

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

**BİLİYER DRENAJ YAPILAN DİSTAL MALİGN DARLIKARDA
KAN BİLİRUBİN DÜŞME SÜRESİNİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

Dr. Zarifa RUSTAMOVA

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023

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

**BİLİYER DRENAJ YAPILAN DİSTAL MALİGN DARLIKARDA
KAN BİLİRUBİN DÜŞME SÜRESİNİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

Dr. Zarifa RUSTAMOVA

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Erkan PARLAK

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgilerini benimle paylaşan, bana yol gösteren ve her zaman destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Erkan Parlak hocama,

Tez sürecinde hasta toplama aşamasında büyük emekleri olan Doç. Dr. Emre Ünal abim ve Prof. Dr. Türkmen Çiftçi hocam başta olmak üzere Non-Vasküler Girişimsel Radyoloji ekibine,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Arzu Topeli İskit olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim süresince her türlü zorluk ve sıkıntı karşısında desteklerini esirgemeyen eş kıdemli asistan arkadaşlarıma, meslektaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme, daim yanımda olan dostlarıma,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Rustamova Z.; Biliyer Drenaj Yapılan Distal Malign Darlıklarda Kan Bilirubin Düşme Süresini Etkileyen Faktörler; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2023. Distal malign biliyer darlıklar (DMBD) ekstrahepatik sarılığın nedenlerinden biridir. Bu hastalara preoperatif veya palyatif biliyer drenaj amacıyla perkütan biliyer kolanjiyografi (PTK) ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) işlemleri yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı girişimsel işlem yapılan DMBD'lı hastalarda işlem sonrası bilirubin düşme süresini etkileyecek faktörlerin araştırılmasıdır. Çalışmaya Temmuz 2022-Haziran 2023 tarihleri arası Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji ve Non-Vasküler Girişimsel Radyoloji Bölümlerine sarılık ile başvuran toplam 34 DMBD'ı olan hastalar dahil edildi. Hastalara ERKP sırasında metal/plastik stentler, PTK sırasında 8/10 French (F) kateterler yerleştirilerek drenaj sağlandı. İşlem öncesi hastaların laboratuvar test sonuçları (trombosit sayısı, INR, karaciğer fonksiyon testleri, kan total ve direkt bilirubin düzeyleri) ve görüntülemeleri, işlem sonrası 1.gün, 1.hafta, 2.hafta, 3.hafta ve 4.hafta total ve direkt bilirubin değerleri kayıt edildi. Takipte total ve direkt bilirubin düşme oranları hesaplandı ve işlem sonrası gelişen komplikasyonlar kayıt edildi. Bu bakılan parametreler ile bilirubin düşme hızı karşılaştırıldı, $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmamızda PTK yapılan hastaların ERKP'ya göre işlem sonrası 1.gün bakılan total ve direkt bilirubin değerlerinde anlamlı düşüş görüldü (PTK işlemi öncesi total/direkt bilirubin düzeyleri 10,54/6,25 mg/dL; sonrası 7,15/3,89 mg/dL; $p=0,04$, $p=0,03$ sırasıyla). Kolanjit geçiren grupta bilirubin düşme süresinin daha uzun olduğu görüldü ($p<0,05$). Yapılan korelasyon analizinde işlem öncesi ALT ile işlem sonrası total bilirubin (1.gün-1.hafta $r:-0,26$, $p=0,03$, 2.-4.hafta oran $r:-0,24$, $p=0,04$), işlem öncesi AST ile işlem sonrası total bilirubin (1.gün-1.hafta oran: $r:-0,31$, $p=0,01$, 2-4.hafta oran: $r:-0,26$, $p=0,03$) düşme oranları arasında anlamlı negatif korelasyonu saptandı. Sonuç olarak karaciğer fonksiyon testleri ile kan bilirubin düşme süresi arasında negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca PTK yapılan hastalarda işlemden sonra 1. günde bilirubin seviyesinin daha hızlı düştüğü, kolanjitin ise bilirubin düşme hızını azalttığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sarılık, Biliyer Darlık, Total Bilirubin, Biliyer Drenaj

ABSTRACT

Rustamova Z.; Factors Influencing Blood Bilirubin Decline Duration in Distal Malignant Biliary Obstructions with Biliary Drainage; Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases Residency Thesis, Ankara, 2023. Distal malignant biliary obstructions (DMBO) are one of the causes of extrahepatic jaundice. For these patients, percutaneous biliary cholangiography (PTC) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedures are performed for preoperative or palliative biliary drainage. The aim of this study is to investigate the factors affecting the duration of bilirubin decrease after interventional procedures in patients with DMBO. The study included total of 34 patients with DMBO who presented with jaundice to the Gastroenterology and Non-Vascular Interventional Radiology Departments of Hacettepe University between July 2022 and June 2023. During ERCP metal/plastic stents and during PTC 8/10 F catheters were placed for drainage. Before the procedures, patients' laboratory test results (platelet count, INR, liver function tests, total and direct bilirubin levels) and imaging were recorded. Total and direct bilirubin values were recorded on 1st post-procedure day, 1st week, 2nd week, 3rd week and 4th weeks. The rates of decrease of total and direct bilirubin levels during follow-up were calculated, and complications occurring after the procedures were recorded. The rate of bilirubin decrease was compared with the examined parameters, with $p < 0.05$ considered statistically significant. In our study, a significant decrease was observed in total and direct bilirubin values on the 1st day after the procedure in patients who underwent PTC compared to ERCP (before PTC procedure, the total/direct levels were 10.54/6.25 mg/dL, after the procedure 7.15/3.89, $p = 0.04$, $p = 0.03$ respectively). It was observed that the group with cholangitis had a longer duration of bilirubin decrease ($p < 0.05$). Correlation analysis revealed a significant negative correlation between pre-procedure ALT and post-procedure total bilirubin (1st day-1st week $r = -0.26$, $p = 0.03$, 2nd-4th week $r = -0.24$, $p = 0.04$), AST and total bilirubin (1st day - 1st week $r = -0.31$, $p = 0.01$, 2nd-4th week $r = -0.26$, $p = 0.03$) decrease rates. As a result, we identified a negative correlation between liver function tests and the duration of bilirubin decrease in the blood. Furthermore, we found that in patients underwent PTC, bilirubin levels decreased faster on the 1st day after the procedure, and cholangitis reduced the rate of bilirubin decrease.

Keywords: Jaundice, Biliary Obstruction, Total Bilirubin, Biliary Drainage

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hiperbilirubinemi.....	3
2.2. Bilirubin Metabolizması	3
2.3. Sarılık: Ayırıcı Tanı	4
2.4. Hiperbilirubinemiye Neden Olan Ekstrahepatik Nedenler	5
2.5. Biliyer Darlıklar	6
2.6. Malign Biliyer Darlıkların Tanı Yöntemleri	8
2.6.1. Klinik Değerlendirme.....	8
2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri	8
2.6.3. Tümör Markerları.....	10
2.6.4. Doku Örneklemesi	11
2.7. Malign Biliyer Darlıklara Yaklaşım.....	11
2.7.1. Preopertif Biliyer Drenaj.....	11
2.7.2. Palyatif Biliyer Drenaj	13
2.8. Endoskopik Biliyer Drenaj.....	14
2.9. Perkütan Biliyer Drenaj.....	14

2.10. Stent Seçenekleri.....	16
2.11. Biliyer Drenaj Kateterleri.....	17
2.12. Biliyer Darlıkları Olan Hastalarda Karaciğer Yetmezliğini Etkileyen Faktörler	17
2.12.1. Laboratuvar testler	17
2.12.2. Sarılık süresi.....	18
2.12.3. Darlık Seviyesi ve Safra Kesesi Varlığı/Yokluğu.....	18
2.12.4. Safra Bilirubin Düzeyi	19
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	20
3.1. Bireyler.....	20
3.2. Çalışma Protokolü.....	20
3.3. ERKP Metodolojisi	21
3.4. PTK Metodolojisi.....	23
3.5. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	24
3.6. İstatistiksel Yöntemler	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotrasferaz

aPTT: Aktive Tromboplastin Zamanı

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP-MRP2: Adenozin Trifosfat aracılı Çoklu İlaça Dirençli Protein-2

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA 19-9: Karbohidrat antijen 19-9

CEA: Karsinoembriyotik antijen

DMBD: Distal Malign Biliyer Darlık

EBD: Endoskopik Biliyer Drenaj

ERKP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

FCSEMS: Tam Kaplı Kendiğinden Genişleyebilen Metal Stent

FDG-PET: Flüorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GİS: Gastrointestinal Sistem

Hb: Hemoglobin

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HMBD: Hiler Malign Biliyer Darlık

IDUS: İntraduktal Ultrasonografi

IL-8: İnterlökin-8

INR: Protrombin Zamanı

KC: Karaciğer

MBD: Malign Biliyer Darlık

MBO: Malign Biliyer Onstrüksiyon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRKP: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

NAFLD: Non-alkolik Yağlı KARaciğer Hastalığı

OATPs: Organik Anyon Taşınma Proteinleri

PBK Primer Biliyer Kolanjit

PCSEMS: Parsiyel Kaplı Kendiğinden Genişleyebilen Metal Stent

PEP: Post-ERKP Pankreatit

PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

PTBD: Perkütan Biliyer Drenaj

PTK: Perkitan Transhepatik Kolanjiografi

RBC: Kırmızı Kan Hücreleri

RES: Retikuloendotelyal Sistem

SEMS: Kendiğinden Genişleyebilen Metal Stent

SIR: Girişimsel Radyoloji Derneği

SK: Safra Kesesi

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

UCSEMS: Kaplamasız Kendiğinden Genişleyebilen Metal Stent

UGT1A1: Üridin Difosfat-Glukuronosiltransferaz İzofomu

US: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. PTBD ve EBD yapılan hastaların takipteki mutlak total bilirubin değerleri	31
Şekil 4.2. PTBD ve EBD yapılan hastaların takipteki mutlak direkt bilirubin değerleri	31
Şekil 4.3. PTBD ve EBD yapılan hastaların takipteki total bilirubin düşme oranları	32
Şekil 4.4. PTBD ve EBD yapılan hastaların takipteki direkt bilirubin düşme oranları	32
Şekil 4.5. Metal stent ve diğer yöntemler ile drenaj sağlanan hastaların takipteki mutlak total bilirubin değerleri.....	34
Şekil 4.6. Metal stent ve diğer yöntemler ile drenaj sağlanan hastaların takipteki mutlak direkt bilirubin değerleri	34
Şekil 4.7. Metal stent ve diğer yöntemler ile drenaj sağlanan hastaların takipteki total bilirubin düşme oranları	35
Şekil 4.8. Metal stent ve diğer yöntemler ile drenaj sağlanan hastaların takipteki direkt bilirubin düşme oranları	35
Şekil 4.9. Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki mutlak total bilirubin değerleri.....	37
Şekil 4.10. Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki mutlak direkt bilirubin değerleri	37
Şekil 4.11. Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki total bilirubin düşme oranları	38
Şekil 4.12. Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki direkt bilirubin düşme oranları	38
Şekil 4.13. Kolanjit olan ve olmayan gruplar arasında total bilirubin düşme oranları	40
Şekil 4.14. Kolanjit olan ve olmayan gruplar arasında direkt bilirubin düşme oranları	40
Şekil 4.15. İşlem öncesi ALT düzeyi ile 1.hafta total bilirubin oranlarının (a); İşlem öncesi ALT düzeyi ile 4.hafta total bilirubin oranlarının (b) korelasyon analizleri...	41
Şekil 4.16. İşlem öncesi AST düzeyi ile 1.hafta total bilirubin oranlarının (a); İşlem öncesi AST düzeyi ile 4.hafta total bilirubin oranlarının (b) korelasyon analizleri...	42

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Sarılık ve Hiperbilirubinemi ayırıcı tanı	4
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	26
Tablo 4.2. Bilirubin drenaj öncesi hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları ...	27
Tablo 4.3. Yapılan drenaj işlemleri ve komplikasyonları	28
Tablo 4.4. Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama bilirubin değerleri....	29
Tablo 4.5. İşlem türünü ile takipteki bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki	30
Tablo 4.6. Drenaj yöntemi ile takipteki bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki.....	33
Tablo 4.7. Safra kesesi olan ve olmayan grupları arasında bilirubin değerleri.....	36
Tablo 4.8. Kolanjit olan ve olmayan gruplar arasında 1.hafta ve 4.hafta bilirubin oranları	39

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Hiler (1a) ve distal (1b) malign biliyer darlık.	7
Resim 3.1. 50 yaşında kolon adeno kanser metastazına bağlı distal malign biliyer darlık (1a, 1b) ve metal stent uygulaması (1c).	22
Resim 3.2. 77 yaşında pankreas kanserine bağlı distal malign biliyer darlık (2a), dilatasyon (2b) ve 2 adet plastik stent uygulaması (2c).	22
Resim 3.3. 67 yaşında yeni tanı pankreas adenokanseri tanısı alan hastada distal darlık (3a), perkütan girişim ile metal stent uygulaması (3b).	23

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Malign biliyer darlıklar (MBD) safra yolunu tıkama seviyesine göre distal ve hiler darlık olarak ikiye ayrılır. Sağ ve sol ana safra kanalları birleştikten sonraki 2 cm mesafeye kadar olan proksimal darlıklara hiler malign biliyer darlıklar (HMBD), bu seviyenin distalinde (papilla vateriye kadar) olan darlıklara distal malign biliyer darlıklar (DMBD) denmektedir. HMBD'ların en önemli nedeni safra yollarının kanseridir (Klatskin tümörü) (1). Bunun yanında safra kesesi (SK) kanseri, metastazlar da etiolojide rol oynar. DMBD sebepleri ise pankreas kanseri, distal safra yolları tümörü, papilla vateri tümörü, duodenum tümörü, metastazlar ve SK kanseridir (2).

Distal ve proksimal darlıklar tıkanma sarılığına neden olurlar. Safra yolu tıkanıklığı geliştiğinde safra kanallarındaki basınç artar, safra ekskresyonu bozulur. Safranın ana komponentlerinden olan bilirubinin ekskresyonu da bozulunca sarılık gelişir. Bu açıdan tıkanma seviyesi ve safra kesesi varlığı önemlidir.

DMBD'ı olan hastalarda darlık seviyesinden hepatosite kadar olan safra kanalları dilate olur ve safra kesesi genişler (hidrops safra kesesi). Bu aynı zamanda bir kompensatuvar mekanizma olarak görev görür ve safra basıncının hepatositlere yansması daha geç ve daha az olur. Aksine HMBD'lı hastalarda safra yollarının basıncı hızla yükselir. Çünkü basıncı kompanse edecek safra yolu çok kısa olduğu gibi safra kesesi de yoktur (darlığın altında kaldığı için devre dışıdır).

Beyaz safra (white bile) terimi HMBD'lar için literatürde kullanılan bir terimdir. Bilirubinin safraya ekskresyonun ileri derecede bozulması ve safranın renksiz hale gelişini ifade eder. Bunun klinik önemi iyi bilinmektedir: preoperatif drenaj ya da palyasyon amacıyla yapılan girişimlerin komplikasyonları daha fazla olmakta, sarılık daha geç düzelmekte, (yapılabilirse) rezektif cerrahi sonuçları daha kötü olmaktadır (3).

Beyaz safra DMBD'lı hastalarda ise spesifik olarak incelenmemiş bir konudur. Bunun nedeni muhtemelen bu hastalardaki yukarda bahsedilen kompensatuvar mekanizmalar ile bu duruma daha az rastlanması ve dikkati çekmemesidir. Halbuki DMBD'lı hastalara drenaj yapıldığında beyaz renkli safradan siyah renkli safraya kadar bir yelpazede safra drenajı olduğu görülür. Yani bu hastalarda bilirubin

sekresyonu her hastada değişmek üzere belli bir oranda bozulmaktadır. Böyle değişken olmasının nedeni sarılığa neden olan tümörün yarattığı darlığın sıklılığına, drenaj işleminden önceki sarılığın süresine ve safra kesesinin varlığına ya da yokluğuna bağlı olabilir.

Bu bilgilere göre řu varsayımlar ortaya çıkabilir:

1. MBD'ın süresi ne kadar uzunsa, drenaj sonrasında kan bilirubin düzeyi o kadar geç sürede düşer.

2. Drenaj öncesi karaciğer (KC) rezervi ne kadar düşük ise kan bilirubin düzeyi düşme hızı o kadar yavaş olur.

3. Safra kesesi 'insitu' olan hastalarda kan bilirubin düzeyinin düşme hızı, safra kesesi olmayan hastalara göre daha yavaş olur.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı DMBD'ı olan hastalarda, ERKP veya PTK ile drenaj yapıldığında kan bilirubin düşme hızı ve süresini etkileyen faktörlerin araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hiperbilirubinemi

Sarılık hemoglobin (Hb) yıkım ürünü olan bilirubinin karaciğerde metabolizma ve atılım bozukluğu sonucunda oluşan bir durumdur. Yetişkinlerde normal kan total bilirubin düzeyi 1-1,5 mg/dL altındadır. Bilirubin birikimi tüm dokularda meydana gelir ve deri, mukoza, skleralarda kolayca tespit edilir. Yüksek bilirubin düzeyi veya hiperbilirubinemi klasik olarak 3 mg/dL'den büyük değer olarak tanımlanır ve tipik olarak altta yatan hastalığın olduğunu göstermektedir (4).

Sarılık çoğunlukla altta yatan karaciğer ve safra yolları hastalığının göstergesidir. Ama bazen de çeşitli, kalıtsal hematolojik hastalıklar sonucunda gelişebilir (5).

2.2. Bilirubin Metabolizması

Hepatositler KC'de bilirubin metabolizmasından primer olarak sorumludurlar. İnsan vücudu her gün yaklaşık 4 mg/kg bilirubin üretmektedir (6). Bunun yaklaşık %80'i eritrositlerde parçalanmış hemoglobinden (esas olarak yaşlanmış eritrositlerden ve değişken miktarda intravasküler hemoliz kaynaklarından), geri kalanı miyoglobinin ve sitokrom gibi hemoproteinlerden elde edilmektedir (7). Bir kırmızı kan hücresinin (RBC) ömrü yaklaşık 120 gündür, sonra RBC'ler retikuloendotelial sistemdeki (RES) makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bu sırada hemoglobin globin ve heme (siklik tetrapireol türevi) parçalanır. Hem çok adımlı enzimatik reaksiyonlara uğrayarak daha da bozular. İlk olarak, hemoksijenaz sistemi, hem'in tetrapireol halkasını parçalar: biliverdin IX-alfa, karbon monoksit ve demir oluşur (7). Biliverdin IX-alfa sitozolik biliverdin redüktaz aracılığı ile bilirubin IX-alfa'ya indirgenir (8). Bu konjuge olmayan bilirubin plazmaya salınır ve burada geri dönüşümlü olarak albümine bağlanır. Bu normal fizyolojik koşullar altında oluşur ve karaciğere ulaşımı kolaylaştırır. Hepatositlere alım mekanizması kesin bilinmemesine rağmen, hücre zarı ile ilişkili organik anyon taşıma proteinleri (OATPs) ile bağlı olduğu düşünülmektedir (4). Hepatosit içinde bilirubin glutatyon-S-transferaza bağlanarak endoplazmik retikuluma taşınarak konjuge olur. Üridin difosfat-glukuronosiltransferaz izoformu (UGT1A1) konjuge olmayan bilirubin'e tekli glükuronid ekleyerek monoglükuronid, sonrasında diglükuronid yapan enzimdir (7).

