



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

SAFRA KANALI TAŞI OLGULARINDA ERCP TEKRARININ NEDENLERİ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. ESER BOYAR**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. MURAT KEKİLLİ**

**ANKARA
TEMMUZ 2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SAFRA KANALI TAŞI OLGULARINDA ERCP
TEKRARININ NEDENLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. ESER BOYAR**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. MURAT KEKİLLİ**

**ANKARA
TEMMUZ 2023**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübeleri ve akademik kariyeriyle bana her zaman örnek olan, desteğini sürekli hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat Kekilli'ye,

Öğrencileri olmaktan her zaman gurur duyduğum, mesleki, bilimsel ve insani olarak bizlere yol gösteren başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin Erten olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık süresince birlikte çalışma şansı elde ettiğim tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eser BOYAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları	4
2.1.1. Safra Kesesi ve Safra Yollarının Anatomisi	4
2.1.1.1. Safra Kesesi	4
2.1.1.2. Sistik Kanal	5
2.1.1.3. Safra Yolları	5
2.1.1.3.1. İntrahepatik Safra Yolları	5
2.1.1.3.2. Ekstrahepatik Safra Yolları	6
2.1.2. Safra Kesesi ve Safra Yollarının Fizyolojisi	8
2.1.2.1 Safra ve Salgılanması.....	8
2.1.2.2 Safra Asitleri	9
2.1.2.3 Safra Kesesi Çalışma Mekanizması.....	10
2.1.3. Safra Taşları.....	13
2.1.3.1. Epidemiyoloji ve Tarihçesi.....	13
2.1.3.2. Risk Faktörleri.....	14
2.1.3.3. Patofizyolojisi ve Özellikleri.....	16
2.1.3.3.1 Kolesterol Taşları.....	17
2.1.3.3.2. Pigment Taşları.....	21
2.1.3.4. Klinik ve Semptomları	23
2.1.3.4.1. Kolelitiazis	23
2.1.3.4.2. Akut Kolesistit	24
2.1.3.4.3. Kronik Kolesistit	25
2.1.3.4.4. Koledokolitiazis	26

2.1.3.4.5. Kolanjit	27
2.1.3.4.6. Mirizzi Sendromu	28
2.1.3.4.7. Pankreatit.....	29
2.1.3.5. Tanı Yöntemleri	29
2.1.3.5.1 Laboratuvar Testleri	29
2.1.3.5.2 Görüntüleme Tetkikleri	32
2.1.3.6. Tedavi.....	36
2.1.3.7. Safra Taşı Tekrarlama Nedenleri	40
2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi(ERCP)	41
2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	41
2.2.2. Endikasyon ve Kontrendikasyonları	44
2.2.2. Teknik.....	45
2.2.2.1. Endoskopik Sfinkterotomi (EST).....	45
2.2.2.2. Biliyer Kanülasyon	47
2.2.2.3. Endoskopik Papiller Balon Dilatasyonu (EPBD)/Endoskopik Papiller Büyük Balon Dilatasyonu (EPLBD).....	49
2.2.2.4. Balon Kateter/Basket Kateter	50
2.2.2.5. Endoskopik Litotripsi.....	51
2.2.2.6. Stentler.....	53
2.2.3. Zor Safra Kanalı Taşlarının Endoskopik Yönetimi	55
2.2.4. Komplikasyonları.....	58
2.2.4.1. Post-ERCP Pankreatit (PEP).....	59
2.2.4.2. Hemoraji.....	62
2.2.4.3. Perforasyon	64
2.2.4.4. Enfeksiyon	66
2.2.4.5. Kardiyopulmoner Olaylar	68
2.2.4.6. Diğer Komplikasyonlar	69
2.2.4.7. Mortalite	69
3. GEREÇ VE YÖNTEM	70
3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi.....	70
3.2. Etik Kurul İzni.....	70
3.3. Çalışmanın Uygulanması	71
3.4 Verilerin İstatistiksel Analizi	73
4. BULGULAR	74

4.1. ERCP Endikasyonları.....	74
4.2. ERCP Başarı Oranları	76
4.3. ERCP Başarısızlık Nedenleri	81
4.4. Tekrarlayan ERCP Uygulamaları	84
4.4.1. Hastaya Bağlı Nedenler	88
4.4.2. Prosedüre Bağlı Nedenler	88
4.4.3. Taş Özelliklerine Bağlı Nedenler.....	89
4.4.4. Anatomik Zorluklara bağlı Nedenler	90
5. TARTIŞMA.....	92
6. SONUÇLAR.....	100
7. KAYNAKÇA.....	101

KISALTMALAR

ABD	: Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
ASGE	: Amerika Gastrointestinal Endoskopi Derneği
AST	: Aspartat Transaminaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAC	: Kontrast yardımcı kanülasyon
CCK	: Kolesistokinin
CRP	: C-reaktik protein
D-GW	: Çift kılavuz tel
EPBD	: Endoskopik papiller balon dilatasyon
EPLBD	: Endoskopik papiller büyük balon dilatasyon
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
ESGE	: Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği
EST	: Endoskopik sfinkterektomi
ESWL	: Ekstrakorporal şok dalgası litotripsi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FXR	: Farnesoid X Reseptör
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HDL	: Büyük dansiteli lipoprotein
HMG-CoA	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran

İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
LXR	: Liver X Reseptör
ML	: Mekanik litotropsi
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
NBD	: Nazo-biliyer drenaj
PEP	: Post-ERCP pankreatit
P-GW	: Pankreatik kılavuz tel
POCS	: Peroral Kolanjioskopi
PT	: Protrombin zamanı
PTK	: Perkutan transhepatik kolanjiografi
IL-10	: İnterlökin 10
INR	: Uluslararası standarize oran
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
SEMS	: Kendiliğinden genişleyen metal stent
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
USG	: Ultrasonografi
WGC	: Tel kılavuzlu kanülasyon
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşimleri	11
Tablo 2.2: Safra Taşı Oluşumu İçin Risk Faktörleri	15
Tablo 2.3: Akut biliyer enfeksiyonlarında safra kültürlerinde izole edilen yaygın mikroorganizmalar	27
Tablo 2.4: Tokyo Kılavuzu 18/13 Akut Kolanjit Tanı Kriterleri	30
Tablo 2.5: Tokyo kılavuzu 18/13 akut kolanjit şiddet değerlendirme	31
Tablo 2.6: Koledokolilitiazis tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri.....	35
Tablo 2.7: Zor safra kanalı taşları etiyolojileri.....	56
Tablo 2.8: Profilaktik pankreatik stent yerleştirme endikasyonları	61
Tablo 2.9: Post-ERCP enfeksiyon için risk faktörleri.....	66
Tablo 4.1: Demografik ve taşla ait bulgular	78
Tablo 4.2: Başarılı ve Başarısız ERCP’lerde Taş Boyutlarının karşılaştırılması	79
Tablo 4.3: Başarılı ve Başarısız ERCP’lerde Koledok Boyutlarının karşılaştırılması	79
Tablo 4.4: ERCP başarısızlık nedenleri.....	82
Tablo 4.5: İlk ERCP’lerde başarısızlık sebepleri	85
Tablo 4.6: 2. ERCP’lerde başarısızlık sebepleri	86
Tablo 4.7: 3. ERCP’lerde başarısızlık sebepleri.....	87
Tablo 4.8: 4. ERCP’lerde başarısızlık sebepleri	87

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Safra kesesi, safra yolları ve anatomik komşulukları	7
Şekil 2.2: Karaciğerden safra yapımını, safra kesesi kasılmasını ve Oddi sfinkterinin gevşemesini uyaran faktörler.....	13
Şekil 2.3: Ana safra kesesi lipidlerinin üçlü faz diyagramı	18
Şekil 2.4: Kolesterol safra taşı oluşumunun patofizyolojisi.....	20
Şekil 2.5: Yerleşim yerine göre safra taşlarının özellikleri.....	22
Şekil 2.6: Akut kolanjit tedavi aşamaları	38
Şekil 2.7: Tekrarlayan koledokolitiazis risk faktörleri.....	41
Şekil 2.8: ERCP uygulaması.....	43
Şekil 4.1: Hastaların ERCP endikasyonları	74
Şekil 4.2: Koledok taşı nedenli ERCP'lerin cinsiyete göre dağılımı	75
Şekil 4.3: Koledok taşı nedenli ERCP'lerin yaşlara göre dağılımı	75
Şekil 4.4: Koledok taşı nedenli yapılan ERCP'lerde başarı oranı	76
Şekil 4.5: Başarılı ERCP uygulamalarının yaş-frekans histogramı.....	77
Şekil 4.6: Başarısız ERCP uygulamalarının yaş-frekans histogramı	77
Şekil 4.7: Başarılı ERCP'lerde Taş Çapı-Frekans Histogramı	80
Şekil 4.8: Başarısız ERCP'lerde Taş Çapı-Frekans Histogramı	80
Şekil 4.9: ERCP başarısızlık nedenlerinin gruplara göre dağılımı.....	83
Şekil 4.10: ERCP başarısızlık edenlerinin tüm nedenlere göre dağılımı	83
Şekil 4.11: Tekrarlayan ERCP'lerde başarı oranları	84
Şekil 4.12: Büyük taş nedenli başarısız olunan ERCP'lerde Taş Çapı-Frekans Histogramı	89
Şekil 4.13: Operasyon kaynaklı anatomik bozukluk nedeniyle başarısız olunan ERCP'lerdeki operasyon türleri dağılımı.....	90
Şekil 4.14: Operasyondan bağımsız anatomik bozukluk kaynaklı başarısız olunan ERCP'lerde anatomik bozukluk nedenlerinin dağılımı.....	91

ÖZET

Safra Kanalı Taşı Olgularında ERCP Tekrarının Nedenleri

Safra kanalı taşları oldukça sık görülen, semptom ve komplikasyonları düşünüldüğünde hem morbidite hem de mortalite açısından önemli bir sağlık problemidir. Sarılık, kolanjit ve pankreatit gibi önemli sorunlara yol açabilmektedir. Komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle asemptomatik dahi olsa saptanan safra kanalı taşlarının temizlenmesi önerilmektedir.

