığının sebeplerine bakacak olursak; safra yollarının duodenumun ve papillanın kitle nedeni ile tıkanması, enflamasyon sebebiyle papillada striktür, papilla anomalileri, Billroth 2 veya Rouxen-Y rekonstrüksiyonu yapılmış gastrektomi mevcudiyeti sayılabilir (159). Prekat sfinkterektomi işleminin kendine münhasır komplikasyonları olsa da ERCP işlemi sırasında oluşan perforasyonun en önemli sebebi olan sfinkterektomi tam kapalı olmayan, darlık bulunan papillada uygulandığında kanülasyon oranlarını artırmaktadır (160). Başarısız kanülasyon problemini azaltacak birçok prosedür ortaya atılmıştır. Duodenal darlıklı olgularda balon dilatasyon veya anti enflamatuvar tedavi etkin olabiliyorken, intradivertiküler papilla mevcudiyetinde klip destekli ERCP faydalı olabilmektedir (161). Son zamanlarda ortaya atılan 'bebek endoskopi' prosedürü sayesinde duodenoskop ile çalışma kanalının içinden çok ince başka bir endoskop geçirip, safra ve pankreas kanallarının izlenmesi mümkün kılınmaktadır (162).

Yapılan bir çalışmada serum alkalen fosfataz, total bilirubin, direkt bilirubin, amilaz ve lipaz seviyeleri biliyer pankreatitli hastalarda sırası ile % 80,8, % 83,9, % 81,6, % 78,8, % 79,7 pozitif prediktif değerleri alacak şekilde istatistiki olarak anlamlı bir biçimde yüksek bulunmuştur (163). Bizim çalışmamızda da bu değerler yüksek bulunup ERCP için prediktif değerler olarak kullanılmalrı olasıdır.

Yapılan başka bir çalışmada ise ultrasonografik olarak koledok kanal çapındaki genişlemenin safra taşları için prediktif olarak değerli bir belirteç olduğu (OR: 5,56 p<0,001) ve bunun intrahepatik safra yolları ile korelasyonunun mevcut olduğu bulunmuştur (164). Bizim çalışmamızda benzer bir korelasyon olduğu ve bu değerlerin kuvvetli birer prediktif değer olduğu ortaya konulmuştur (p<0,001).

Yapılan başka bir çalışmada ise koledok çapı ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamışken (P=0,811)(165) bizim çalışmamızda anlamlı bir

korelasyon bulunmuştur. Bu durum bizim çalışmamızın literatür ile daha uyumlu olduğunu gösterir.

Çalışmamızda safra kesesi ve safra yolları taşı hastalıklarının kadınlarda daha çok olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgu literatürle uyumlu olup safra kesesi ve safra yolları taşlarının kadınlarda daha çok görüldüğü bilgisi literatür bilgileri arasında yer almaktadır.



6. SONUÇ

ERCP biliyer kolestaz ve pankreatik stazla giden durumlarda yaygın kullanılan bir prosedürdür. Önemi cerrahiye göre azalan mortalite ve morbidite oranlarına binaen gün geçtikçe artmaktadır ve bilim camiasında bu prosedüre verilen önem artmaktadır.

Biz bu çalışmamızda ERCP yapılmış hastaların genel semptomlarını, biyokimyasal ve radyolojik parametrelerini retrospektif olarak hastane kayıtlarını inceleyerek değerlendirdik. Bulduğumuz bilgiler ERCP nin tanı ve tedavide etkin olarak hastanemizde kullanıldığını göstermektedir.

ERCP'nin gelişime açık bir alan olduğunu yeni tekniklerin gelişiminden anlamaktayız. Bununla beraber yeni tetkik ve tekniklerin gelişimi için ERCP sırasında oluşan zorlukların bilinmesi, hangi hastalarda kullanıldığının tespiti ve radyolojik görüntülemelerle korelasyonunun belirlenmesi gerekmektedir.