Daha sonra bilirubin apikal plazma membranı boyunca olan Adenozin trifosfat aracılı çoklu ilaca dirençli protein-2 (ATP-MRP2) vasıtasıyla safra kanallıklarına taşınır. Sonrasında duodenuma girer ve kolona ulaşana kadar değişmeden geçer. Kolonda bakteriler bilirubini hidrolize ederek tetrapirellere, yani ürobilinojene dönüştürürler. Ürobilinojenin %90'ı kolondan feçesle atılmaktadır. Kalan ürobilinojenler yeniden emilir ve portal dolaşıma girerek karaciğer tarafından yeniden atılır, küçük bir kısmı da böbreklere ulaşır ve idrarla atılır.

2.3. Sarılık: Ayırıcı Tanı

Hiperbilirubinemi birçok nedenlerden kaynaklanabilir: Bilirubin metabolizma bozuklukları, intrahepatik, obstrüktif nedenler. Birçok hastalık hepatositlerde hasara, bilirubin ekskresyonunda bozulmaya ve dolayısıyla hiperbilirubinemiye neden olabilir. Sarılık ve hiperbilirubinemi nedenleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Sarılık ve Hiperbilirubinemi ayırıcı tanı

Bozukluk	Örnekler
BİLİRUBİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	
İzole Konjuge Olmayan Hiperbilirubinemi	
Artmış üretim	Hemoliz, inefektif eritropoez, kan transfüzyonu, hematomların rezorpsiyonu
Azalmış hepatoselüler alım	İlaçlar (örneğin, rifampin, siklosporin)
Azalmış konjugasyon	Gilbert sendromu, Criggler-Najjar sendromu, yeni doğanların fizyolojik sarılığı, ilaçlar (örneğin, indinavir, atazanavir)
İzole Konjuge veya Miks Hiperbilirubinemi	
Dubin-Johnson sendromu	
Rotor sendromu	
KARACİĞER HASTALIKLARI	
Hepatosellüler Disfonksiyon	
Akut veya subakut hepatosellüler hasar	Viral hepatit, hepatotoksinler (örneğin, etanol, asetamenofen, Amanita phalloides), ilaçlar (örneğin, izoniazid, fenitoin), iskemik hepatit, vasküler çıkış tıkanıklığı, metabolik bozukluklar (Wilson Hastalığı), gebelikle ilişkili hastalıklar (örneğin, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, pre-eklampsi)

Kronik hepatoselüler hastalıklar	Viral hepatitler, hepatotoksinler (örneğin, etanol, vinil klorid, vitamin A), otoimmün hepatit, Çölyak Hastalığı, metabolik hastalıklar (örneğin, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hemokromatozis, Wilson Hastalığı, alfa-1-antitripsin eksikliği)
Kolestaz İle Seyreden Karaciğer Fonksiyon Bozuklukları	
İnfiltratif Hastalıklar	Granülomatöz hastalıklar (örneğin, mikobakteryum enfeksiyonları, sarkoidoz, lenfoma, polianjit ile ilişkili granülomatosis, amiloidoz, maligniteler)
Kolanjiyositlerin hasarı	Primer biliyer kolanjit (PBK), primer sklerozan kolanjit (PSK), graft-versus-host hastalığı, ilaçlar (örneğin, eritromisin, trimetoprim/sulfametaksazol), kistik fibrozis
Çeşitli Durumlar	Benign rekürren intrahepatik kolestaz, ilaçlar (örneğin, östrojenler, anabolik steroidler), total paraneoplastik sendromlar, bakteriyel enfeksiyonlar, paraneoplastik sendromlar, gebeliğin intrahepatik kolestazi
SAFRA YOLLARININ TIKANIKLIĞI (OBSTRÜKTİF SARILIK)	
Koledokolyazis	-
İnflamasyon, enfeksiyon	Cerrahi sonrası gelişen darlıklar, PBK, akkiz immün yetmezlik ilişkili kolanjiyopati, hepatik arteriyel kemoterapi veya kemoembolizasyona sekonder gelişen hasar
Neoplazmlar	Kolanjiyokarsinom
Ekstrinsik Kompresyon	
Neoplazmlar	Pankreatik karsinom, metastatik lenfadenopati, hepatoselüler karsinom (HCC), ampüler adenom veya karsinom, lenfoma
Pankreatit	-
Vasküler genişleme	Anevrizma, portal venin kavernöz transformasyonu (hepatik kavernom)

2.4. Hiperbilirubinemiye Neden Olan Ekstrahepatik Nedenler

Birçok ekstrahepatik bozukluk biliyer obstrüksiyona ve dolayısıyla sarılığa yol açabilmektedir. Safra yollarında tıkanmaya neden olan herhangi bir patoloji

hiperbilirubinemi ile sonuçlanabilir. Ekstrahepatik sarılığın en sık nedeni koledokolyazis ve malignitelerdir. Genel olarak, safra taşları obstrüksiyonun yaygın nedenidir (9).

2.5. Biliyer Darlıklar

Biliyer darlıklar benign ve malign nedenlere sekonder gelişmesi nedeniyle iki gruba ayrılmaktadırlar.

Benign safra yolları darlıklarına kolesistektomi ve diğer karaciğer cerrahileri, PSK, pankreatit, otoimmün kolanjit, karaciğer nakli sonrası iskemi, reperfüzyon hasarı, nakil reddi, nakil sonrası safra yolları hasarı, enfeksiyonlar [tübeküloz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve diğer] neden olabilmektedirler.

MBD'lar genellikle primer malignitelerden kaynaklanırlar: Pankreas başı, safra kesesi ve safra yolları, karaciğer ve ampulla Vateri tümörleri en sık nedenler arasındadırlar. Metastatik lezyonlar daha nadir biliyer obstrüksiyon nedenlerindedir. Malign biliyer obstrüksiyona (MBO) bağlı sarılık kötü prognoz ile ilişkilidir (10). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre hastaların sadece %15-20'sinde operabl tümör vardır (2).

MBD'lar safra yolunu tıkama seviyesine göre ikiye ayrılır: Distal ve hiler.

HMBD'ların önemli nedenleri: safra yollarının kanseri (Klatsin tümörü), (1) SK kanseri, metastazlardır.

Klatsin tümörlerinin lokalizasyona göre Bismuth sınıflandırılması yaygın olarak kullanılmaktadır:

Tip I: Tümör sağ ve sol hepatik kanal birleşiminin (bifurkasyon) altında

Tip II: Tümör sağ ve sol hepatik kanal birleşimini invaze etmiş

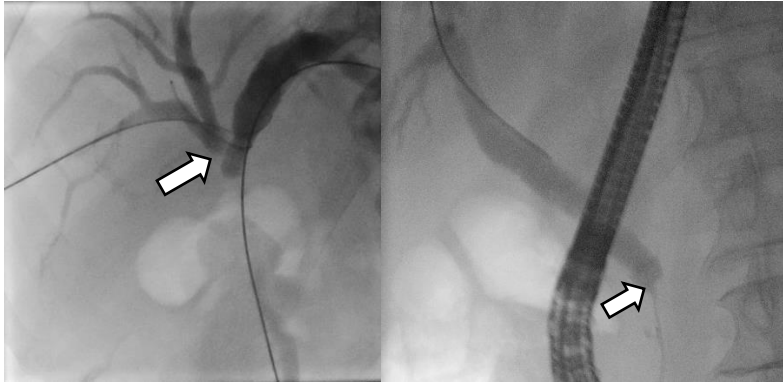
Tip IIIa: Tümör sağ ve sol hepatik kanal birleşimini invaze etmiş ve sağ hepatik kanala ilerlemiş

Tip IIIb: Tümör sağ ve sol hepatik kanal birleşimini invaze etmiş ve sol hepatik kanala ilerlemiş

Tip IV: Tümör sağ ve sol hepatik kanal birleşimini invaze etmiş, hem sağ, hem sol hepatik kanala ilerlemiş. Veya multisentrik tümör (hem intrahepatik, hem de ekstrahepatik safra yollarında multipl kanserler)

DMBD sebepleri:

- Pankreas kanseri
- Distal safra yolları tümörleri
- Papilla vateri tümörleri
- Duodenum tümörleri
- Metastazlar
- Safra kesesi (SK) kanseri



1a

1b

Resim 2.1. Hiler (1a) ve distal (1b) malign biliyer darlık.

Pankreas ve safra yolları metastazlar için nadir lokalizasyondur. Bununla birlikte metastazlar hemen hemen her yerden kaynaklanabilir. En sık nedenler arasında:

- Renal hücreli karsinom (RCC)
- Akciğer kanseri
- Mide kanseri
- Kolorektal kanser
- Meme kanseri
- Melanom
- Lenfomalar

- Sarkomlar

2.6. Malign Biliyer Darlıkların Tanı Yöntemleri

Malign biliyer darlıkların teşhisi klinik değerlendirme, tanısal görüntüleme yöntemleri, serum tümör markerları, doku örnekleme yöntemlerinin birlikte kullanılması ile konulur.

2.6.1. Klinik Değerlendirme

Malign biliyer obstrüksiyonlar genellikle ağrısız sarılık, kaşıntı ve çok daha seyrek olarak enfeksiyöz kolanjitin bulguları olan ateş ve lökositoz ile prezente olmaktadır. Diğer özellikler arasında hiperbilirubinemiye sekonder gelişen idrar renginde koyulaşma, kilo ve iştah kaybı, mide bulantısı ve kusma sayılabilir.

Hastanın öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarının entegrasyonu, sarılığın bilirubin üretimi veya metabolizması bozukluğu, intrinsik karaciğer hastalığı veya safra tıkanıklığına bağlı olma olasılığını tahmin etmede yardımcı olacaktır.

Bakılan laboratuvar testlerde kolestatik enzim yüksekliği, direkt bilirubin ağırlıklı sarılık görülmektedir. Hastanın öykü, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları safra yolları tıkanıklığı olasılığını düşündürüyorsa, hepatobiliyer görüntüleme yapılması uygun olacaktır.

2.6.2. Görüntüleme Yöntemleri

Abdominal Ultrasonografi (US): Sarılığı olan ve hepatobiliyer hastalık şüphesi bulunan hastalarda genellikle ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. US ayrıca kolelitiyazis (ancak safra kanalı taşlarını iyi görmeyebilir) ve çapı 1 cm'den büyük intrahepatik lezyonları gösterebilir. US invaziv olmayan, taşınabilir ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha az maliyetli olma avantajlarına sahiptir. Dezavantajları görüntüleme yapmanın becerisine bağımlı olması ve obez hastalarda veya pankreas gibi bazı organların üzerini kaplayan aşırı bağırsak gazının neden olduğu potansiyel teknik zorlukları içerir (11).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): İntravenöz kontrast madde verilerek çekilen batin BT hepatobiliyer hastalıkların değerlendirilmesinde alternatif bir invaziv olmayan tanı yöntemidir. BT safra kanallarının çapının doğru ölçümünü sağlar, duyarlılık ve

özgüllük açısından US benzer sonuçlar verir. Batın BT taraması 5 mm kadar küçük intrahepatik yer kaplayan lezyonları tespit edebilir, görüntüleme yapana bağımlı değildir ve obez bireylerde teknik olarak üstün görüntüler sağlar. Ancak taşınabilir özelliği yoktur, hasta radyasyona maruz kalır ve US'ye kıyasla daha pahalıdır (12).

Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRKP): Standart manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) teknik bir geliştirmesi olup, safra yollarının görüntülenmesine olanak sağlar. MRKP safra kanalı tıkanıklığının seviyesinin tespiti için konvansiyonel US veya BT'ye kıyasla daha üstündür ve bu durumlarda tanı yöntemi olarak önemli bir rol oynar. Ayrıca hastalık yayılımı ve potansiyel rezektebilite hakkında bilgi sağlar. Yeh ve arkadaşlarının yayınladığı; 40 malign perihiler darlığı dahil ettiği çalışmada tanı yöntemi olarak ERKP ve MRKP karşılaştırmışlar. Her iki teknik de biliyer tıkanıkların %100'ünü tespit ettiğini; fakat MRKP'nin tümörün anatomik yayılımını tespit etmekte ve sarılığın nedenin tanımlamasında üstün bulunduğunu tespit etmişlerdi (13). Corvera ve arkadaşları benign ve MBO'ların tanısında MRKP ile bilgisayarlı tomografi (BT), ERKP ve PTK karşılaştırmışlardı (14). Çalışmalarında MRKP ERKP'ye göre non-invaziv alternatif olarak değerlendirilmiş, BT ile kıyasla duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek bulunmuştur. Son yapılan çalışmalarda benign/malign biliyer obstrüksiyonların ayırımında MRKP'nin duyarlılığı %96, özgüllüğü %85 olduğu tespit edilmiştir (15, 16). MRKP'nin dezavantajlarından biri mevcut teknolojinin taş çıkarma, stent yerleştirme veya biyopsi gibi herhangi bir müdahale yapılmasına izin vermemesidir. Ayrıca vakaların %20'sinde MRKP hastalığın yayılma derecesini tespitinde yetersiz olduğu gösterilmiştir (17) ve özel radyoloji personeli gerektirmektedir. Mümkünse MRKP biliyer drenajdan önce yapılması önerilmektedir, çünkü önceki biliyer drenaj nedeniyle biliyer ağaç kollabe olmuşsa, biliyer patoloji değerlendirilmesi daha zor olabilir.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Distal safra kanalı lezyonları için primer tümörün lokal ve bölgesel lenf nodlarına yayılımını göstermektedir. Ayrıca tümörün ve büyümüş lenf nodlarının EUS eşliğinde ince iğne ile aspirasyonu yapılabilmektedir (18). Bu teknik ayrıca ERKP ile oluşabilecek biliyer ağacın kontaminasyonunu önler. EUS'un proksimal safra kanalı lezyonlarını görüntüleme ve evrelendirmesinde

duyarlılığı distal lezyonlara kıyasla daha düşüktür ve klinik kullanımı sınırlıdır (19, 20).

İntraduktal Ultrasonografi (İDUS): safra kanalı anatomisine ve özgün ses dalgası görüntüleme özelliklerine dayanarak benign ve malign darlıkları ayırt etmede yardımcı olabilir. Ayrıca İDUS safra kanalı karsinomlarının lokal tümör evresinin doğruluğunu artırabilir. İDUS erken evredeki lezyonları tespit eder, tümör yayılımını ve neredeyse %100 oranında tanısal doğrulukla komşu organlar ve ana vasküler yapılara invazyonu belirler. Özellikle İDUS tümörün pankreas parankimine, portal ven ve sağ hepatic artere invazyonunu doğru bir şekilde tanımlayabilir. EUS'la kıyasla proksimal safra yolu patolojilerinin belirlemede daha iyi sonuçlar verebilir. (21, 22, 23, 24).

Nükleer Görüntüleme Yöntemleri: Kolesistit tanısında yardımcı olsa da, erişkinlerde sarılığın rutin değerlendirilmesinde kullanılmaz. Ancak safra yolları tıkanıklığının çok erken evrelerinde, safra kanallarının genişlemesi gözlemlenmeyebilir ve nükleer görüntüleme avantajlı olabilir. Nükleer sintigrafi ayrıca hepatobiliyer cerrahi veya künt batın travması sonrası görülen nadir safra sızıntısının tanısında da önemli rol oynamaktadır (25). Flüorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) safra kanalı epitel hücrelerinin yüksek glukoz alımı nedeniyle kolanjiyokarsinomların tanısında kullanılabilir (14)

Benign ve malign darlıklar arasında ayırım en yaygın olarak BT, MRKP, ERKP ve PTK ile yapılmaktadır. PTK transhepatik erişim ile ilişkili potansiyel kanama riski nedeniyle tanıda ERKP'den sonra yer almaktadır.

2.6.3. Tümör Markerları

Karbohidrat antijen 19-9 (CA 19-9) öncelikli olarak pankreatik-safra yolu kanserlerinin tanısında ve prognozunu belirlemede yaygın olarak kullanılan bir tümör belirteçidir. Pankreas, safra yolu, mide, kolon ve tükürük bezleri gibi sindirim sistemi boyunca bulunan çeşitli hücreler tarafından sentezlenir. Normal seviyesi 0 ila 37 U/mL arasındadır. Bununla birlikte, özellikle tıkanma sarılığı olan benign safra

yolu hastalıklarında önemli ölçüde artabilir, bu da benign ve malign kolestaz arasındaki ayrımı zorlaştırır (26).

Karsinoembriyotik antijen (CEA) benign ve malign biliyer obstrüksiyon ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. CEA düzeyleri genellikle kolanjiyoselüler karsinom tanısı olan hastalarda yüksek görülmektedir (27).

2.6.4. Doku Örneklemesi

Malign biliyer obstrüksiyonun tanısını koymak için doku örneklemesi şarttır. Büyük intra- ve ekstrahepatik kitleler için BT ve EUS eşliğinde biyopsiler seçenektir. Safra yollarına invazyon yapan lezyonlar için ERKP ve PTK sırasında fırça sitoloji, forseps ve kor biyopsilerin duyarlılığı yüksektir.

2.7. Malign Biliyer Darlıklara Yaklaşım

MBD'ların primer tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Lenfoma gibi bazı endikasyonlarda, biliyer tıkanıklığın, lenfomatöz infiltrasyonun veya lenf düğümü büyümesinin azaltılmasını hedefleyen medikal yöntemlerle tedavi edilebilir (28).

MBD'larda safra yolları drenajı iki ana başlıkta incelenir: preoperatif biliyer drenaj ve ameliyat edilemeyecek hastalarda palyatif drenaj. Her iki durumda da cerrahi dışı yöntemler [perkütan transhepatik biliyer drenaj (PTBD) veya endoskopik biliyer drenaj (EBD)] daha az invaziv doğaları nedeniyle tercih edilir.

2.7.1. Preoperatif Biliyer Drenaj

Teorik olarak tıkanma sarılığın olan hastalarda RES fonksiyonları azalır, kupffer hücre fonksiyonları bozulur, endotoksin klerensi bozulur, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-8 (IL-8) düzeyleri artar, koagülasyon bozulur, böbrek fonksiyonları bozulur ve miyokardial kontraktilite azalır. Bu hastalara biliyer dekompresyon yapıldığında ise endotoksemi azalır, sitokin seviyesi azalır, immün cevap iyileşir, bakteriyel translokasyon azalır, varsa kolanjit geriler ve karaciğer yetmezliği düzelir.

Preoperatif biliyer drenaj endikasyonları, yöntemleri ve hedeflenen bilirubin seviyeleri tartışmalı olmakla beraber, genel olarak HMBD'larda kan bilirubin seviyesi 2-3 mg/dl, DMBD'larda 15 mg/dl'ye ulaşmak hedef olarak kabul edilmektedir.

Preoperatif biliyer drenaj, PTBD veya EBD şeklinde yapılabilir. PTBD'da eksternal veya internal eksternal yerleştirilen biliyer drenaj kateterleri ile drenaj sağlanır. EBD'da 7-10 French (F) ise plastik stentler, nazobiliyer drenler (5, 7 F) veya metal stentler (genellikle 10 mm) kullanılabilir. Ne kadar geniş çaplı ve özellikle hiler darlıklarda ne kadar çok segmente konulursa o kadar etkili olmaktadır. Özellikle ileri seviyedeki (segmentlere doğru ilerlemiş) hiler darlıklarda PTBD, distal darlıklarda ise endoskopik yöntemlerin daha etkili olduğu bilinmektedir.

Rezeksiyon adayları için operatif rezeksiyondan önce plastik stentler ve kateterler kullanılarak yapılan preoperatif EBD veya PTBD, safra ağacının manipülasyonun rezeksiyon sonrası yara enfeksiyonu ve kolanjit riski taşıdığı için teorik bir tartışma konusudur. Bazı durumlarda, ateş, lökositoz ve hipotansiyon gibi enfeksiyöz belirteçlerin olduğu durumlarda preoperatif drenaj kesin endikasyondur. Diğer durumlarda ise, klinik prezantasyon ve cerrahi rezeksiyona geçen zaman aralığı, preoperatif drenaj kararı lehine olabilir.

Preoperatif drenajı desteklemek amacıyla Abdullah ve arkadaşları ampulla karsinomu için cerrahi rezeksiyon ve rekonstrüksiyon geçiren 82 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdi (29). Yara enfeksiyonu insidansı preoperatif drenaj grubunda, preoperatif drenaj yapılmayan gruba göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdi. Sepsis, intraabdominal enfeksiyon, safra kaçağı ve hasta sağkalımı gibi parametreler arasında 2 grup arasında anlamlı fark bulmamışlardı.

Hilus kolanjiyokarsinomunun rezeksiyonu planlandığında, özellikle portal ven embolizasyonu yapıldığında, preoperatif drenajın önerildiği düşünülmektedir, çünkü kalan karaciğer dokusunun hipertrofiye uğraması haftalar sürebilir, safra yollarında kronik tıkanma, etkilenen KC'in atrofisine yol açabilir. Bu tür durumlarda, PTBD EBD'ye göre avantajlara sahiptir. Bir karşılaştırılmalı gözlemsel çalışmada, Kloek ve arkadaşları hiler kolanjiyokarsinomunun rezeksiyonundan önce EBD ve PTBD yapılan iki grup sonuçlarını incelemişlerdi. Çalışmalarının sonucunda PTBD'ın EBD'a göre teknik olarak daha yüksek başarı oranlarına ve düşük enfeksiyon komplikasyonlarının olduğunu tespit etmişlerdi (30). Lygidakis ve arkadaşları preoperatif biliyer drenaj yapılan 115 pankreas başı kanseri tanılı hastaları değerlendirmişlerdi. Çalışmaya dahil edilen 30 hasta endoskopik yaklaşımın başarısız

olması nedeniyle EBD'dan PTBD'ye dönüştürüldüğü görülmüştür. Preoperatif safra kanalı drenajının diğer faydalarının pankreas başı rezeksiyonu geçiren hastalarda perioperatif bakteriyemi ve kanama sıklığının azalmasının olduğunu tespit etmişlerdi (31). Ayrıca preoperatif biliyer drenaj yapılan hastalarda postoperatif hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu ve postoperatif morbiditenin daha az olduğu görülmüştür (32). Sewnath ve arkadaşlarının yayınladığı 311 hastayı içeren bir gözlemsel kohort çalışmasının sonuçlarına göre malign safra yolu darlıkları için preoperatif safra kanalı drenajının cerrahi morbidite ve mortalite açısından belirgin bir fayda sağlamadığı yayınlamışlardı (33, 34). Bazı çalışmalarda ise genel olarak postoperatif komplikasyon sıklığında artışla (35), ayrıca proksimal kolanjiyokarsinomu olan hastalarda postoperatif enfeksiyöz komplikasyon sıklığında artışla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (36, 37). Preoperatif drenajın en iyi uygulaması, vaka bazında klinik duruma göre değerlendirilmelidir.

2.7.2. Palyatif Biliyer Drenaj

Küratif cerrahi yapılamayan hastalarda (inoperabl veya irrezekektabl durumlarda) biliyer drenaj palyatif amaçlarla yapılır.

Palyasyon amacıyla yapılan biliyer drenajda da seçilecek yöntem büyük oranda tümörün lokasyonuna bağlıdır. Aynı preoperatif biliyer drenajda olduğu gibi distal lezyonlarda endoskopik, proksimal lezyonlarda perkütan yöntemler tercih edilir. Bazı anatomisi uygun (özellikle Bismuth I, II ve III) hiler hastalarda endoskopik olarak drenaj yapılabilir. Bismuth IV lezyonlarda ise PTK'nın daha etkili bir tedavi yöntemi olması sebebiyle, ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

Palyatif drenajda preoperatif biliyer drenajdan farklı olarak daha uzun süreli açıklık sağladıkları için metal stentler plastik olanlara göre daha sık tercih edilir (7 veya 10 F'e karşılık, 10 mm).

EBD'ın PTBD'a göre perkütan transhepatik erişimin ve uzun süreli dış safra drenajı ile ilişkili kateter komplikasyonların olmaması, özellikle koagülopati ve asiti olan hastalarda, öncelikli olarak tercih edilmektedir (38). Çoğu zaman PTBD EBD'ın başarısızlığı durumunda veya yapılması mümkün olmadığında ikinci sırada yapılmaktadır.

2.8. Endoskopik Biliyer Drenaj

Son 30 sene boyunca MBD'larda EBD perkütan tekniklere göre daha ön sırada tercih edilmektedir. Son zamanlarda EUS-aracılı papilları net değerlendiren yöntemlerin kullanılması ile başarı oranları daha da artmaktadır. Bu sebeple gelecekte bu hastaların PTBD için yönlendirmelerin azalması beklenmektedir. MBO'larda ERKP'de klasik transpapiler drenaj başarısız olduğu durumda, EUS eşliğinde transgastrik, transduodenal ve transhepatik ponksiyon PTBD'dan önce tercih edilmelidir. EUS kılavuzlu safra sisteminin net olarak delinmesi 2007 ile 2009 arasında yapılan çalışmalarda-değerlendirmiştir (39, 40, 41). Bu yaklaşımın daha çok pankreas başı kanserlerinde uygulanabilir ve plastik veya metal stentlerin yerleştirilmesini içerir. Bu sınırlı çalışmaların teknik ve klinik başarı oranları %91 ile %100 arasında değişir. (39, 41)

ERKP'nin en sık ve ciddi komplikasyonu pankreas kanalın hasarına sekonder gelişen pankreatittir. Pankreatit ERKP yapılan vakaların %5'inde görülmektedir. MBD'ı olan hastalarda bu risk %15 kadar artmaktadır (42). Daha az görülen komplikasyonlar arasında endoskopi ile indüklenen gastrointestinal perforasyon, biliyer sepsis, EUS kılavuzlu keskin delme tekniklerinden ve sfinkterotomiden kaynaklanan kanamadır.

2.9. Perkütan Biliyer Drenaj

PTBD özellikle başarısız EBD sonrası kullanılan yöntemdir. Yine de PTBD herhangi bir biliyer darlık için potansiyel seçenektir ama özellikle hiler Bismuth IV kolanjiyokarsinom, metal stent yerleştirilmesine uygun olmayan kalıcı iç/dış kateterizasyon endikasyonu olan hastalar ve tekrarlayan metal stent yerleştirmesine dirençli rekürren MBD'larda son tedavi seçeneğidir.

PTBD için kontrendikasyonlar görecelidir: Asit ve koagülopatiyi içermektedir. Girişimsel Radyoloji Derneği (SIR) uygulama kılavuzlarına göre, PTBD yüksek riskli bir prosedür olarak sınıflandırılmıştır. İşleme alınacak hastaların protrombin zamanı (INR) değerinin 1.5'in altında olması, aktive tromboplastin zamanının (aPTT) 1.5 kat üstünde olduğu durumlarda heparin kesilmesi veya ara verilmesi, klopidogrel ve aspirinin işlemden 5 gün önce kesilmesi, fraksiyone heparinin 24 saat önce kesilmesi önerilmektedir (43). Buna rağmen, bazen PTBD bu değerlerin istenilen aralıkta

olmamasına rağmen yapılabilir. Prosedür öncesi antibiyotikler enfektif komplikasyonların önlenmesi amacıyla verilebilir, bazı vakalarda ise işlem sonrası da devam edilebilir (44, 45). İlk başvuru anında kolanjit semptomları olan hastalara acil PTBD, ardından metal stent yerleştirilmesi yapılmaktadır. MBD'larda PTBD ile EBD başarı oranlarının birçok çalışmada yayınlanmıştır. Speer ve arkadaşları (1987) malign hastalığa sekonder gelişen, sarılıkla başvuran toplam 75 hastanın dahil olduğu randomize kontrollü çalışmada endoskopik ve perkütan biliyer drenajın başarı oranlarını karşılaştırmışlardı. Endoskopik drenajda başarı oranlarının daha yüksek olduğu göstermişlerdi. Ayrıca yayınladığı çalışmalarında iki grup arasında 30 günlük mortalite ve komplikasyon oranlarının PTBD'da daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdi (46).

PTK ve PTBD bağlı majör komplikasyonlar vakaların %4 ila %7'sinde görülmektedir (47, 48, 49, 50, 51): Sepsis, kolanjit, kolesistit, pankreatit ile beraber plevra hasarı, kanama, tümör yayılımı ve ölüm gibi durumları içermektedir. (52, 53) MBO' u olan hastalar, özellikle proksimal darlığı olanlar, diğer endikasyonlara sahip hastalara kıyasla PTBD'den daha yüksek komplikasyon oranlarına sahiptirler. Bu durum ilişkili komorbiditeler ve başvuru anındaki sarılık durumuyla da ilişkilidir. MBD sonrası PTBD ilişkili kolanjit durumunda uygun tedavi ile kateter değişimi ve intravenöz antibiyotik kullanımı ile morbidite ve mortalite oranları azalmaktadır (54). Sepsis PTBD'nin önceden var olan kolanjitli hastalarda ve ERKP sonrasında daha sık görülmektedir. Önceden var olan bakteriyel yayılım PTBD sırasında kontrast madde verilmesiyle risk artmaktadır. PTBD sonrasında biliyer obstrüksiyon belirtilerinin paradoksal kötüleşmelerinden hemobili: arteryel, venöz veya tümör vaskülarite alanlarından kaynaklanan biliyer bağlantı bozukluklarını içerir. Hemodinamik değişiklikleri içeren akut kanama genellikle arteryel yaralanmalardan kaynaklanır (göğüs duvarı ve hepatik arterler) (50).

Uzun süreli drenaj gerektiren hastalarda gecikmiş kateter ilişkili komplikasyonlar olarak tıkanma ve kateterin yer değiştirilmesi olabilir (55). Kateterin yer değiştirmesi hepatik damar sisteminde veya parankimde hasar sonucu gastrointestinal sistemden (GİS) kanamaya ve hemobilye neden olabilir. Bu durumlarda tedavi seçenekleri kateterin repozisyonu veya değiştirilmesi, kateter çapının büyütülmesi ve nadiren biliyer-venöz fistül vakalarında kapalı stent

yerleştirilmesi olabilir (56). İç/dış PTBD sağlanamadığında (ince bağırsak erişimi başarısız olduğunda), harici PTBD gerekebilir. Safranın uzun süreli harici drenajının olası komplikasyonları arasında elektrolit bozuklukları ve bozulmuş bağırsak emilimine bağlı olarak malnütrisyon sayılabilir.

2.10. Stent Seçenekleri

MBD'larda stent yerleştirilmesinin amaçları semptomların azaltılması ve hastalık ilerlemesine bağlı komplikasyonların önlenmesidir. Aynı zamanda safra yolu obstrüksiyonu nedeniyle ortaya çıkabilen komplikasyonların, özellikle safra yolu enfeksiyonları ve sarılık gibi durumların önlenmesinde yardımcı olur. Tedavinin amacı hastanın yaşam kalitesini artırmak ve yaşam süresini mümkün olduğunca uzatmaktır. Bu amaçlar doğrultusunda, stent açıklığı mümkün olduğunca hastanın yaşam süresini aşmalıdır, böylece tekrarlayan müdahalelere olan ihtiyaç en aza indirgenir.

Stentler genellikle metal ve plastik malzemelerden yapılmıştır ve endoskopik/perkütan yöntemlerle yerleştirilebilir. Stent seçimi obstrüksiyonun yeri, nedeni, hastanın durumu ve tedavi hedeflerine bağlı olarak belirlenir.

Metal stentler: Genellikle safra yolu obstrüksiyonlarının tedavisinde tercih edilmektedirler. Özellikle uzun süreli ve kalıcı bir tedavi gerektirildiğinde kullanılır. Özelleşmiş örgü veya çelik yay yapısına sahip olabilirler ve geniş çaplı obstrüksiyonları açmak için etkilidirler. Kendiliğinden genişleyebilen stentlerin (SEMS) çapı biliyer sistem içinde 8-10 mm'ye kadar genişleyebilmektedir. Bu açıklık plastik stentlerle sağlanan açıklığın yaklaşık 3 katı olup safra çamuruyla tıkanma olasılığını düşürmektedir.

Plastik stentler: genellikle geçici drenaj için kullanılır. Safra yolu obstrüksiyonlarının nedenine bağlı olarak, plastik stentlerin kısa süreli olarak yerleştirilmesi ve daha sonra kalıcı bir tedavi seçeneğine geçilmesi gerekebilir. Plastik stentler endoskopik ve perkütan girişim yolu ile yerleştirilebilir.

Örneğin, inoperabl pankreas adenokarsinom için median sağkalım süresi 6 ila 11 aydır (57), metastatik hastalığı olan hastalarda ise median sağkalım süresi 2 ila 6 aya düşer (58). Bu düşük sağkalım oranları göz önüne alındığında, stentler bu

hastaların çoğu için ömür boyu açıklık sağlar ve çoğu durumda gelecekte girişimsel işlem ihtiyacını sınırlamak için kendiliğinden genişleyebilen metal stentler (SEMS) plastik stentlere göre daha çok tercih edilir. MBO durumunda yayınlanmış veriler, klinik başarı oranları, uzun vadeli açıklık oranları ve ikincil işlemlerin azalmasına sekonder düşük maliyet oranlarına sahip oldukları için SEMS'in plastik stentlere göre tercih edildiğini desteklemektedir.

SEMS'lerin yüksek teknik ve klinik başarı oranları pankreatik karsinom ve kolanjiyokarsinomlardan kaynaklanan safra yolu tıkanıklıklarının palyatif tedavisinde gösterilmiştir. Freeman ve Oveby hiler biliyer obstrüksiyonu olan 35 hastada tek taraflı SEMS yerleştirilmesini prospektif olarak değerlendirmişlerdi ve klinik başarı ve median geçirgenlik süresinin 5,4 ay olduğunu tespit etmişlerdi (59).

Stent yerleştirilmesinin komplikasyonları arasında kolanjit, kolesistit, pankreatit, migrasyon ve tıkanma bulunur. Kolanjit genellikle iyi tolere edilir ve gerektiğinde antibiyotikler ve tekrarlayan müdahale ile stent açıklığı sağlanabilir. Kolesistit, SEMS yerleştirme vakaların yaklaşık %5'inde ortaya çıkar ve perkütan kolesistostomi açılması ile tedavi edilir. Migrasyon ve tıkanmalarda tekrarlayan endoskopik ve perkütan girişim ihtiyacı olabilir.

2.11. Biliyer Drenaj Kateterleri

İnternal-eksternal biliyer drenaj için kullanılan kateterlerin deliklerinin bir kısmı intrahepatik safra yolunda, uç kısmındaki delikler ise duodenumda sonlanacak şekilde tasarlanmıştır. Bu kateterler 8-8,5-10-10,2-12-14 French çaplarda (1 F= 1/3 mm), 35-40 cm uzunluğunda olmaktadır. Hidrofilik özellikli olan bu kateterlerin uygulanması sırasında sertleştirici metal kanülle birlikte sertleştirici plastik kanül bulunmaktadır. Sertleştirici plastik kanül, kateterin internal safra yollarından duodenuma kadar safra yollarına hasar vermeden yerleştirilmesini sağlar.

2.12. Biliyer Darlıkları Olan Hastalarda Karaciğer Yetmezliğini Etkileyen Faktörler

2.12.1. Laboratuvar testler

Tam kan sayımı, biyokimyasal testlerden elde edilen bulguları tamamlayan bilgiler sağlar. Lökosit artışı safra yolu tıkanıklığı veya kolestaz ile ilişkili diğer

inflamatuvar bozuklukların varlığına işaret edebilir. Anemi varlığı, özellikle izole hiperbilirubinemi (biyokimyasal diğer karaciğer testlerinde anormallikler olmadan) tespit edildiğinde hemolitik bir bozukluğun sarılıktan sorumlu olabileceği olasılığını artırır. Trombositopeni sirozda karakteristik bir bulgu olup, trombopoetinin trombosit üretimini düzenleyen maddenin sentezinin azalmasından ve portal hipertansiyon ile ilişkili dalağın artmış sekestrasyonundan kaynaklanır.

Alaninaminotransferaz (ALT) ve Aspartataminotransferaz (AST) hepatosellüler hasarın en iyi göstergeleridir. Genellikle intahepatik patolojilerde yükseklik görülmektedir.

Karaciğerde safra akışını değerlendirmesinde yardımcı olan testler arasında: Alkalen fosfataz (ALP) ve gamma glutamil transpeptidaz (GGT), lösin aminopeptidaz ve 5'-nükleotidaz enzimleri, bilirubin ve safra asitleri bulunur. Klinikte bunlar içinde en sık kullanılan ALP, GGT ve bilirubinlerdir.

Kanda dolaşan proteinlerin önemli kısmı karaciğerde yapılır. Bundan dolayı karaciğerin sentez fonksiyonunu değerlendirmesinde albümin, prealbumin, pıhtılaşma faktörleri, lipoproteinler, taşıyıcı proteinler ve kompleman komponentlerinin bir kısmı kullanılır. Albumin karaciğer sentez yeteneğinin iyi bir göstergesidir.

Diğer en sık kullanılan test protrombin zamanıdır (INR). INR pıhtılaşma faktörleri I, II, V, VII ve X'un aktivitelerini yansıtır. Bu proteinlerin hepatik sentez bozukluğunda protrombin zamanı uzar, ancak bu bulgu hepatoselüler hasar ile ilişkili değildir. INR uzaması intrahepatik kolestaz veya uzun süreli safra yolu tıkanıklığı ile birlikte vitamin K'nın emiliminin bozulması sonucu görülebilir.