Bilim karşılıklı hipotezlerin çarpışması ve sorunlara yönelik yeni çözümlerin bulunması ile ilerler. Fakat bu bilimsel ilerlemenin sağlanabilmesi için mevcut durumun tespiti önemli bir dayanak noktasıdır. Biz çalışmamızın bu gibi konulara öncülük edeceğini ve daha ileride yapılacak olan yeni çalışmalara kaynak teşkil edeceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Adler DG, SpringerLink (Online service). Advanced Pancreaticobiliary Endoscopy. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-26854-5>.
2. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632-9.
3. Ko CW, Lee SP. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(6 Suppl):S165-9.
4. Trikudanathan G, Arain MA, Attam R, Freeman ML. Advances in the endoscopic management of common bile duct stones. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(9):535-44.
5. Seitz U, Bapaye A, Bohnacker S, Navarrete C, Maydeo A, Soehendra N. Advances in therapeutic endoscopic treatment of common bile duct stones. *World J Surg*. 1998;22(11):1133-44.
6. Jones AL SD, Renston RH, Murakami T. The architecture of bile secretions. A morphological perspective of physiology. *Dig Dis*. 1980(609):29.
7. Healey JE, Jr., Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver; analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *AMA Arch Surg*. 1953;66(5):599-616.
8. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg*. 1982;6(1):3-9.
9. Albaret P CJ, Cronier P, et al. A proper des canaux hepaticques directement abouches dans la voie biliaire accessoire: *Ann Chir* 1981.
10. Hepp J CC. L'abord et l'utilisation du canal hepatique gauche dans les reparations de la voie biliaire principale: *Presse Med*; 1956.
11. Wood M. Presidential address: Eponyms in biliary tract surgery. *Am J Surg*. 1979;138(6):746-54.
12. Toouli JaB, M. Chapter 1. Anatomy and Physiology of the Biliary Tree and

- Gallbladder. In: Clavien P-A, editor. Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts: Diagnosis and Treatment Second ed. Oxford, UK.: Blackwell Publishing Ltd.; 2006. p. 3-18.
13. Kune GA. The anatomical basis of liver surgery. *Aust N Z J Surg.* 1969;39(2):117-26.
 14. Northover J, Terblanche J. Bile duct blood supply. Its importance in human liver transplantation. *Transplantation.* 1978;26(1):67-9.
 15. Lindner HH, Pena VA, Ruggeri RA. A clinical and anatomical study of anomalous terminations of the common bile duct into the duodenum. *Ann Surg.* 1976;184(5):626-32.
 16. Boyden EA. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surg Gynecol Obstet.* 1957;104(6):641-52.
 17. Feldman M SM, Scharschmidt BE. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunder; 1998.
 18. Cox MR, Wilson TG, Jeans PL, Padbury RT, Tooouli J. Minimizing the risk of bile duct injury at laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 1994;18(3):422-6; discussion 6-7.
 19. Hofmann AF, Hoffman N. Measurement of bile and acid kinetics by isotope dilution in man. *Gastroenterology.* 1974;67(2):314-23.
 20. Everson GT. Gallbladder function in gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1991;20(1):85-110.
 21. Shaffer EA. The effect of vagotomy on gallbladder function and bile composition in man. *Ann Surg.* 1982;195(4):413-8.
 22. Banfield WJ. Physiology of the gallbladder. *Gastroenterology.* 1975;69(3):770-7.
 23. Wong MH, Oelkers P, Craddock AL, Dawson PA. Expression cloning and characterization of the hamster ileal sodium-dependent bile acid transporter. *J Biol Chem.* 1994;269(2):1340-7.