2.12.2. Sarılık süresi

Biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda karaciğer yetmezliğini belirleyen faktörlerden biri de sarılık süresidir. Hiperbilirubinemi ne kadar uzun sürmüşse karaciğer parankim hasarı daha şiddetli olacaktır.

2.12.3. Darlık Seviyesi ve Safra Kesesi Varlığı/Yokluğu

DMBD'ı olan hastalarda tümör seviyesinden hepatosite kadar olan safra kanalları dilate olur ve SK genişler (hidrops SK). Bu aynı zamanda bir kompensatuvar

mekanizma olarak görev görür ve safra basıncının hepatositlere yansması daha geç ve daha az olur. Aksine HMBD'lı hastalarda safra yollarının basıncı hızla yükselir. Çünkü basıncı kopmanse edecek safra yolu çok kısa olduğu gibi SK de yoktur (darlığın altında kaldığı için devre dışıdır).

2.12.4. Safra Bilirubin Düzeyi

Safra kanalı tıkanıklığı olan hastaların safra yollarında renksiz ve şeffaf sıvının bulunduğu cerrahlar tarafından 20.yüzyılın başından itibaren (60, 61) ve daha yakın zamanda endoskopistler tarafından bildirilmiştir (62, 63). 'Beyaz safra' terimi bu olguları tanımlamak için kullanılmıştır. Yanıltıcı bir terim olsa da, bu terim genellikle beyaz renkli enfekte safra ile karıştırılmaması için, bilirubin içermeyen şeffaf bir sıvıyı tanımlamak için kullanılır (64, 65). Beyaz safra hem benign, hem de malign kökenli safra yolu tıkanıklığı olan hastalarda görülebilir. Biyokimyasal analiz beyaz safranın neredeyse bilirubin ve safra asitleri içermediğini göstermiştir (66, 67, 68). Beyaz safra oluşumunun patojenik mekanizmaları hala net değildir. Sadece safra kesesi dışlandığında beyaz safranın gözlemlendiği başlangıç hipotezi (60) sonraki klinik araştırmalarla doğrulanmamıştır (62, 68). Beyaz safranın hepatosellüler fonksiyon bozukluğunu yansıttığı ve daha kötü prognozla ilişkili olup olmadığı konusunda tartışmalar bulunmasına rağmen, son yapılan çalışmalarda beyaz safra malign biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda daha kötü bir sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (3).

Malign biliyer darlıklı hastalarda ek olarak primer hastalığın evresi, ek komorbid durumlar, hastaların performansı önemli göstergelerdir.

Bu nedenlere dayanarak, bu çalışmanın temel amacı distal malign darlıkları olan ve preoperatif biliyer drenaj veya palyatif biliyer drenaj amacıyla endoskopik/perkütan girişim uygulanan hastalarda drenajın başarısına etki eden faktörlerin araştırılmasıdır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya Temmuz 2022 – Haziran 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Gastroenteroloji ve Non-Vasküler Girişimsel Radyoloji Bölümlerine ERKP ve PTK işlemi yapılması için başvuran 18 yaş üstü distal malign biliyer darlıklı hastalar dahil edildi. Toplam 34 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Kanıtlanmış distal malign hastalığa sahip olan hastalar
- Öncesinde biliyer girişim hikayesi olmayan hastalar
- 18 yaş üstü hastalar

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Malignite tanısı olmayan, diğer etyolojilere bağlı distal darlıklı hastalar
- Önceden kolanjit öyküsü olan hastalar
- Safra taşına sekonder gelişen obstrüksiyon bulguları olan hastalar
- Önceden endoskopik biliyer girişim/stent/PTK öyküsü olan hastalar
- Proksimal (hiler) darlığı olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebeler

3.2. Çalışma Protokolü

Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji ve Non-Vasküler Girişimsel Radyoloji bölümlerine sarılık ile safra yolu darlıklarına yönelik drenaj işlemi yapılması için başvuran hastalar kayıt edildi. PTK/ERKP işlemi sırasında hastaların darlığının yeri belirlenerek, distal malign darlığı olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın verileri incelendi. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, primer malignite tanısı ve evresi kayıt edildi. Hastaların işlem yapılmadan önce

bakılan karaciğer fonksiyon testleri, trombosit sayısı, INR değerleri kayıt edildi. Tüm hastaların işlem öncesi koledokun çapı, safra kesesinin varlığı/yokluğu, safra kesesi olan hastalarda kese hacmi retrospektif taranarak kayıt edildi. Safra kesesi olan hastaların tahmini safra kesesi hacmi hesaplanması için işleme en yakın tarihli batın BT ve MRG görüntülemeleri değerlendirildi.

Tahmini safra kesesi hacmi aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

Tahmini safra kesesi hacmi=safra kesesi boyu X safra kesesi eni X safra kesesi uzunluğu X 0.52

Safra kesesi uzunluğu koronal kesitlerde, boy ve en uzunluğu ise aksiyel kesitlerde ölçüldü. Koledok çapı aksiyel görüntülerde en geniş yerinde ölçüldü.

Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası total bilirubin, direkt bilirubin ve karaciğer fonksiyon testlerinin düzeyleri kayıt edildi. İşleme bağlı gelişen komplikasyonlar açısından hastaların klinik seyri takip edildi. İşlem sonrası hastaların ölçülen bilirubin düzeyleri kayıt edildi. İşlem sonrası 1.gün, 1.hafta, 2.hafta, 3.hafta ve 4.haftada bakılan total bilirubin ve direkt bilirubin takip edildi. Haftalık total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri belirtilen hafta içerisinde ölçüldü (örneğin; 1.hafta ölçümü işlem sonrası 5.-9. günler arasında; 2.hafta ölçümü işlem sonrası 12.-16. günler arasında; 3.hafta ölçümleri 19-23.günlerde, 4.hafta ölçümleri 26-30.günlerde ölçülmüştür). İşlem öncesi bakılan total ve direkt bilirubin düzeyleri; işlemden 48 saat önceki zaman diliminde en yüksek ölçülen değerler olarak kaydedildi.

İşlem sonrasında günlük ve haftalık olarak takip edilen total ve direkt bilirubin düşme oranları hesaplandı.

Hastaların işlem sonrası takiplerinde boşlukların olması nedeniyle bütün hastaların takipte total ve direkt bilirubin ölçümleri yapılamamıştır, takiplerine katılan hastaların ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

3.3. ERKP Metodolojisi

ERKP deneyimli bir endoskopist tarafından standart bir Pentaks terapötik videoduodenoskop (4.2 mm çapında aksesuar kanallı) kullanılarak gerçekleştirildi. Sedasyon için midazolam ve meperidin uygulandı. %10'luk lidokain spreyi ile lokal faringeal anestezi uygulandı. Tüm hastalar sol lateral tarafa yatırılarak pozisyon

verildi. Duodenal peristaltizmi önlemek amacıyla intravenöz olarak hiyosin N-butil bromür uygulandı. Görüntüleme için sulandırılmış iyonize olmayan kontrast madde kullanıldı.

ERKP yapılan hastalarda işlem eğer palyasyon amacıyla yapıldıysa SEMS (safra kesesi duran hastalarda kapsız, kolesistektomili hastalarda parsiyel kaplı) takıldı. Preoperatif biliyer drenaj amacıyla yapıldıysa, cerrahın tercihine göre plastik stent (2 adet 10 F) veya üst ucu hilusun en az 2 cm daha uzağında kalacak şekilde SEMS takıldı (Resim 3.1.). Birden fazla plastik stent takılan hastalarda, darlık 8 mm balonla dilate edildikten sonra ikinci stent takılırken birinci stentin içeriye migrasyonu engellemek amacıyla ilk stent double pigtail şeklinde tercih edildi (Resim 3.2.).

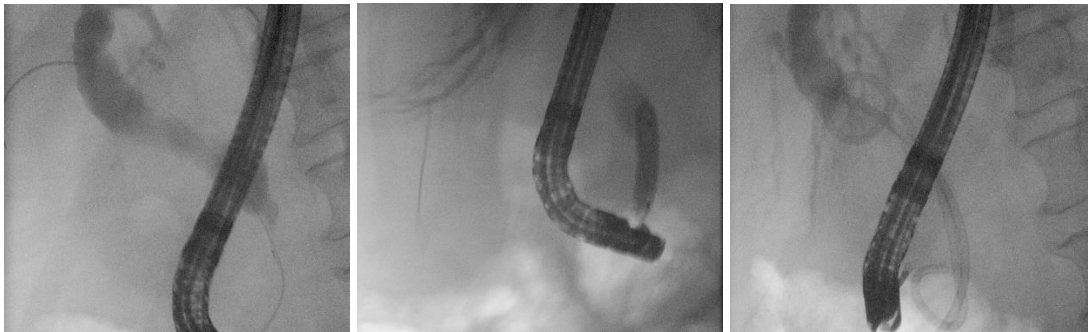


1a

1b

1c

Resim 3.1. 50 yaşında kolon adeno kanser metastazına bağlı distal malign biliyer darlık (1a, 1b) ve metal stent uygulaması (1c).



2a

2b

2c

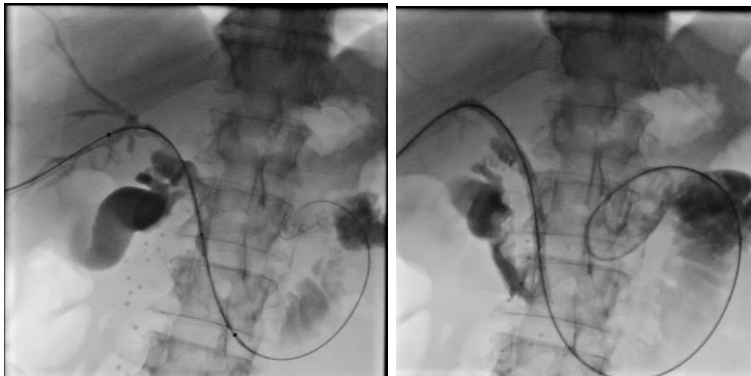
Resim 3.2. 77 yaşında pankreas kanserine bağlı distal malign biliyer darlık (2a), dilatasyon (2b) ve 2 adet plastik stent uygulaması (2c).

3.4. PTK Metodolojisi

Hastaların genel klinik durumu, işlem endikasyonu, radyolojik görüntüler, koagülasyon parametreleri (INR<1.5, trombosit sayısı>50 bin/mm³) gözden geçirilerek uygun hastalar işleme alındı. İşlem IV sedasyon altında yapılacağı için hastalar işlem öncesi 6-8 saat aç bırakıldı. İşlem sırasında antibiyotik profilaksisi uygulandı (1 gram seftriakson intravenöz).

Hastalar standart C-kollu floroskopi ve US cihazının hazır olduğu işlem odasında, supin pozisyonda, steril koşullar altında hazırlandı. Sedoanaljezi altında işlem yapılırken de cilt ve karaciğer kapsülüne lokal anestetik uygulandı.

Mümkün olan en periferik safra yoluna, ultrasonografi kılavuzluğunda 21G iğne kullanılarak girildi. Daha sonra floroskopi kılavuzluğunda dilüe kontrast madde yavaşça enjekte edilerek safra yolları görüntülenebilir hale getirildi. Safra yolu opasifikasyonu sağlandıktan sonra 0.018 inç nitinol kılavuz tel safra yoluna ilerletilerek, tel üzerinden triaksiyel set yerleştirilirdi. Koaksiyel sistem yerleştirilmesi sonrası perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) görüntüleri elde olundu. PTK görüntüleri elde edildikten sonra triaksiyel set içerisinde hidrofilik 0.035 inç kılavuz tel gönderilerek biliyer drenaj kateteri yerleştirildi (Resim 3.3.).



3a

3b

Resim 3.3. 67 yaşında yeni tanı pankreas adenokanseri tanısı alan hastada distal darlık (3a), perkütan girişim ile metal stent uygulaması (3b).

3.5. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05/07/2022 tarihinde onay alınmıştır (Proje No: GO 22/663).

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) for Windows 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak değerlendirildi. Normallik analizi Shapiro-Wilk testi kullanılarak yapıldı. İki bağımsız grup arasında normal dağılım gösteren değerler için “Student T-testi”, göstermeyen değerler için “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. Tek değişkenlerin korelasyon analizinde normal dağılım gösteren değerler için “Pearson testi”, göstermeyen değerler için “Kendal-Tau testi” kullanılarak karşılaştırıldı. p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Hem direkt hem de total bilirubin değerleri, tedavi öncesi değerin orantısı olarak ifade edildi. İşlem sonra azalma eğrisinin değerlendirmesi amacıyla her bireyin 28 güne kadar elde edilen hem direkt hem total bilirubin değerleri “En Küçük Kareler Yöntemi” kullanarak linear regresyon yapılarak çizginin eğimi hesaplandı:

$$Y = mx + b \text{ (Y: d_bil_x, t_bil_x, x:gün)}$$

4. BULGULAR

Sarılık ile başvuran distal darlığı saptanan toplam 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 11'i (%32,3) kadındı. Başvuru anında 19 (%55,9) hastada pankreas başı kanseri, 4 (%11,8) hastada metastatik mide kanseri, 3 (%8,8) hastada metastatik akciğer kanseri, 2 (%5,8) hastada metastaik kolon adenokanseri, 2 (%5,9) hastada Non-Hodgkin Lenfoma, 2 (%5,9) hastada birden fazla primer malignite, 1 (%2,9) hastada Oddi tümörü, 1 (%2,9) hastada serviks kanseri tanıları mevcuttu. Malign darlık tanısı, 13 (%38,2) hastada sadece görüntüleme, 7 (%20,6) hastada görüntüleme ve tümör markeri yüksekliği ile 14 (%41,2) hastada görüntüleme ve tümör marker yüksekliğine ek olarak histopatolojik yöntemler ile konuldu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Özellik	Bulgu, n (%)
Yaş (ortalama±SS)	
Kadın	60,0±13,1
Erkek	64,1±13,2
Cinsiyet	
Kadın	11 (%32,3)
Erkek	23 (%67,7)
Etyoloji	
Pankreas başı kanseri	19 (%55,9)
Oddi tümörü	1 (%2,9)
Metastaz	
<i>Mide kanseri</i>	4 (%11,8)
<i>Akciğer kanseri</i>	3 (%8,8)
<i>Kolon kanseri</i>	2 (%5,9)
<i>Lenfoma</i>	2 (%5,9)
<i>Birden fazla primer malignite</i>	2 (%5,9)
<i>Serviks kanseri</i>	1 (%2,9)
Tanı yöntemi	
Sadece görüntüleme	13 (%38,2)
Görüntüleme + tümör marker yüksekliği	7 (%20,6)
Histopatolojik tanı+ görüntüleme + tümör marker yüksekliği	14 (%41,2)

SS: standart sapma

Biliyer drenaj öncesi bakılan ortanca ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri Tablo 4.2.'de gösterilmiş olup, referans değerlerinin üzerinde saptanmıştır. Hastaların ortanca albümin, trombosit sayısı ve INR düzeylerinin normal referans aralığında olduğu görülmüştür. Hastaların ortanca koledok çapları 1,43 (0,60-3,90) cm saptanmıştır. Safra kesesi bulunan 23 hastanın ölçülen safra kesesi volümlerinin ortancası 90,00 (30,53-189,79) mL bulunmuştur.

Hastaların 28 (%82,4)'ine palyatif drenaj, 6 (%17,6)'sına ise preoperatif drenaj işlemi uygulanmıştır.

Biliyer drenaj öncesi hastaların laboratuvar değerleri ve görüntüleme özellikleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Biliyer drenaj öncesi hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Parametreler, ortanca (min-maks)	Hastaların ortanca değerleri	Referans değer
Laboratuvar		
ALT (U/L)	163,00 (32-575)	<35
AST (U/L)	122,50 (28-698)	<35
ALP (U/L)	578,00 (150-1860)	30-120
GGT (U/L)	517,50 (181-3003)	<38
Total Bilirubin (mg/dL)	11,18 (3,48-27,03)	0,3-1,2
Direkt Bilirubin (mg/dL)	6,43 (1,71-18,63)	0-0,2
Albumin (gr/dL)	3,52 (2,01-4,19)	3,5-5,2
INR	1,10 (0,85-1,67)	0,8-1,2
Trombosit sayısı (/ μ L)	445 (50-495)	173-390
Görüntüleme		
Koledok çapı (cm)	1,43 (0,60-3,90)	
Safra kesesi hacmi (mL), n=23	90,00 (30,53-189,79)	
Drenaj amacı, n (%)		
Palyasyon	28 (%82,4)	
Preoperatif drenaj	6 (%17,6)	

ALT:Alaninaminotransferaz; AST:Aspartataminotransferaz; ALP:Alkaleen fosfataz; GGT:Gamaglutamil transferaz

Çalışmamızda 12 (%35,3) hastaya ERKP, 22 (%64,7) hastaya PTK yapılmıştır. ERKP yapılan 9 (%75) hastaya metal stentle, 3 (%25) hastaya 2 adet plastik stentle drenaj sağlanmıştır. ERKP yapılan hastaların hepsine biliyer endoskopik sfinkterotomi yapılmıştır. Plastik stent takılan 2 hastaya, metal stent takılan 1 hastaya biliyer dilatasyon yapılmıştır. PTK yapılan 12 (%54,5) hastaya 8 F kateterle, 10 (%45,5) hastaya 10 F kateterle drenaj sağlanmıştır. İşlem sonrası komplikasyonlar açısından takip edilen hastaların 6'sında kolanjit (5 PTK, 1 ERKP yapılan hasta) gelişmiştir.

Kolanjit gelişen hastaların, takipte 1'inde bakteriyemi, 1 hastada ise biliyer kanama gelişmiştir.

PTK ve ERKP yapılan hastaların drenaj amaçları benzer bulunmuştur ($p=0,641$). PTK ve ERKP sonrası benzer oranda komplikasyon görülmüştür ($p=0,537$). Hastaların drenaj işlemleri ve komplikasyonları Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Yapılan drenaj işlemleri ve komplikasyonları

	PTK n=22	ERKP n=12	p
Cinsiyet			
Kadın	6 (%27,2)	5 (%41,6)	0,459
Erkek	16 (%72,7)	7 (%58,3)	
Drenaj amacı			
Preoperatif drenaj	3 (%13,6)	3 (%25)	0,641
Palyasyon	19 (%86,3)	9 (%75)	
Drenaj yöntemi			
Dren			-
8 F	12 (%54,5)	-	
10 F	10 (%45,5)	-	
Metal stent	-	9 (%75)	
Plastik stent (2x10F)	-	3 (%25)	
Komplikasyonlar			
Pankreatit	-	-	0,537
Kanama	1 (%4,5)	-	
Kolanjit	5 (%22,7)	1 (%8,3)	
Kolesistit	-	-	
Perforasyon	-	-	
Diğer	-	-	

F: French

Hastaların işlem öncesi total ve direkt bilirubin düzeyleri ölçülmüştür, işlem sonrası bilirubin düzeyleri haftalık olarak takip edilmiştir. Hastaların işlem öncesi ve sonrası ortalama bilirubin düzeyleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası ortalama bilirubin değerleri

	İşlem öncesi	1.gün	1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta
T.Bil(mg/dL)	11,46 (±5,43)	8,17 (±4,10)	5,31 (±3,90)	3,59 (±2,50)	3,21 (±4,00)	2,43 (±2,82)
D.Bil(mg/dL)	7,07 (±3,85)	4,60 (±2,63)	3,00 (±2,39)	1,80 (±1,40)	1,83 (±3,14)	1,13 (±1,63)

Veriler ortalama±SS olarak sunulmuştur. T. Bil: total bilirubin; D. Bil: direkt bilirubin

PTBD ve EBD yapılan hastalar arasında işlem öncesi ve işlem sonrası 1.gün ile haftalık total/direkt bilirubin değerleri karşılaştırılmıştır. İşlem sonrası ilk gün total ve direkt bilirubin değerlerinde PTBD yapılan hastalarda EBD yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük görülmüştür ($p=0,04$, $p=0,03$ sırasıyla). Birinci günden sonra takip edilen haftalık bilirubin değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.5).

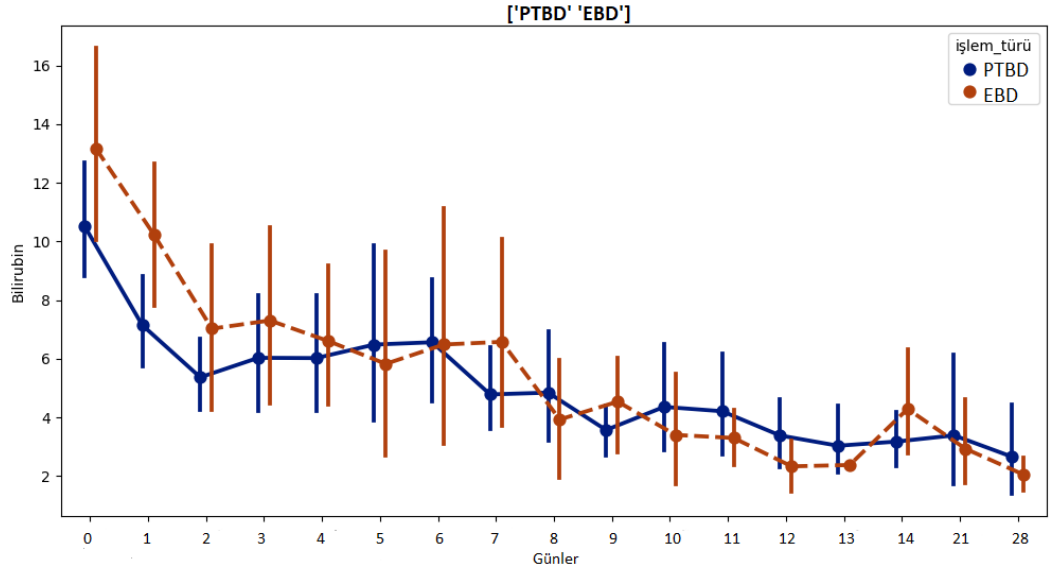
PTBD ve EBD yapılan hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası mutlak total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinin değişimi sırasıyla Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.’de gösterilmiştir.

PTBD ve EBD yapılan hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası total direkt bilirubin düşme oranları sırasıyla Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.’de gösterilmiştir.

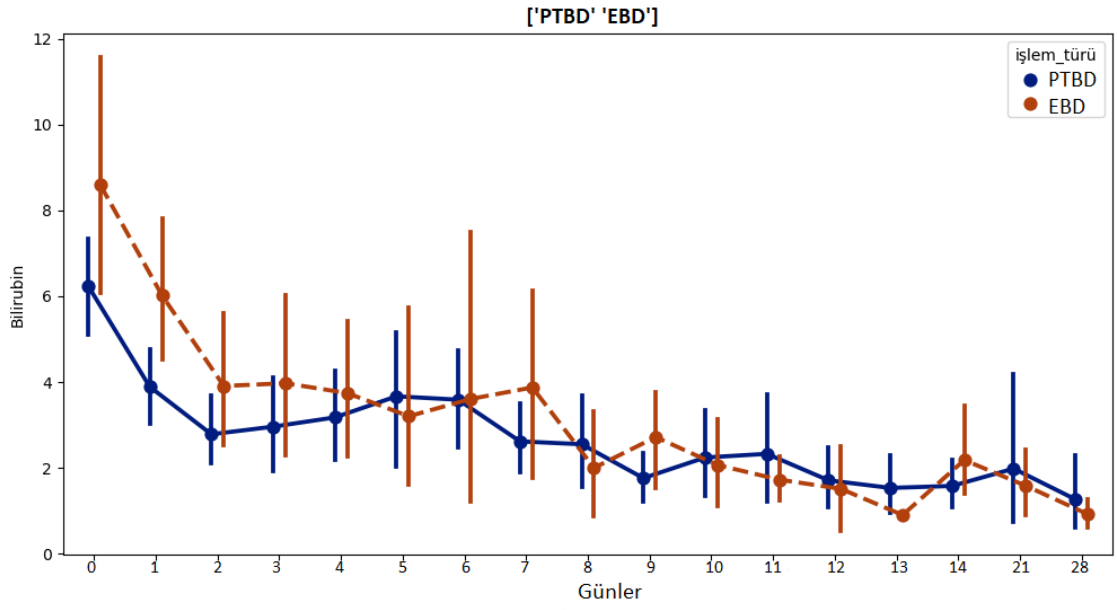
Tablo 4.5. İşlem türünü ile takipteki bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki

	EBD	PTBD	p
İşlem öncesi	n=12	n=22	
T. Bil	13,17 (±6,06)	10,54 (±4,97)	0,18
D. Bil	8,60 (±5,13)	6,25 (±2,75)	0,09
1.gün	n=11	n=22	
T. Bil	10,24 (±4,15)	7,15 (±3,76)	0,04
D. Bil	6,02 (±2,86)	3,89 (±2,26)	0,03
1.hafta	n=8	n=19	
T. Bil	6,58 (±4,93)	4,79 (±3,40)	0,28
D. Bil	3,87 (±3,38)	2,62 (±1,79)	0,22
2.hafta	n=10	n=17	
T. Bil	4,29 (±3,17)	3,18 (±2,01)	0,27
D. Bil	2,18 (±1,74)	1,58 (±1,17)	0,29
3.hafta	n=9	n=15	
T. Bil	2,93 (±2,35)	3,39 (±4,80)	0,79
D. Bil	1,58 (±1,26)	1,98 (±3,90)	0,77
4.hafta	n=10	n=17	
T. Bil	2,05 (±0,95)	2,66 (±3,51)	0,60
D. Bil	0,92(±0,58)	1,26(±2,02)	0,60

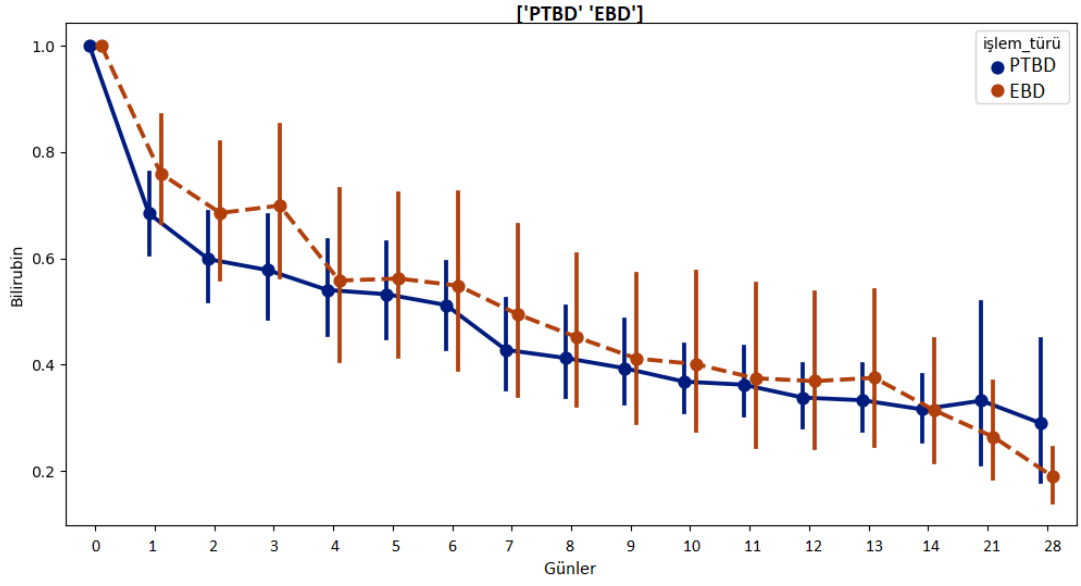
Veriler ortalama \pm SS olarak sunulmuştur. EBD: endoskopik biliyer drenaj; PTBD: perkütan biliyer drenaj; T. Bil: total bilirubin; D. Bil: direkt bilirubin



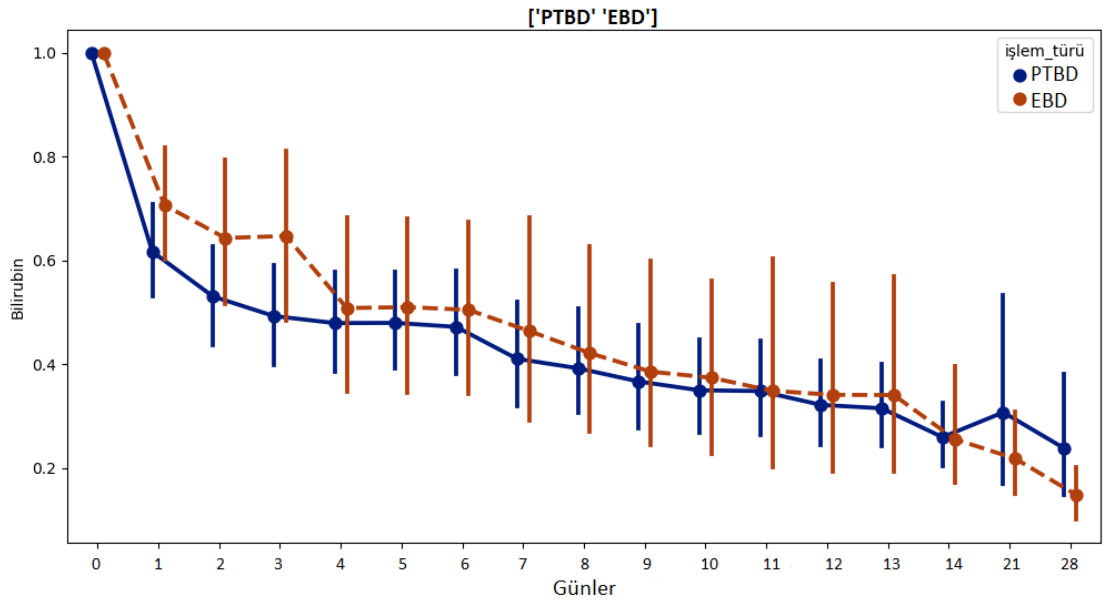
Şekil 4.1. PTBD ve EBD yapılan hastaların takipteki mutlak total bilirubin değerleri



Şekil 4.2. PTBD ve EBD yapılan hastaların takipteki mutlak direkt bilirubin değerleri



Şekil 4.3. PTBD ve EBD yapılan hastaların takipteki total bilirubin düşme oranları



Şekil 4.4. PTBD ve EBD yapılan hastaların takipteki direkt bilirubin düşme oranları

Metal stent ve diğer yöntemler (plastik stent, 8 F ve 10 F kateterler) vasıtasıyla drenaj yapılan hastalar arasında işlem öncesi ve işlem sonrası 1.gün ile haftalık total/direkt bilirubin değerleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında drenaj etkinliği ve takipteki bilirubin düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.6.).

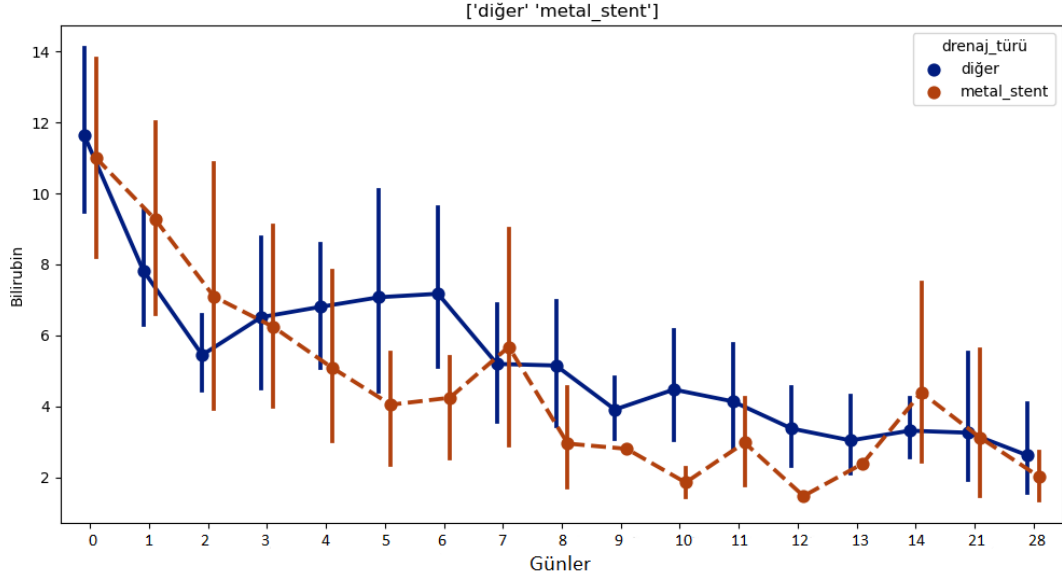
Tablo 4.6. Drenaj yöntemi ile takipteki bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki

	Metal stent	Diğer yöntemler	p
İşlem öncesi	n=9	n=25	
T. Bil	11,00 ($\pm 4,47$)	11,63 ($\pm 5,82$)	0,77
D. Bil	7,07 ($\pm 4,23$)	7,08 ($\pm 3,80$)	0,99
1.gün	n=8	n=25	
T. Bil	9,27 ($\pm 4,27$)	7,83 ($\pm 4,08$)	0,39
D. Bil	5,21 ($\pm 2,54$)	4,40 ($\pm 2,68$)	0,46
1.hafta	n=7	n=20	
T. Bil	5,67 ($\pm 4,55$)	5,19 ($\pm 3,77$)	0,78
D. Bil	3,37 ($\pm 3,32$)	2,87 ($\pm 2,06$)	0,64
2.hafta	n=7	n=20	
T. Bil	4,39 ($\pm 3,82$)	3,31 ($\pm 1,91$)	0,34
D. Bil	2,25 ($\pm 2,11$)	1,64 ($\pm 1,10$)	0,34
3.hafta	n=6	n=18	
T. Bil	3,11 ($\pm 2,95$)	3,25 ($\pm 4,37$)	0,94
D. Bil	1,53 ($\pm 1,54$)	1,93 ($\pm 3,55$)	0,79
4.hafta	n=8	n=19	
T. Bil	2,01 ($\pm 1,03$)	2,62 ($\pm 3,32$)	0,62
D. Bil	0,92 ($\pm 0,64$)	1,23 ($\pm 1,91$)	0,66

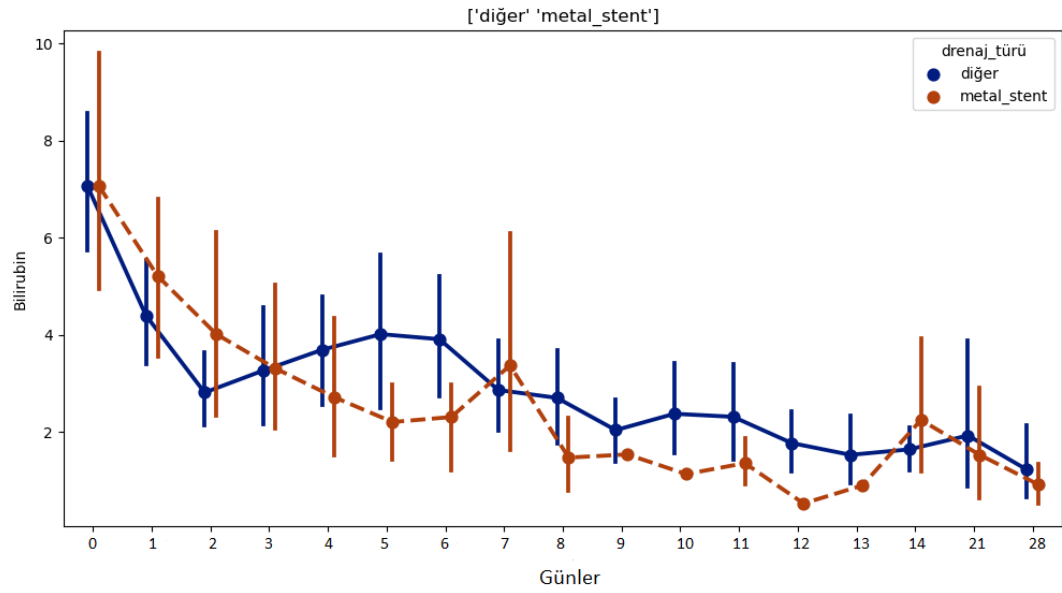
Veriler ortalama \pm SS olarak sunulmuştur. T. Bil: total bilirubin; D. Bil: direkt bilirubin

Metal stent ve diğer yöntemlerle drenaj sağlanan hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası mutlak total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinin değişimi sırasıyla Şekil 4.5 ve Şekil 4.6.' da gösterilmiştir.

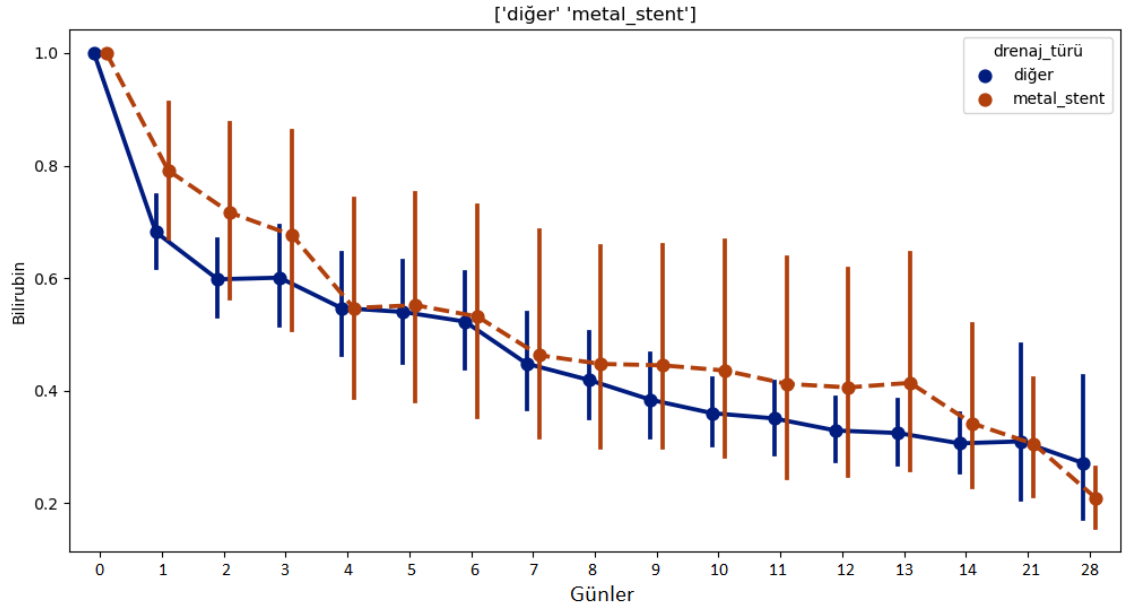
Metal stent ve diğer yöntemlerle drenaj sağlanan hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası total bilirubin ve direkt bilirubin düşme oranları sırasıyla Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.' de gösterilmiştir.