24. Johnson LR. Physiology of the gastrointestinal tract. 3rd ed. New York: Raven Press; 1994.
25. Hay DW, Carey MC. Pathophysiology and pathogenesis of cholesterol gallstone formation. *Semin Liver Dis.* 1990;10(3):159-70.
26. Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. *Science.* 1976;191(4223):150-4.
27. Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest.* 1968;47(5):1043-52.
28. Donovan JM, Carey MC. Separation and quantitation of cholesterol "carriers" in bile. *Hepatology.* 1990;12(3 Pt 2):94S-104S; discussion S-5S.
29. Cohen DE, Kaler EW, Carey MC. Cholesterol carriers in human bile: are "lamellae" involved? *Hepatology.* 1993;18(6):1522-31.
30. Lamont JT, Carey MC. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathobiology and pathomechanics. *Prog Liver Dis.* 1992;10:165-91.
31. Harvey PR, Somjen G, Lichtenberg MS, Petrunka C, Gilat T, Strasberg SM. Nucleation of cholesterol from vesicles isolated from bile of patients with and without cholesterol gallstones. *Biochim Biophys Acta.* 1987;921(2):198-204.
32. Sedaghat A, Grundy SM. Cholesterol crystals and the formation of cholesterol gallstones. *N Engl J Med.* 1980;302(23):1274-7.
33. Gollish SH, Burnstein MJ, Ilson RG, Petrunka CN, Strasberg SM. Nucleation of cholesterol monohydrate crystals from hepatic and gall-bladder bile of patients with cholesterol gall stones. *Gut.* 1983;24(9):836-44.
34. Ryan J, Cohen S. Gallbladder pressure-volume response to gastrointestinal hormones. *Am J Physiol.* 1976;230(6):1461-5.
35. Takahashi I, Nakaya M, Suzuki T, Itoh Z. Postprandial changes in contractile activity and bile concentration in gallbladder of the dog. *Am J Physiol.* 1982;243(5):G365-71.
36. Fisher RS, Rock E, Levin G, Malmud L. Effects of somatostatin on gallbladder emptying. *Gastroenterology.* 1987;92(4):885-90.

37. LaMorte WW, Schoetz DJ, Jr., Birkett DH, Williams LF, Jr. The role of the gallbladder in the pathogenesis of cholesterol gallstones. *Gastroenterology*. 1979;77(3):580-92.
38. Steigerwalt RW, Goldfine ID, Williams JA. Characterization of cholecystokinin receptors on bovine gallbladder membranes. *Am J Physiol*. 1984;247(6 Pt 1):G709-14.
39. Schmidt WE, Creutzfeldt W, Schleser A, Choudhury AR, Nustede R, Hocker M, et al. Role of CCK in regulation of pancreaticobiliary functions and GI motility in humans: effects of loxiglumide. *Am J Physiol*. 1991;260(2 Pt 1):G197-206.
40. Amer MS. Studies with cholecystokinin in vitro. 3. Mechanism of the effect on the isolated rabbit gall bladder strips. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972;183(3):527-34.
41. Strah KM, Melendez RL, Pappas TN, Debas HT. Interactions of vasoactive intestinal polypeptide and cholecystokinin octapeptide on the control of gallbladder contraction. *Surgery*. 1986;99(4):469-73.
42. Magee DF, Naruse S, Pap A. Vagal control of gall-bladder contraction. *J Physiol*. 1984;355:65-70.
43. Parkin GJ, Smith RB, Johnston D. Gallbladder volume and contractility after truncal, selective and highly selective (parietal-cell) vagotomy in man. *Ann Surg*. 1973;178(5):581-6.
44. Hopman WP, Jansen JB, Rosenbusch G, Lamers CB. Cephalic stimulation of gallbladder contraction in humans: role of cholecystokinin and the cholinergic system. *Digestion*. 1987;38(4):197-203.
45. Hopman WP, Jansen JB, Rosenbusch G, Lamers CB. Role of cholecystokinin and the cholinergic system in intestinal stimulation of gallbladder contraction in man. *Hepatology*. 1990;11(2):261-5.
46. Fisher RS, Rock E, Malmud LS. Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology*. 1985;89(4):716-22.
47. Tankurt E, Yegen BC, Biren T, Gurmen N, Onat F, Ercil A, et al. Influence of