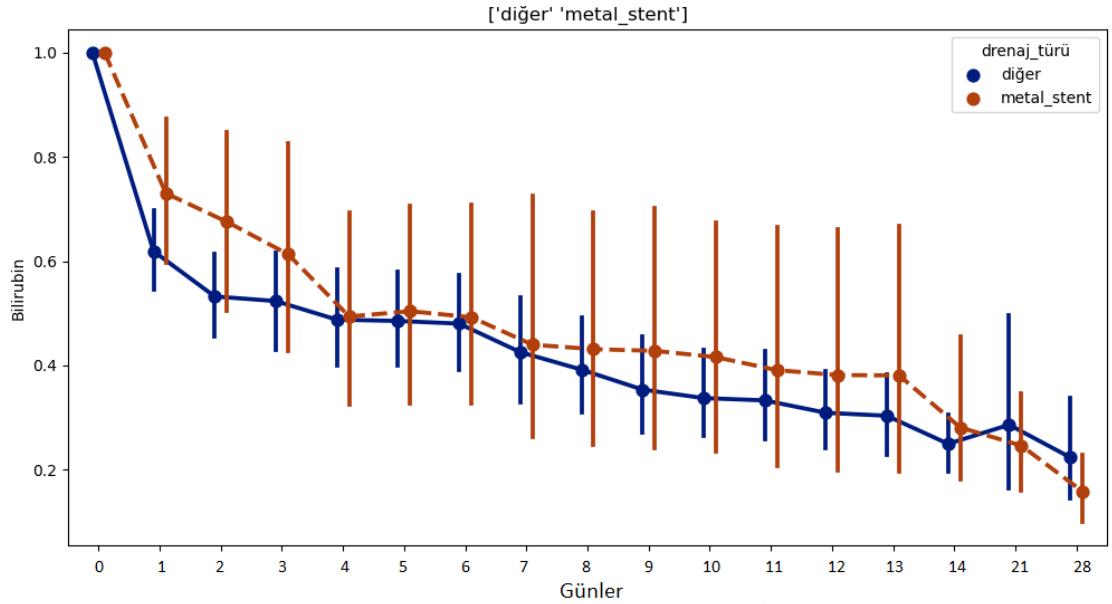
Şekil 4.5. Metal stent ve diğer yöntemler ile drenaj sağlanan hastaların takipteki mutlak total bilirubin değerleri



Şekil 4.6. Metal stent ve diğer yöntemler ile drenaj sağlanan hastaların takipteki mutlak direkt bilirubin değerleri



Şekil 4.7. Metal stent ve diğer yöntemler ile drenaj sağlanan hastaların takipteki total bilirubin düşme oranları



Şekil 4.8. Metal stent ve diğer yöntemler ile drenaj sağlanan hastaların takipteki direkt bilirubin düşme oranları

Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve sonrası haftalık total/direkt bilirubin değerleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 4.7).

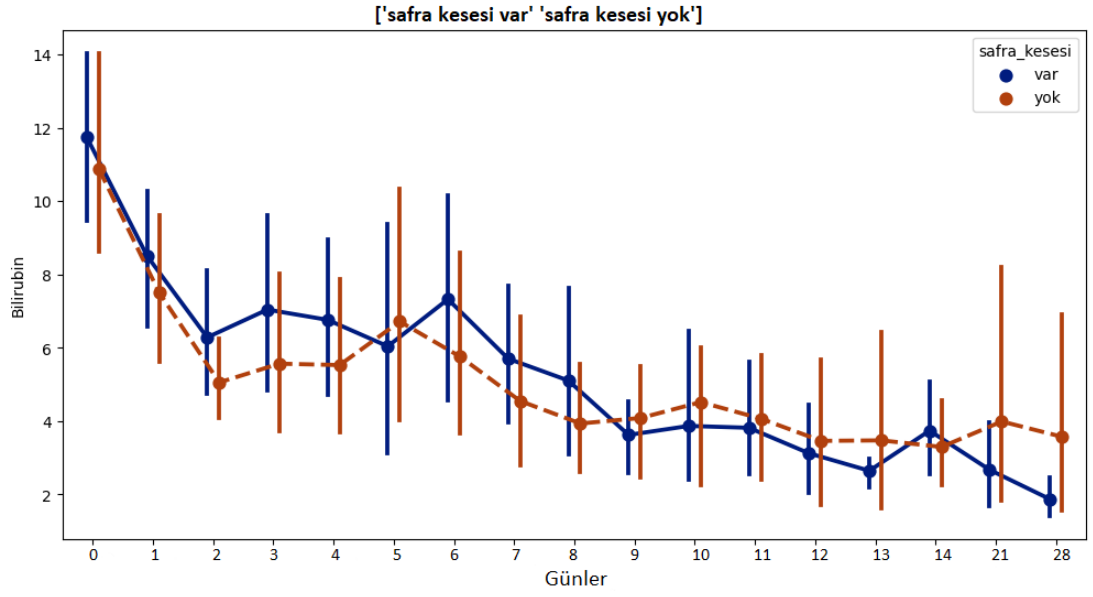
Tablo 4.7. Safra kesesi olan ve olmayan grupları arasında bilirubin değerleri

	Safra kesesi var	Safra kesesi yok	p
İşlem öncesi	n=23	n=11	
T. Bil	11,74 (\pm 5,67)	10,88 (\pm 5,12)	0,67
D. Bil	7,39 (\pm 4,36)	6,42 (\pm 2,56)	0,50
1.gün	n=22	n=11	
T. Bil	8,51 (\pm 4,42)	7,51 (\pm 3,49)	0,52
D. Bil	4,90 (\pm 2,85)	4,01 (\pm 2,14)	0,37
1.hafta	n=18	n=9	
T. Bil	5,70 (\pm 4,17)	4,55 (\pm 3,40)	0,48
D. Bil	3,31 (\pm 2,57)	2,42 (\pm 2,02)	0,38
2.hafta	n=18	n=9	
T. Bil	3,74 (\pm 2,82)	3,29 (\pm 1,82)	0,67
D. Bil	1,97 (\pm 1,55)	1,47 (\pm 1,07)	0,40
3.hafta	n=14	n=10	
T. Bil	2,67 (\pm 2,21)	3,99 (\pm 5,72)	0,44
D. Bil	1,32 (\pm 1,12)	2,54 (\pm 4,74)	0,36
4.hafta	n=18	n=9	
T. Bil	1,87 (\pm 1,10)	3,57 (\pm 4,60)	0,14
D. Bil	0,83 (\pm 0,52)	1,75 (\pm 2,73)	0,17

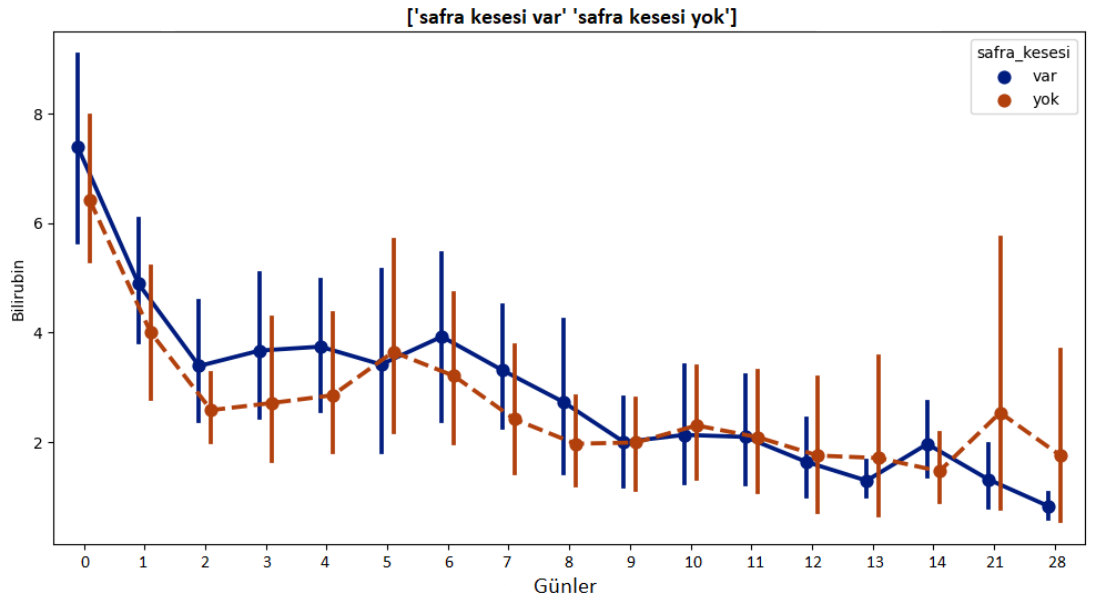
Veriler ortalama \pm SS olarak sunulmuştur. T. Bil: total bilirubin; D. Bil: direkt bilirubin

Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki mutlak total ve direkt bilirubin değerleri sırasıyla Şekil 4.9., Şekil 4.10.'da gösterilmiştir.

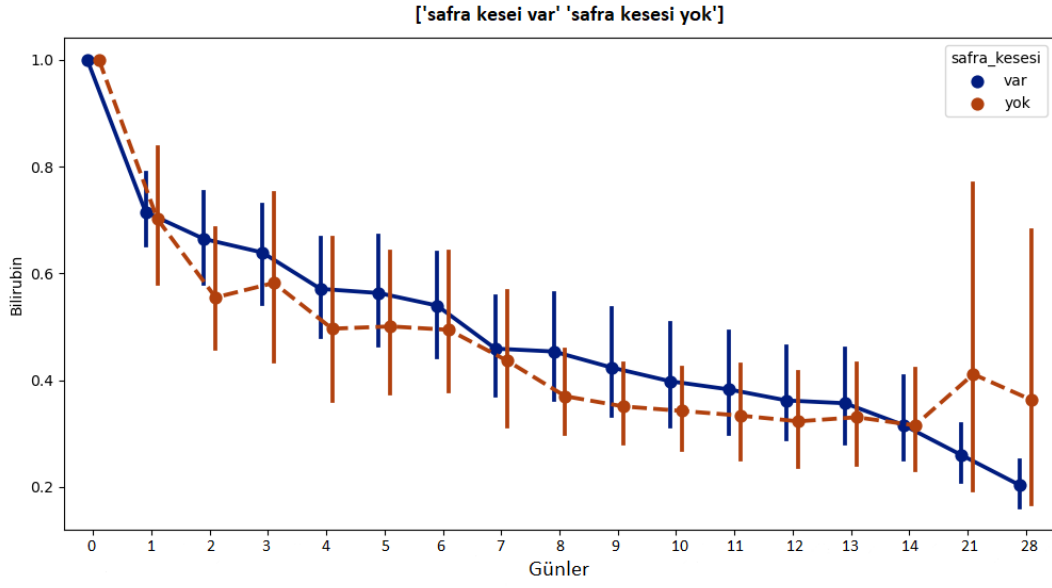
Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki total ve direkt bilirubin düşme oranları sırasıyla Şekil 4.11., Şekil 4.12.'de gösterilmiştir.



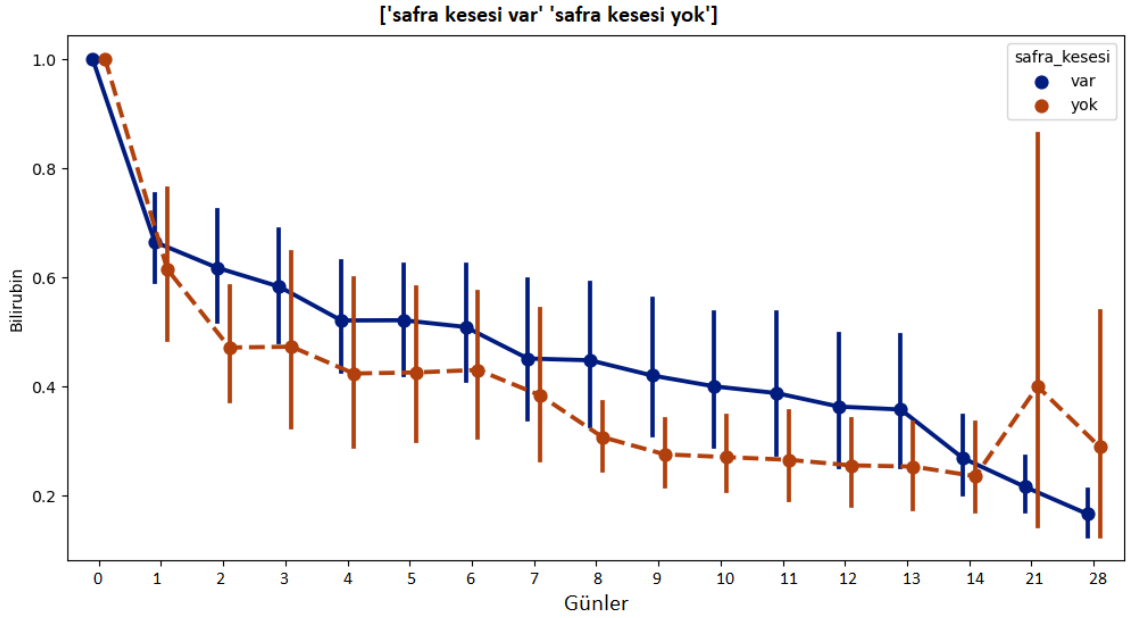
Şekil 4.9. Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki mutlak total bilirubin değerleri



Şekil 4.10. Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki mutlak direkt bilirubin değerleri



Şekil 4.11. Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki total bilirubin düşme oranları



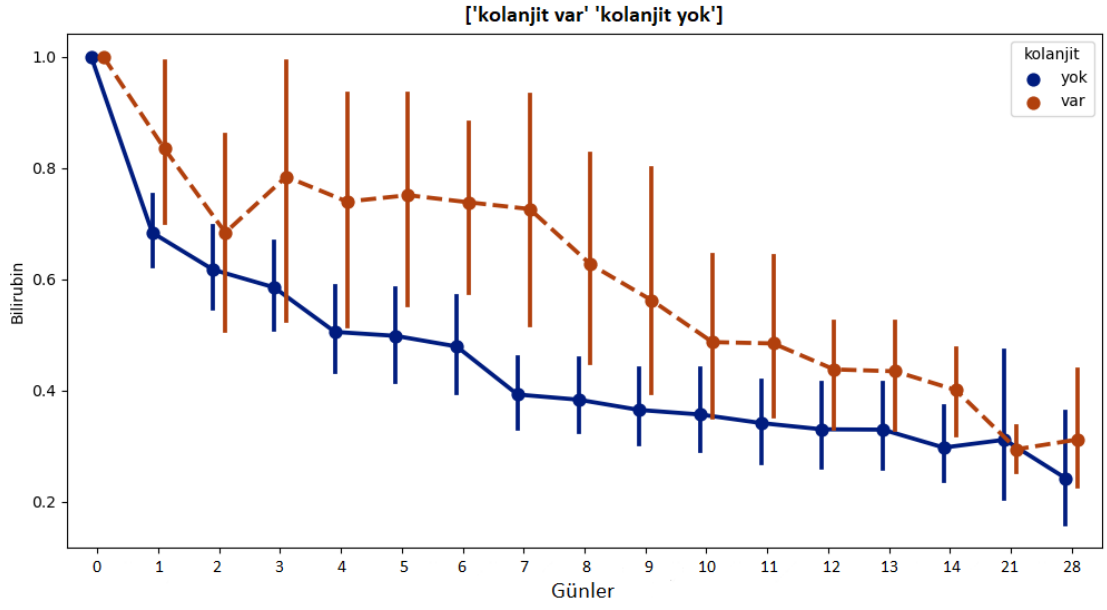
Şekil 4.12. Safra kesesi olan ve olmayan hastaların işlem öncesi ve takipteki direkt bilirubin düşme oranları

Altı hastanın işlem sonrası takiplerinde kolanjit geliştiği görülmüştür (1 ERKP, 5 PTK yapılan hasta). Hastalar kolanjit olmayan (n=28) ve kolanjit olan (n=6) 2 gruba ayrılmıştır. Kolanjit geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında haftalık bilirubin düşme oranları karşılaştırılmıştır. Kolanjit olan grupta; 1. hafta total bilirubin÷işlem öncesi total bilirubin oranı ve 1.hafta direkt Bil÷işlem öncesi D. Bil oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,004$, $p=0,006$ sırasıyla). Kolanjit olan grupta 4. hafta total bilirubin÷ işlem öncesi total bilirubin oranı anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,03$) (Tablo 4.8, Şekil 4.13. ve Şekil 4.14.)

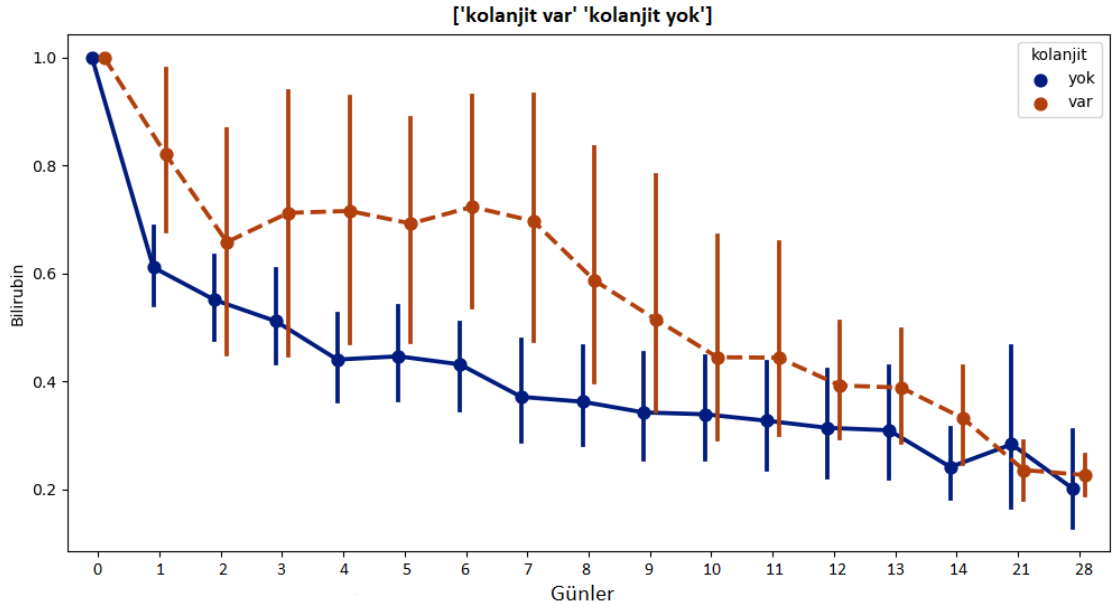
Tablo 4.8. Kolanjit olan ve olmayan gruplar arasında 1.hafta ve 4.hafta bilirubin oranları

İşlem öncesi güne göre takipteki bilirubin oranları	Kolanjit var n=6	Kolanjit yok n=28	p
1.hafta T. Bil/ işlem öncesi T. Bil	0,77	0,4	0,004
1.hafta D. Bil / işlem öncesi D. Bil	0,72	0,38	0,006
4.hafta T. Bil / işlem öncesi T. Bil	0,38	0,25	0,03
4.hafta D. Bil / işlem öncesi D. Bil	0,32	0,22	0,21

T. Bil: total bilirubin; D. Bil: direkt bilirubin



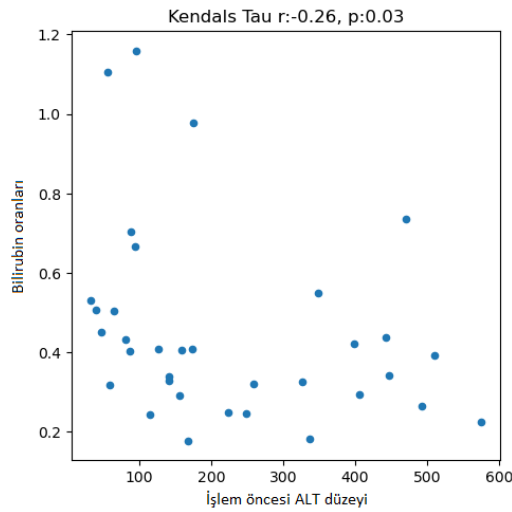
Şekil 4.13. Kolanjit olan ve olmayan gruplar arasında total bilirubin düşme oranları



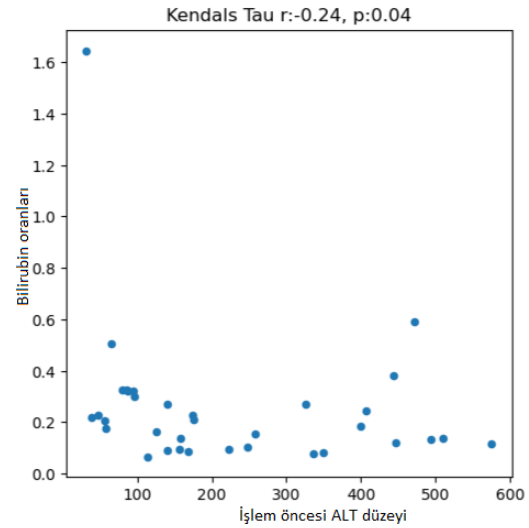
Şekil 4.14. Kolanjit olan ve olmayan gruplar arasında direkt bilirubin düşme oranları

Hastaların laboratuvar testleri, koledok çapı, safra kesesi hacmi ile bilirubin düşme oranları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 1.hafta bakılan total ve direkt bilirubinin işlem öncesi total ve direkt bilirubin oranı, 4.hafta total ve direkt bilirubinin işlem öncesi total ve direkt bilirubin oranına bakılarak korelasyon analizi yapılmıştır.

Çalışmamızda, 1.hafta total bilirubin/işlem öncesi total bilirubin oranı ile işlem öncesi bakılan ALT düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r:-0,26$, $p=0,03$). Benzer şekilde 4.hafta total bilirubin/işlem öncesi total bilirubin oranı ile işlem öncesi bakılan ALT düzeyi arasında negatif korelasyon ($r:-0,24$, $p=0,04$) saptanmıştır. (Şekil 4.15a ve Şekil 4.15b)



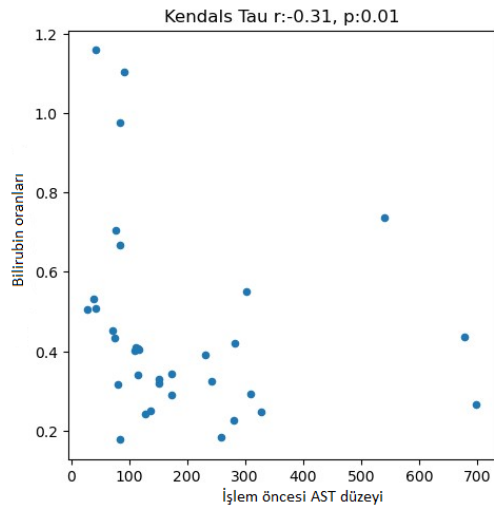
4.15a



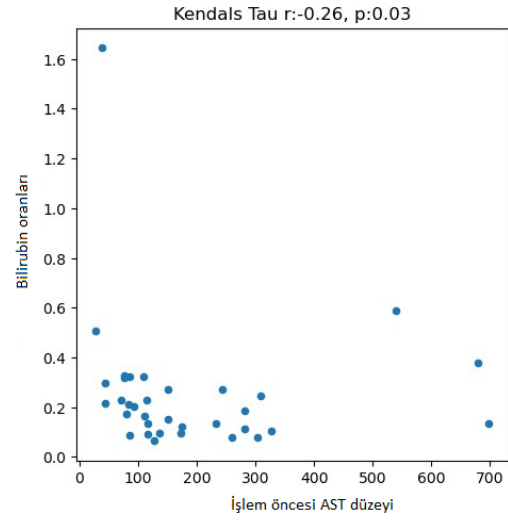
4.15b

Şekil 4.15. İşlem öncesi ALT düzeyi ile 1.hafta total bilirubin oranlarının (a); İşlem öncesi ALT düzeyi ile 4.hafta total bilirubin oranlarının (b) korelasyon analizleri

Çalışmamızda, 1.hafta total bilirubin/işlem öncesi total bilirubin oranı ile işlem öncesi bakılan AST düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r:-0,31$, $p=0,01$). Benzer şekilde 4.hafta total bilirubin/işlem öncesi total bilirubin oranı ile işlem öncesi bakılan AST düzeyi arasında negatif korelasyon ($r:-0,26$, $p=0,03$) saptanmıştır. (Şekil 4.16a ve Şekil 4.16b)



4.16a



4.16b

Şekil 4.16. İşlem öncesi AST düzeyi ile 1.hafta total bilirubin oranlarının (a); İşlem öncesi AST düzeyi ile 4.hafta total bilirubin oranlarının (b) korelasyon analizleri

Çalışmamızda bir yıllık takibimiz süresince 34 hastanın 21(%61,8)'i exitus olmuştur. 9 hasta (%26,5) remisyonda takip edilmiş, 3 hastanın (%8,8) ise primer hastalığında progresyon olduğu görülmüştür. Bir hasta takipten çıktığı için verilerine ulaşamamıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, sarılık nedeniyle biliyer girişim yapılan DMBD'lı hastalarda drenaj yapıldıktan sonra kan bilirubin düşme süresi ile istatistiksel olarak sadece karaciğer fonksiyon testleri arasında negatif korelasyon olduğunu tespit ettik (başvuru anında karaciğer fonksiyon testleri ne kadar yüksekse total bilirubin düşme hızı o kadar yüksek bulundu). Ayrıca PTBD yapılan hastalarda işlemden sonra 1. günde bilirubin seviyesi daha hızlı düşmekte, kolanjit gelişimi ise bilirubin düşme hızını azaltmaktadır.

Perkütan internal-eksternal biliyer drenaj sağlanan hastalarda endoskopik biliyer drenaj yapılan hastalara göre işlem sonrası ilk gün daha belirgin bilirubin düşüşü, muhtemelen endoskopik biliyer drenajda safranin pozitif basınçlı (5-6 mmHg) duodenuma drene olmasından, PTBD'da ise daha düşük olan atmosfer basıncına drene olmasına bağlanabilir (69).

Safra yolları darlıkları tıkanma seviyesine göre hiler ve distal olarak ikiye ayrılmaktadır. Hiler MBD'lar birçok yönüyle DMBD'lardan farklıdır. Hiler darlıklarda karaciğere kadar olan mesafe kısa olması nedeniyle bu hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozulma distal darlıklara kıyasla daha hızlı gelişmektedir. Bu durum Bizmuth'a göre safra tutulum seviyesi ilerledikçe daha belirginleşmektedir. Ayrıca darlıkların seviyesine göre drenaj yöntemlerinin önceliği de değişmektedir.

Malign hiler darlığı olan (örneğin; hiler kolanjiyokarsinom) hastalar tecrübeli endoskopistler, onkologlar ve girişimsel radyologlar da dahil olmak üzere çok disiplinli bir hepatobiliyer ekip tarafından yönetilmelidir. İnoperabl hiler biliyer tıkanıklığın endoskopik stentleme işlemi karmaşıktır ve teknik olarak zor olabilir; bu nedenle bazı hastaların tıkanıklığının giderilmesi için birden fazla endoskopik stent veya perkütan transbiliyer drenaj gerekebilir (70, 71).

Hiler MBD'ta karaciğer drenaj hacmi, drenajın etkinliğini belirler (71, 72, 73, 74). Sarılığın giderilmesi için karaciğer hacminin en az %25'nin drenajı gerektiği kabul edilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda toplam karaciğer hacminin \geq %50'sinin (BT ile değerlendirilen) drenajının genel sağkalımın iyileşmesi ile ilişkili olduğu için önermektedir. Vienne ve arkadaşları başarılı endoskopik drenaj kriterlerini belirlemek

amacıyla Paris'te iki büyük merkezde Bismuth tip II, III veya IV hiler tümör için endoskopik stent takılan ve eşzamanlı kesitsel görüntüleme verileri olan toplam 107 hastayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında; 3 ana karaciğer sektörünün (sol, sağ ön ve sağ arka) göreceli hacmini BT görüntülemeleri üzerinden değerlendirmişler. Drenaj yapılan karaciğer hacmi tahmin edilerek, toplam karaciğer hacminin %30'dan azı, %30 ila %50'si ve %50'den fazlası olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası etkili drenaj, bu da drenajdan 30 gün sonra bilirubin seviyesinde %50'den fazla azalma olarak, ikincil sonlanım noktasını erken kolanjit oranı ve sağ kalım olarak tanımlanmışlardır. Çalışmalarında drenaj etkinliği ile ilişkilendirilen ana faktörün, özellikle Bismuth tip III darlıklarda %50'den fazla bir karaciğer hacminin drenaj edilmesi olarak saptamışlardır. Çalışmalarında atrofik bir bölümün (%30'dan az) drene edilmesinin faydasız olduğu ve kolanjit riskinin arttırdığı göstermişlerdir. %50'den daha fazla drenajı, daha uzun ortanca sağkalım ile ilişkilendirmişlerdir. Heterojen hasta popülasyonu ve hacim değerlendirme metodolojisini çalışmanın kısıtlılıkları olarak göstermişlerdir. Sonuç olarak, karaciğer hacminin %50'den fazlasının drenajı, sıkça bilateral stent yerleştirme gerektirse de, özellikle Bismuth III tipi hiler darlıklarda drenaj etkinliğinin önemli bir belirleyicisi olarak bulmuşlardır (74).

Hiler MBD'ların tuttuğu karaciğer segmentine göre drenaj yöntemleri ile farklı oranlarda karaciğer dokusu drene edilebildiğinden heterojen bir grup oluşmaktadır. Bu nedenle biz çalışmamıza tek bir stent veya drenle tüm karaciğeri drene edebildiğimiz için homojen bir grup oluşturan DMBD'lı hastaları almayı tercih ettik.

Çalışmamızda 3 hastaya plastik stent, 9 hastaya metal stent olmak üzere 12 hastaya ERKP ile stent implantasyonu yapıldı. PTK ile biliyer kateter 22 hastaya yerleştirildi (12 hastaya 8 Fr, 10 hastaya 10 Fr). Hastalara yapılan drenaj yöntemleri metal stent ve diğer yöntemler olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırma yapıldı, iki grup arasında bilirubin düşme süresinde anlamlı istatistiksel fark görülmedi. Aslında metal stent daha geniş açıklığı olduğu için daha uzun süre açık kalmaktadır. Bu nedenle özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi verilecek hastalarda ve beklenen yaşam süresi 3 aydan uzun olan hastalarda önerilmektedir. Bizim hastalarımızda farklı çıkmaması takip süremizin 1 ay olması ile ilgilidir. Daha uzun beklendiğinde muhtemelen metal stentleme plastik stent takılan hastalara göre üstün bulunacaktır. Bu veriler haftalar

içinde ameliyat edilecek hastalarda perkütan drenlerin ve 2 adet 10 F plastik stentin daha pahalı olan metal stente tercih edilebileceğini göstermektedir. Bir adet 10 F plastik stentle drenaj sağlandığında hastaların yaklaşık %30-50'sinde kolanjit geliştiği, cerrahi öncesi ikinci bir drenaj işlemi gerektiği ve cerrahi süresini uzattığı bilinmektedir. (75)

Distal MBD olan hastalarda drenaj sonuçları ile ilgili çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Cerrahi ile tedavisi mümkün olmayan distal malign biliyer dalıklarda ve genellikle 3 aydan daha uzun beklenen sağkalım süresi olan hastalarda, endoskopik biliyer drenaj sırasında tipik olarak 8 ila 10 mm çapında bir SEMS yerleştirilmesi önerilmektedir. SEMS etkili bir drenaj sağlar ve plastik stentlere göre daha uzun süre açık kalır. Eğer hasta birkaç hafta içinde ameliyat edilecekse 10 F plastik stent de takılabilir. Moore ve arkadaşları distal malign biliyer darlıklarda palyatif biliyer drenaj amacıyla takılan plastik ve metal stentlerin klinik sonuçlarını karşılaştıran toplam 11 çalışma 947 hastanın dahil edildiği meta-analiz yapmışlardır. Çalışmalarına malign safra yolu darlığı olan, SEMS ve plastik stent kullanarak palyatif tedavi gören hastaları dahil etmişlerdir. SEMS patensininin 167,7 gün olduğunu, buna karşın plastik stentlerin 73,3 gün olduğunu, SEMS'lerin plastik stentlere kıyasla tıkanma olasılığının düşük olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak, SEMS'in plastik stentlere kıyasla kolanjit riskini de azalttığını göstermişlerdir. Hastaların genel sağkalım sürelerinin, plastik stentlere kıyasla SEMS kullanımıyla daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir (76).

Kawashima ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli prospektif çalışmada 8 ve 10 mm çaplı tamamen kaplanmış SEMS yerleştirilen hastalarda tekrarlayan tıkanma süresi, genel sağkalım süresi, tekrarlayan biliyer tıkanıklık oranları, olumsuz olayların türü ve sıklığı karşılaştırmışlardır. Etkif drenaj ile 8 mm (n=102) ve 10 mm (n=100) stent yerleştirilmesi yapılan 202 hastayı bir sene boyunca takip ettikleri çalışmalarında biliyer obstrüksiyona kadar geçen sürenin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediğini ve 8 mm stentin 10 mm stente göre üstün olmadığını saptamışlardır. Yaşam süresi, olumsuz yan etkiler ve tekrarlayan biliyer obstrüksiyonlar sıklığında da anlamlı fark bulmamışlardır (77).

Hasegawa ve arkadaşları yaptığı gözlemsel çalışmada pankreas başı kanseri tanımlı hastalarda neoadjuvan kemoterapi döneminde tıkanma sarılığı ile başvurularda SEMS ve plastik stentlerin etkinliğini araştırmışlardır. SEMS'ler potens açısından plastik stentlere göre avantaj sağladığını ve inoperabl pankreas kanseri olan hastalarda özellikle üstün olduğunu, ancak cerrahi sonuçlar ve komplikasyonlar açısından farklılık görülmediğini saptamışlardır. Ayrıca preoperatif takılan stentlerin uzun vadeli prognoz açısından üstün olmadığını da göstermişlerdir. Malign biliyer distal obstrüksiyon üzerinde yapılan bir meta-analiz, SEMS ve plastik stent arasında post-ERKP pankreatit (PEP) insidansının benzer olduğunu raporlamıştır (78). Ancak başka bir çalışma SEMS ile PEP insidansının %7,3, plastik stentle %1,3 olduğunu bildirmiştir (79). Ayrıca tam kaplı SEMS'ler (FCSEMS) yerleştirilen hastalarda kolesistit ve PEP riskinin daha çok olmasına üzere cerrahi tedavinin gecikebildiğini (80), bu nedenle preoperatif vakalarda hangi stentin yerleştirileceğine karar verirken dikkatli bir değerlendirme yapılmasını önermişlerdir (75).

Yayınlanan literatürde farklı SEMS tipleri ve çapları arasında etkinlik ve güvenilirlik konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Shamah ve arkadaşları, malign safra yolu tıkanıklığına yönelik ERKP ile SEMS (8 ve 10 mm) takılan 278 hastayı dahil ettikleri retrospektif çalışmada, stent kaplamasını (213 PCSEMS: parsiyel kaplı SEMS, 65 UCSEMS: kaplamasız SEMS) ve çaplarını karşılaştırmışlardır. Klinik başarı oranları ve açıklık süresinde, PCSEMS ve UCSEMS arasında istatistiksel anlamlı fark bulmamışlardır. Stent çapının, klinik başarı ve açıklık süresi üzerinde bir etkisi olmadığını bulmuşlardır (81).

Yokota ve arkadaşları inoperabl DMBD olan; 44 UCSEMS, 28 PCSEMS ve 29 FCSEMS implantasyonu yapılan toplam 101 hastayı retrospektif değerlendirmişler ve tekrarlayan safra yolu tıkanıklığı; sağkalım sürelerini karşılaştırmışlardır. 3 grup arasında medyan yaşam süresinin benzer olduğunu, stent potensinin PCSEMS'lerde UCSEMS ve FCSEMS'lere göre istatistiksel olarak daha uzun olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca tümörün stent içine büyümesi UCSEMS'lerde, stent kaymasının FCSEMS'lerde olduğunu tespit etmişlerdi. Çoklu değişken analizler sonucunda PCSEMS'lerin işlem bozukluğu riskinin daha düşük olduğunu doğrulamışlardır (82).

Çalışmamıza dahil edilen 34 hastanın işlem sonrası komplikasyonlar açısından takiplerinde 6 hastada kolanjit (5 PTK, 1 ERKP yapılan hasta) gelişti. Kolanjit gelişen hastanın birinde takibinde bakteriyemi gelişti. 1 hastada ise kolanjit ile birlikte kanama vardı. Kolanjit gelişen hastalarda bilirubin düşme süresi ve oranlarının kolanjit geçirmeyenlere göre daha uzun olduğu görüldü ($p<0,05$).