- pirenzepine on gallbladder contraction in man induced by sham feeding or an intraduodenal meal. *Digestion*. 1992;51(2):103-9.
48. Fried GM, Ogden WD, Greeley G, Thompson JC. Correlation of release and actions of cholecystokinin in dogs before and after vagotomy. *Surgery*. 1983;93(6):786-91.
 49. Schoetz DJ, Jr., Birkett DH, Williams LF, Jr. Gallbladder motor function in the intact primate: autonomic pharmacology. *J Surg Res*. 1978;24(6):513-9.
 50. Persson CG. Adrenergic, cholecystokinetic and morphine-induced effects on extra-hepatic biliary motility. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1972;383:1-32.
 51. Mourelle M, Guarner F, Molero X, Moncada S, Malagelada JR. Regulation of gall bladder motility by the arginine-nitric oxide pathway in guinea pigs. *Gut*. 1993;34(7):911-5.
 52. Salomons H, Keaveny AP, Henihan R, Offner G, Sengupta A, Lamorte WW, et al. Nitric oxide and gallbladder motility in prairie dogs. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt 1):G770-8.
 53. Cullen JJ, Conklin JL, Ephgrave KS, Oberley LW. The role of antioxidant enzymes in the control of opossum gallbladder motility. *J Surg Res*. 1999;86(1):155-61.
 54. Daignault PG, Fazekas AG, Rosenthall L, Fried GM. Relationship between gallbladder contraction and progesterone receptors in patients with gallstones. *Am J Surg*. 1988;155(1):147-51.
 55. Davis M, Ryan JP. Influence of progesterone on guinea pig gallbladder motility in vitro. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):513-8.
 56. Tierney S, Nakeeb A, Wong O, Lipsett PA, Sostre S, Pitt HA, et al. Progesterone alters biliary flow dynamics. *Ann Surg*. 1999;229(2):205-9.
 57. Yoshida M, Koeda T. Studies on the electrical stimulation-induced contractile responses of hamster and mouse gallbladders. *J Smooth Muscle Res*. 1992;28(3):111-20.
 58. Kotwall CA, Clanachan AS, Baer HP, Scott GW. Effects of prostaglandins on motility of gallbladders removed from patients with gallstones. *Arch Surg*.

1984;119(6):709-12.

59. Nakata K, Ashida K, Nakazawa K, Fujiwara M. Effects of indomethacin on prostaglandin synthesis and on contractile response of the guinea pig gallbladder. *Pharmacology*. 1981;23(2):95-101.
60. Li YF, Russell DH, Myers SI, Weisbrodt NW, Moody FG. Gallbladder contractility in aspirin- and cholesterol-fed prairie dogs. *Gastroenterology*. 1994;106(6):1662-7.
61. Worthley CS, Baker RA, Iannos J, Saccone GT, Toouli J. Human fasting and postprandial sphincter of Oddi motility. *Br J Surg*. 1989;76(7):709-14.
62. Dahlstrand C, Edin R, Dahlstrom A, Ahlman H. An in vivo model for the simultaneous study of motility of the gallbladder, sphincter of Oddi and duodenal wall in the cat. *Acta Physiol Scand*. 1985;123(3):355-62.
63. Wyatt AP. The relationship of the sphincter of Oddi to the stomach, duodenum and gall-bladder. *J Physiol*. 1967;193(2):225-43.
64. Toouli J, Di Francesco V, Saccone G, Kollias J, Schloithe A, Shanks N. Division of the sphincter of Oddi for treatment of dysfunction associated with recurrent pancreatitis. *Br J Surg*. 1996;83(9):1205-10.
65. Toouli J, Roberts-Thomson IC, Kellow J, Dowsett J, Saccone GT, Evans P, et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut*. 2000;46(1):98-102.
66. Mutlu N BR, Yorulmaz F, Uysal S, Yüksel O, Oğuz D. Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi (ERCP). *Güncel Gastroenteroloji*. 2006;10(1):120-3.
67. van den Bosch RP, van der Schelling GP, Klinkenbijl JH, Mulder PG, van Blankenstein M, Jeekel J. Guidelines for the application of surgery and endoprostheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann Surg*. 1994;219(1):18-24.
68. Tekant Y, Bilge O, Acarli K, Alper A, Emre A, Ariogul O. Endoscopic sphincterotomy in the treatment of postoperative biliary fistulas of hepatic hydatid disease. *Surg Endosc*. 1996;10(9):909-11.
69. Pasricha PJ. There is no role for ERCP in unexplained abdominal pain of

- pancreatic or biliary origin. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6 Suppl):S267-72.
70. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19(1):1-26.
 71. Feldmen M. FSL, Sleisenger H.M. *Gastrointestinal and liver disease.* 7 th edition Chapter 612002. p. 1167-92.
 72. Feldmen M. FSL, Sleisenger H.M. *Gastrointestinal and liver disease.* 7 th edition ed2002. p. 1167-92.
 73. Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2008;14(4):493-7.
 74. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1991;20(1):1-19.
 75. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet.* 2006;368(9531):230-9.
 76. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1420-7.
 77. Rohrmann ADLA. Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts. In: Professor Nicholas C. Gourtsoyiannis M.D. PRRMD, MPH, editor. *Radiologic-Pathologic Correlations from Head to Toe* 2005. p. 509-32.
 78. Lyons MA, Wittenburg H. Susceptibility to cholesterol gallstone formation: evidence that LITH genes also encode immune-related factors. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1761(10):1133-47.
 79. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):981-96.
 80. Elferink RO, Groen AK. Genetic defects in hepatobiliary transport. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1586(2):129-45.

81. Portincasa P, van Erpecum KJ, van De Meeberg PC, Dallinga-Thie GM, de Bruin TW, van Berge-Henegouwen GP. Apolipoprotein E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Hepatology*. 1996;24(3):580-7.
82. Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):1063-73.
83. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170(1):25-31.
84. Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, Vanberge-Henegouwen GP, Boermeester MA, Broeders IA, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology*. 2006;43(6):1276-83.
85. Murison MS, Gartell PC, McGinn FP. Does selective peroperative cholangiography result in missed common bile duct stones? *J R Coll Surg Edinb*. 1993;38(4):220-4.
86. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg*. 2004;239(1):28-33.
87. Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: Symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):1085-101.
88. Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):449-53.
89. Nathwani RA, Kumar SR, Reynolds TB, Kaplowitz N. Marked elevation in serum transaminases: an atypical presentation of choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):295-8.

90. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc.* 1997;45(2):143-6.
91. Kim HJ, Park DI, Park JH, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, et al. Multidetector computed tomography cholangiography with multiplanar reformation for the assessment of patients with biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(3):400-5.
92. Chopra S, Chintapalli KN, Ramakrishna K, Rhim H, Dodd GD, 3rd. Helical CT cholangiography with oral cholecystographic contrast material. *Radiology.* 2000;214(2):596-601.
93. Cheon YK, Lehman GA. Identification of risk factors for stone recurrence after endoscopic treatment of bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(5):461-4.
94. Keizman D, Ish Shalom M, Konikoff FM. Recurrent symptomatic common bile duct stones after endoscopic stone extraction in elderly patients. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(1):60-5.
95. Irie H, Honda H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Aibe H, Shinozaki K, et al. Pitfalls in MR cholangiopancreatographic interpretation. *Radiographics.* 2001;21(1):23-37.
96. Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV, Jr., Chak A. Wire-guided intraductal US: an adjunct to ERCP in the management of bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(1):31-6.
97. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;335(13):909-18.
98. McHenry L, Lehman G. Difficult bile duct stones. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9(2):123-32.
99. Shaw MJ, Mackie RD, Moore JP, Dorsher PJ, Freeman ML, Meier PB, et al. Results of a multicenter trial using a mechanical lithotripter for the treatment of large bile duct stones. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(5):730-3.