ERKP sonrası kolanjit insidansı %1 ila %5 arasında değişmektedir (83, 84, 85). Biliyer maligniteye sahip, özellikle hiler obstrüksiyonu olan hastalar tamamlanmamış biliyer drenaj ve kolanjit için risk faktörüdür (83). Bunun nedeni hiler tümörlerin birbirine bağlı olmayan safra kanallarına invaze olmasıdır. Bu durum da, tek veya çok sayıda stent implantasyonu ile drenaj sağlanmasını zorlandırmakta olup, ERKP'de kolanjit riskini arttırmaktadır. Buna karşın distal malign darlıklarda stent yerleştirme veya endoskopik nazobiliyer drenaj ile yeterli drenaj kolayca sağlanabilir, bu da nispeten daha düşük safra yolları enfeksiyonuna yol açabilir (86)

Kolanjit PTK'nın önemli bir komplikasyondur ve işlemlerde insidans oranı %5 ila %9 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, sepsis insidans oranları %1 ila %2 arasında değişmektedir (87, 88). Kanama-hemobili (safra sistemine kanama) PTK'nin potansiyel bir komplikasyonudur, safra yolu ile bağlantılı olan bir damar yapısının hasarı sonucunda ortaya çıkar. Bildirilen hemobili oranları %2 ila %20 arasında değişmektedir (88).

Çalışmamızın kısıtlamalarına bakarak gelecekteki çalışmalara şu öneriler sunulabilir: Çalışmamızda hasta sayısı yetersizdir. Sarılığı derin olan hasta sayısının artması ile safra kesesinin varlığının önemi daha iyi anlaşılacaktır. Ayrıca sarılık süresi tam olarak bilinmemektedir. Sarılık süresi uzun, safra kesesi olan ve olmayan hastalar karşılaştırılabilirse kese varlığının önemi anlaşılacaktır. Çok değişken parametrelerin az sayıda olan hastalar üzerinde değerlendirilmesi ve her ne kadar prospektif bir çalışma olsa da sosyal nedenlerle hastaların kan bilirubin düzeyi takiplerinde boşlukların olması eksiklikleri olarak göze çarpmaktadır.

Çalışmamızda hastaların sarılık süresinin ve hastaların başvuru anında altta yatan karaciğer rezervinin bilinmemesi kısıtlılıklarımızdandı. Literatürde sıçanlar üzerinde deneysel olarak yapılan çalışmalarda, koledok tıkanıklığı sonrası karaciğerde meydana gelen histolojik ve histoşimik değişikliklerin bir kısmı açıklanmış olmasına

rağmen, obstrüktif sarılığın patogenezi ile ilişkili birçok olgu henüz aydınlatılmamıştır (89, 90, 91). Koca ve arkadaşları 1998'de sıçanlarda deneysel olarak koledok tıkanıklığı oluşturarak, sonrasında farklı sürelerle (7. ve 35.günlerde) tıkalı kalması sonucunda karaciğer dokusunun histolojik yapısını değerlendirmişlerdir. Koledok kanalının uzun süre tıkalı kalması durumunda karaciğerde irreversible yapısal değişimlerin oluştuğunu bu durumda ise insan sağlığı açısından ciddi problemlerle karşı karşıya kalılabileceğini belirtmişlerdir (92).

Monroe ve arkadaşları ise, 150-200 gram ağırlığa sahip otuz dört dişi Sprague - Dawley sıçanı üzerinde deneysel olarak koledok darlığı oluşturmuşlar ve darlık süresi ile serum bilirubin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Deneysel biliyer darlık oluşturulduktan 24 saat sonra bilirubin düzeylerinde artış görülse de, anlamlı bilirubin artışının darlık oluştuktan 48 saat sonra oluştuğunu saptamışlardır. Kanaliküler-sinusoidal bağlantıların sayısının ligasyondan 24 saat sonra arttığını, ALP boyamasının ise ilk 24 saatte arttığını sonraki 48 saatte azaldığını göstermişlerdir (93).

Bizim çalışmamızda, yüksek karaciğer fonksiyon testleri sonuçları ile korele yüksek total bilirubin değerleri eşlik etmekteydi. Bu korelasyonun nedeni bu hastalarda karaciğer rezervinin daha iyi olduğunun göstergesi olarak düşünülmüştür. Muhtemelen bu nedenle drenaj öncesi hasta testlerinin düzeyi ile bilirubin seviyesinin düşme süresi arasında ters ilişki bulunmuştur.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda sarılıkla biliyer girişim için başvuran DMBD'lı hastalarda drenaj yapıldıktan sonra kan bilirubin düşme süresi ile bakılan parametreler arasında istatistiksel olarak sadece karaciğer fonksiyon testleri ile negatif korelasyon olduğu tespit edildi (başvuru anında karaciğer fonksiyon testleri ne kadar yüksekse düşme hızı o kadar yüksektir). Ayrıca PTBD yapılan hastalarda işlemden sonra 1. günde bilirubin seviyesi daha hızlı düşmekte, kolanjit ise bilirubin düşme hızını azaltmaktadır. Derin sarılığı olan safra kesesi olan ve olmayan daha fazla hasta ile yapılacak ve safra bilirubin seviyesini de ölçecek bir çalışma değerli olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Bismuth H, Corlette M. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1975;140(2):170-8.
2. Pu LZCT, Singh R, Loong CK, de Moura EGH. Malignant biliary obstruction: evidence for best practice. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016.
3. D'almeida R, Barbe C, Untereiner V, Ramaholimihaso F, Renard P, Sockalingum GD, et al. White bile in patients with malignant biliary obstruction is an independent factor of poor survival. *Endoscopy International Open*. 2021;9(02):E203-E9.
4. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatric research*. 2016;79(3):378-86.
5. Frank BB. Clinical evaluation of jaundice: a guideline of the patient care committee of the American Gastroenterological Association. *Jama*. 1989;262(21):3031-4.
6. Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR. *Schiff's Diseases of the Liver*: John Wiley & Sons; 2017.
7. Sullivan JI, Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):164-70.
8. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(38):6398.
9. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *American family physician*. 2004;69(2):299-304.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7-30.
11. Sharma M, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 1999;20(4):167-9.
12. Stillman AE. *Jaundice. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* 3rd edition. 1990.
13. Yeh T-S, Jan Y-Y, Tseng J-H, Chiu C-T, Chen T-C, Hwang T-L, et al. Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(2):432-40.
14. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(1):57-65.
15. Suthar M, Purohit S, Bhargav V, Goyal P. Role of MRCP in differentiation of benign and malignant causes of biliary obstruction. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(11):TC08.
16. Xu M-m, Sethi A. Diagnosing biliary malignancy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2015;25(4):677-90.
17. Zidi S, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G. Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. *Gut*. 2000;46(1):103-6.

18. Abu-Hamda EM, Baron TH, editors. Endoscopic management of cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
19. Fritscher-Ravens A, Broering D, Knoefel W, Rogiers X, Swain P, Thonke F, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *LWW*; 2004. p. 45-51.
20. Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, LeBlanc JK, Pitt HA, House MG, et al. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73(1):71-8.
21. Tamada K, Ido K, Ueno N, Ichiyama M, Tomiyama T, Nishizono T, et al. Assessment of portal vein invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography. *Endoscopy*. 1995;27(08):573-8.
22. Tamada K, Ueno N, Ichiyama M, Tomiyama T, Nishizono T, Wada S, et al. Assessment of pancreatic parenchymal invasion by bile duct cancer using intraductal ultrasonography. *Endoscopy*. 1996;28(06):492-6.
23. Kuroiwa M, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Hirooka Y, Furukawa T, Katou T. New technique using intraductal ultrasonography for the diagnosis of bile duct cancer. *Journal of ultrasound in medicine*. 1994;13(3):189-95.
24. Tamada K, Ido K, Ueno N, Ichiyama M, Tomiyama T, Nishizono T, et al. Assessment of the course and variations of the hepatic artery in bile duct cancer by intraductal ultrasonography. *Gastrointestinal endoscopy*. 1996;44(3):249-56.
25. Thomas S, Jahangir K, editors. Noninvasive imaging of the biliary system relevant to percutaneous interventions. *Seminars in Interventional Radiology*; 2016: Thieme Medical Publishers.
26. Tsen A, Barbara M, Rosenkranz L. Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology. *Pancreatology*. 2018;18(8):862-7.
27. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *The American journal of surgery*. 1996;171(1):147-53.
28. Di Sena V, Thuler FPBM, Macedo EP, Paulo GAd, Della Libera E, Ferrari AP. Obstructive jaundice secondary to bile duct involvement with Hodgkin's disease: a case report. *Sao Paulo Medical Journal*. 2005;123:30-2.
29. Abdullah SA, Gupta T, Jaafar KA, Chung YFA, Ooi LLPJ, Mesenas SJ. Ampullary carcinoma: effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2009;15(23):2908.
30. Kloek JJ, Van der Gaag NA, Aziz Y, Rauws EA, van Delden OM, Lameris JS, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14:119-25.
31. Lygidakis N, Van der Heyde M, Lubbers M. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma. *Acta chirurgica scandinavica*. 1987;153(11-12):665-8.
32. Marcus SG, Dobryansky M, Shamamian P, Cohen H, Gouge TH, Pachter HL, et al. Endoscopic biliary drainage before pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies. *Journal of clinical gastroenterology*. 1998;26(2):125-9.
33. Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after

pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;192(6):726-34.

34. Hatfield A, Terblanche J, Fataar S, Kernoff L, Tobias R, Girdwood A, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice: a prospective controlled clinical trial. *The Lancet*. 1982;320(8304):896-9.

35. Povoski SP, Karpeh Jr MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery*. 1999;230(2):131.

36. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Archives of Surgery*. 1999;134(3):261-6.

37. Ferrero A, Lo Tesoriere R, Viganò L, Caggiano L, Sgotto E, Capussotti L. Preoperative biliary drainage increases infectious complications after hepatectomy for proximal bile duct tumor obstruction. *World journal of surgery*. 2009;33:318-25.

38. Asadi H, Hollingsworth R, Pennycooke K, Thanaratnam P, Given M, Keeling A, et al. A review of percutaneous transhepatic biliary drainage at a tertiary referral centre. *Clinical radiology*. 2016;71(12):1312. e7-. e11.

39. Bories E, Pesenti C, Caillol F, Lopes C, Giovannini M. Transgastric endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: results of a pilot study. *Endoscopy*. 2007;39(04):287-91.

40. Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, Obana T, et al. Endosonography-guided biliary drainage in cases with difficult transpapillary endoscopic biliary drainage. *Digestive Endoscopy*. 2009;21(4):239-44.

41. Park DH, Koo JE, Oh J, Lee YH, Moon S-H, Lee SS, et al. EUS-guided biliary drainage with one-step placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction: a prospective feasibility study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2009;104(9):2168-74.

42. Wang AY, Strand DS, Shami VM. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: medications and techniques. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(11):1521-32. e3.

43. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2012;23(6):727-36.

44. Wayne 3rd P, Whelan Jr J. Susceptibility testing of biliary bacteria obtained before bile duct manipulation. *American Journal of Roentgenology*. 1983;140(6):1185-8.

45. Spies J, Rosen R, Lebowitz A. Antibiotic prophylaxis in vascular and interventional radiology: a rational approach. *Radiology*. 1988;166(2):381-7.

46. Speer A, Christopher R, Russell G, Hatfield AW, Macrae K, Cotton P, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *The Lancet*. 1987;330(8550):57-62.

47. Becker CD, Glättli A, Maibach R, Baer HU. Percutaneous palliation of malignant obstructive jaundice with the Wallstent endoprosthesis: follow-up and reintervention in patients with hilar and non-hilar obstruction. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1993;4(5):597-604.

48. Rossi P, Bezzi M, Rossi M, Adam A, Chetty N, Roddie ME, et al. Metallic stents in malignant biliary obstruction: results of a multicenter European study of 240 patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1994;5(2):279-85.
49. Berkman W, Bishop A, Palagallo G, Cashman M. Transhepatic balloon dilation of the distal common bile duct and ampulla of Vater for removal of calculi. *Radiology*. 1988;167(2):453-5.
50. Fidelman N, Bloom AI, Kerlan Jr RK, LaBerge JM, Wilson MW, Ring EJ, et al. Hepatic arterial injuries after percutaneous biliary interventions in the era of laparoscopic surgery and liver transplantation: experience with 930 patients. *Radiology*. 2008;247(3):880-6.
51. Mueller P, VanSonnenberg E, Ferrucci Jr J, Weyman P, Butch R, Malt R, et al. Biliary stricture dilatation: multicenter review of clinical management in 73 patients. *Radiology*. 1986;160(1):17-22.
52. Carrasco C, Zornoza J, Bechtel W. Malignant biliary obstruction: complications of percutaneous biliary drainage. *Radiology*. 1984;152(2):343-6.
53. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F, Sawyers JL. Tumor seeding from percutaneous biliary catheters. *Annals of surgery*. 1989;209(6):708.
54. Audisio RA, Morosi C, Bozzetti F, Cozzi G, Bellomi M, Pisani P, et al. The outcome of cholangitis after percutaneous biliary drainage in neoplastic jaundice. *HPB Surgery*. 1993;6(4):287-93.
55. Libby ED, Leung JW. Prevention of biliary stent clogging: a clinical review. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1996;91(7).
56. Lorenz JM, Zangan SM, Leef JA, Van Ha TG. Iatrogenic portobiliary fistula treated by stent-graft placement. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010;33:421-4.
57. Amikura K, Kobari M, Matsuno S. The time of occurrence of liver metastasis in carcinoma of the pancreas. *International journal of pancreatology*. 1995;17:139-46.
58. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer*. 1993;72(7):2118-23.
59. Freeman ML, Overby C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;58(1):41-9.
60. Judd ES, Lyons JH. White bile in the common duct. *Annals of Surgery*. 1923;77(3):281.
61. Edington GH, McCallum G. The Occurrence of " White Bile" in Gall-Stone Obstruction: Note of a Case: With Histological Note. *Glasgow Medical Journal*. 1930;114(6):257.
62. Ahuja V, Garg PK, Kumar D, Goindi G, Tandon RK. Presence of white bile associated with lower survival in malignant biliary obstruction. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;55(2):186-91.
63. Gremida A, Rustagi T. White bile in malignant biliary obstruction: a poor prognostic marker. *Clinical endoscopy*. 2017;51(1):109-10.
64. Ahuja V, Garg PK, Tandon RK. Response: Of "horned toads" and "horned frogs". *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56(5):783.
65. Yarze JC. White bile: a "clear" misnomer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56(5):782-3.

66. Griffiths D, Haber M, Rees K, Smith J. Analysis of white bile in a case of cholangiocarcinoma of the hepatic ducts. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 1963;85(2):389-93.
67. Bouchier IA, Cooperband SR. The characteristics of "white bile". *Gastroenterology*. 1965;49(4):354-9.
68. Elmslie R, Thorpe M, Colman J, Boughton C, Pritchard G, Hoy R. Clinical significance of white bile in the biliary tree. *Gut*. 1969;10(7):530.
69. Tanaka M, Ikeda S, Nakayama F. Nonoperative measurement of pancreatic and common bile duct pressures with a microtransducer catheter and effects of duodenoscopic sphincterotomy. *Digestive Diseases and Sciences*. 1981;26:545-52.
70. Dumonceau J-M, Tringali A, Blero D, Devière J, Laugier R, Heresbach D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2012:277-98.
71. Lee TH, Moon JH, Park SH. Biliary stenting for hilar malignant biliary obstruction. *Digestive Endoscopy*. 2020;32(2):275-86.
72. Takahashi E, Fukasawa M, Sato T, Takano S, Kadokura M, Shindo H, et al. Biliary drainage strategy of unresectable malignant hilar strictures by computed tomography volumetry. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(16):4946.
73. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, et al. A sia-P acific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(4):593-607.
74. Vienne A, Hobeika E, Gouya H, Lapidus N, Fritsch J, Choury AD, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;72(4):728-35.
75. Hasegawa S, Endo I, Kubota K. Plastic or self-expandable metal stent: Which is the most suitable for patients with pancreatic head cancer in the upcoming era of neoadjuvant chemotherapy? A review. *Digestive Endoscopy*. 2022;34(2):297-306.
76. Moole H, Jaeger A, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Bechtold ML, et al. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *medical journal armed forces india*. 2017;73(1):42-8.
77. Kawashima H, Hashimoto S, Ohno E, Ishikawa T, Morishima T, Matsubara H, et al. Comparison of 8-and 10-mm diameter fully covered self-expandable metal stents: A multicenter prospective study in patients with distal malignant biliary obstruction. *Digestive Endoscopy*. 2019;31(4):439-47.
78. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of meta-analyses. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2017;112(2):260-73.
79. Coté GA, Kumar N, Ansstas M, Edmundowicz SA, Jonnalagadda S, Mullady DK, et al. Risk of post-ERCP pancreatitis with placement of self-expandable metallic stents. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;72(4):748-54.
80. Jang S, Stevens T, Parsi M, Lopez R, Zuccaro G, Dumot J, et al. Association of covered metallic stents with cholecystitis and stent migration in malignant biliary stricture. *Gastrointestinal endoscopy*. 2018;87(4):1061-70.

81. Shamah S, Chapman C, Haider H, Liao C, Waxman I, Siddiqui U. Partially covered versus uncovered self-expandable metal stents: coating nor diameter affect clinical outcomes. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019;64:2631-7.
82. Yokota Y, Fukasawa M, Takano S, Kadokura M, Shindo H, Takahashi E, et al. Partially covered metal stents have longer patency than uncovered and fully covered metal stents in the management of distal malignant biliary obstruction: a retrospective study. *BMC gastroenterology*. 2017;17:1-10.
83. O'Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG, Sumner HW. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Archives of Surgery*. 1982;117(4):437-41.
84. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(5):721-31.
85. Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2012;22(3):567-86.
86. Sut M, Kennedy R, McNamee J, Collins A, Clements B. Long-term results of percutaneous transhepatic cholangiographic drainage for palliation of malignant biliary obstruction. *Journal of palliative medicine*. 2010;13(11):1311-3.
87. Devane AM, Annam A, Brody L, Gunn AJ, Himes EA, Patel S, et al. Society of interventional radiology quality improvement standards for percutaneous cholecystostomy and percutaneous transhepatic biliary interventions. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(11):1849-56.
88. Das M, van der Leij C, Katoh M, Benten D, Hendriks BM, Hatzidakis A. CIRSE standards of practice on percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage and stenting. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2021;44:1499-509.
89. Cameron G, Oakley CL. Ligation of the common bile duct. *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 1932;35(5):769-98.
90. Cameron G, Hasan SM. Disturbances of structure and function in the liver as the result of biliary obstruction. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1958;75(2):333-49.
91. Wachstein M, Meisel E. Substrate specific phosphatases at pH 7.2 in biliary obstruction and liver cell damage; special reference to the bile canaliculi in obstructive jaundice and liver-cell necrosis. *AMA archives of pathology*. 1958;65(4):449-59.
92. KOCA BY, BAYKAL T. Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan koledok kanalı tıkanıklığı sonrası karaciğer dokusunun histolojik yapısı. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 1998;24(2):223-41.
93. Birn M, Bertha M, Oscar A. The effects of experimental acute biliary obstruction and release on the rat liver. *Amer, J Path*. 1962;40:95.