100. Hintze RE, Adler A, Veltzke W. Outcome of mechanical lithotripsy of bile duct stones in an unselected series of 704 patients. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(9):473-6.
101. Piraka C, Shah RJ, Awadallah NS, Langer DA, Chen YK. Transpapillary cholangioscopy-directed lithotripsy in patients with difficult bile duct stones. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1333-8.
102. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2007;65(6):832-41.
103. Sackmann M, Holl J, Sauter GH, Pauletzki J, von Ritter C, Paumgartner G. Extracorporeal shock wave lithotripsy for clearance of bile duct stones resistant to endoscopic extraction. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(1):27-32.
104. Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(8):1455-60.
105. Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD004890.
106. Hungness ES, Soper NJ. Management of common bile duct stones. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(4):612-9.
107. Kochlef A, Gargouri D, Kilani A, Ouakaa A, Elloumi H, Kharrat J, et al. Retained common bile duct stones after endoscopic sphincterotomy: temporary and longterm treatment with biliary stenting. *Tunis Med*. 2011;89(4):342-6.
108. Chan AC, Ng EK, Chung SC, Lai CW, Lau JY, Sung JJ, et al. Common bile duct stones become smaller after endoscopic biliary stenting. *Endoscopy*. 1998;30(4):356-9.
109. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Catanzano C. Endoscopic stenting for

- definitive treatment of irretrievable common bile duct calculi. A long-term follow-up study of 49 patients. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(37):56-8.
110. Hanau LH, Steigbigel NH. Acute (ascending) cholangitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(3):521-46.
 111. Kinney TP. Management of ascending cholangitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2007;17(2):289-306, vi.
 112. Csendes A, Sepulveda A, Burdiles P, Braghetto I, Bastias J, Schutte H, et al. Common bile duct pressure in patients with common bile duct stones with or without acute suppurative cholangitis. *Arch Surg*. 1988;123(6):697-9.
 113. Ding JW, Andersson R, Stenram U, Lunderquist A, Bengmark S. Effect of biliary decompression on reticuloendothelial function in jaundiced rats. *Br J Surg*. 1992;79(7):648-52.
 114. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):78-82.
 115. O'Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG, Sumer HW. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg*. 1982;117(4):437-41.
 116. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):59-67.
 117. Nielsen ML, Justesen T. Anaerobic and aerobic bacteriological studies in biliary tract disease. *Scand J Gastroenterol*. 1976;11(5):437-46.
 118. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(6):885-9.
 119. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Ng M, Chan CK, Hu W, et al. Does the addition of endoscopic sphincterotomy to stent insertion improve drainage of the bile duct in acute suppurative cholangitis? *Gastrointest Endosc*. 2003;58(4):500-4.

120. van Lent AU, Bartelsman JF, Tytgat GN, Speelman P, Prins JM. Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):518-22.
121. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med.* 1992;326(24):1582-6.
122. Saad WE, Wallace MJ, Wojak JC, Kundu S, Cardella JF. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(6):789-95.
123. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1368-78.
124. Klatskin G. Adenocarcinoma of the Hepatic Duct at Its Bifurcation within the Porta Hepatis. An Unusual Tumor with Distinctive Clinical and Pathological Features. *Am J Med.* 1965;38:241-56.
125. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H, Shuto T, et al. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(44):326-9.
126. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology.* 2004;66(3):167-79.
127. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):115-25.
128. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002;2:10.
129. McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int.* 2006;26(9):1047-53.
130. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):523-6.
131. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al.

- Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2002;36(3):321-7.
132. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2002;89(8):962-70.
 133. Kim BW, Wang HJ, Kim WH, Kim MW. Favorable outcomes of hilar duct oriented hepatic resection for high grade Tsunoda type hepatolithiasis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(3):431-6.
 134. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut.* 2002;51 Suppl 6:VI1-9.
 135. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology.* 2008;48(1):308-21.
 136. Slattery JM, Sahani DV. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? *Oncologist.* 2006;11(8):913-22.
 137. Nagorney DM, Kendrick ML. Hepatic resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Adv Surg.* 2006;40:159-71.
 138. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(1):33-42.
 139. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut.* 1989;30(8):1132-5.
 140. Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76(1):49-60.
 141. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1433-7.
 142. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol.* 1978;69(6):573-80.

143. Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG, Go VL, Dimagno EP. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer*. 1983;52(2):346-52.
144. Lees WR, Vallon AG, Denyer ME, Vahl SP, Cotton PB. Prospective study of ultrasonography in chronic pancreatic disease. *Br Med J*. 1979;1(6157):162-4.
145. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology*. 1988;166(1 Pt 1):125-33.
146. Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology*. 1994;190(3):745-51.
147. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg*. 1968;167(5):752-6.
148. Brody F, Vaziri K, Ponsky TA, Dunkin BJ. The first endoscopic retrograde pancreatogram. *Surg Endosc*. 2010;24(5):1055-9.
149. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc*. 1974;20(4):148-51.
150. Colton JB, Curran CC. Quality indicators, including complications, of ERCP in a community setting: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(3):457-67.
151. Jones WB, Roettger RH, Cobb WS, Carbonell AM. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in general surgery: how much are we outsourcing? *Am Surg*. 2009;75(11):1050-3.
152. Disci E, Atamanalp SS, Ozogul B, Yildirgan MI. The Role of Choledochoscopy in Hepatopancreatobiliary Diseases. *Eurasian J Med*. 2016;48(1):29-32.
153. Ponchon T, Genin G, Mitchell R, Henry L, Bory RM, Bodnar D, et al. Methods, indications, and results of percutaneous choledochoscopy. A series

- of 161 procedures. *Ann Surg.* 1996;223(1):26-36.
154. Keil R, Snajdauf J, Rygl M, Pycha K, Kotalova R, Drabek J, et al. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates--a retrospective study on a large series. *Endoscopy.* 2010;42(2):121-6.
 155. Tanaka K, Kida M. Role of endoscopy in screening of early pancreatic cancer and bile duct cancer. *Dig Endosc.* 2009;21 Suppl 1:S97-S100.
 156. Atamanalp SS, Polat P, Ozturk G, Aslan OB. Cysto-biliary rupture in hepatic hydatid disease: magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *Eurasian J Med.* 2009;41(3):208.
 157. Hendriks MP, Wanten GJ, Drenth JP. Management of hemobilia and pancreatitis after liver biopsy: a key role for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Transpl.* 2009;15(11):1653-4.
 158. Huang LY, Liu YX, Wu CR, Cui J, Zhang B. Application of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in biliary-pancreatic diseases. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(24):2967-72.
 159. Penaloza-Ramirez A, Leal-Buitrago C, Rodriguez-Hernandez A. Adverse events of ERCP at San Jose Hospital of Bogota (Colombia). *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(12):837-49.
 160. Wang P, Zhang W, Liu F, Li ZS, Ren X, Fan ZN, et al. Success and complication rates of two precut techniques, transpancreatic sphincterotomy and needle-knife sphincterotomy for bile duct cannulation. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(4):697-704.
 161. Ustundag Y, Karakaya K, Aydemir S. Biliary cannulation facilitated by endoscopic clip assistance in the setting of intra-diverticular papilla. *Turk J Gastroenterol.* 2009;20(4):279-81.
 162. Springer J, Enns R, Romagnuolo J, Ponich T, Barkun AN, Armstrong D. Canadian credentialing guidelines for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(6):547-51.
 163. Gungor B, Caglayan K, Polat C, Seren D, Erzurumlu K, Malazgirt Z. The

predictivity of serum biochemical markers in acute biliary pancreatitis. ISRN Gastroenterol. 2011;2011:279607.

164. Isherwood J, Garcea G, Williams R, Metcalfe M, Dennison AR. Serology and ultrasound for diagnosis of choledocholithiasis. Ann R Coll Surg Engl. 2014;96(3):224-8.
165. Karamanos E, Inaba K, Berg RJ, Resnick S, Okoye O, Alexopoulos S, et al. The Relationship between Age, Common Bile Duct Diameter and Diagnostic Probability in Suspected Choledocholithiasis. Dig Surg. 2017 DOI: 10.1159/000455272.