Safra kanalı taşlarında en sık tercih edilen tedavi yöntemi endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografidir (ERCP). ERCP, safra kanalı taşı olgularında önemli başarı oranlarına sahiptir. Buna rağmen hastaya, taş ve yerleşim yerine bağlı nedenler dolayısıyla taşın ilk ERCP uygulamasında çıkarılması her zaman mümkün olmamaktadır. Zor safra kanalı taşı olan vakalarda tekrarlayan ERCP işlemleri ve biliyer stentleme gerekebilmektedir.

Bu çalışmada, koledok taşı nedeniyle ERCP yapılan hastalarda koledok taşının ilk ERCP çıkarılma başarısını saptamayı ve yapılan ERCP'lerde başarısızlığın nedenlerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'nde ERCP yapılan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara bu tarihler arasında yapılan ERCP uygulamalarından koledok taşı nedeniyle ERCP yapılanlar incelenerek kliniğimizin koledok taşı nedenli ERCP başarı oranı ve başarısızlık nedenleri araştırılmıştır.

Bulgulara bakıldığında, çalışmamıza koledok taşı nedeniyle 642 hastaya 863 ERCP uygulandığı görülerek dahil edilmiştir. Kliniğimizde koledok taşı nedenli

yapılan tüm ERCP’lerde başarı oranı %79,4 bulunmuştur. Başarılı ERCP’lerde ölçülen taş çaplarının ortancası 6 mm (min:0-max:40), başarısızlarda ortalama taş çapı $16,41 \pm 11,012$ mm ve koledok çap ortalamaları başarılı ERCP’lerde $14,22 \pm 5,058$, başarısızlarda $18,55 \pm 6,069$ mm olarak ölçülmüştür. Taş ve koledok çapları başarısız ERCP’lerde daha büyük olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,05$).

ERCP tekrar nedenleri sıklık sırasına göre koledoğun kanülike edilememesi (%23), impakte taş (%20,9), multipl taş (%12,8), büyük taş (%10,8), operasyona sekonder anatomik bozukluk (%7,4), hastaların tolere edememesi (%6,1), koledok darlığı (%6,1), operasyon dışı anatomik bozukluklar (%4,1), yüksek kanama riski (%4,1), hastaların genel durum bozukluğu (%2,7), koledok kanalında kateterin ilerletilememesi (%1,4), kanama nedeniyle papillanın görülmemesi (%0,7) olarak sıralanmıştır.

Yapılan ilk ERCP’lerdeki başarı oranı %81,5 olduğu görülmüştür. Diğer olgularda taş çıkarılabilmesi için en fazla 5 ERCP uygulamasına ihtiyaç duyulmuştur.

Sonuç olarak, kliniğimizde yapılan ERCP uygulamalarının yarısından fazlası koledok taşı nedenli olduğu görülmüştür. Kliniğimizin koledok taşı çıkarma başarıları %80 civarında bulunmuştur. Taş çapları ortalama büyüklüğü beklenildiği gibi başarısız olunan ERCP uygulamalarında daha yüksek saptanmıştır. Başarısızlık nedenlerinin sıklıklarını belirleyen çalışmalar az olduğu görülmüş olup çalışmamızda ilk ERCP’de taş çıkarılamama nedenlerinin sıklıkları belirlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koledok taşı, zor safra kanalı taşı, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP).

ABSTRACT

The Reasons for Repeat ERCP in Cases of Bile Duct Stones

Bile duct stones are a very common and important health problem in terms of both morbidity and mortality considering their symptoms and complications. They can cause important problems such as jaundice, cholangitis and pancreatitis. Due to the high risk of complications, it is recommended to clear bile duct stones, even if they are asymptomatic.

The most preferred treatment method for bile duct stones is endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). ERCP has significant success rates in cases of bile duct stones. However, it is not always possible to remove the stone in the first ERCP application due to reasons related to the patient, the stone and the location. In cases with difficult bile duct stones, repeated ERCP procedures and biliary stenting may be required.

In this study, we aimed to determine the success of the first ERCP removal of the choledochal stone in patients who underwent ERCP for choledochal stone and to reveal the reasons for the failure of the ERCPs.

Patients who underwent ERCP at Gazi University Medical Faculty Hospital Endoscopy Unit between January 2020 and December 2022 were included in our study. Among the ERCP applications performed on the patients between these dates, those who underwent ERCP due to choledochal stones were examined, and the success rate of ERCP due to choledochal stone and the reasons for failure were investigated in our clinic.

Considering the findings, 863 ERCPs were applied to 642 patients due to choledochal stones and included in our study. The success rate was found to be 79.4% in all ERCPs performed for common bile duct stones in our clinic. The median of the stone diameters measured in successful ERCPs is 6 mm (min:0-max:40), and the mean stone diameter in unsuccessful ERCPs is 16.41 ± 11.012 mm, and mean common bile duct diameters were 14.22 ± 5.058 mm in successful ERCPs, 18.55 ± 6.069 mm in unsuccessful ERCPs. Stone and common bile duct diameters were larger in unsuccessful ERCPs and a statistically significant difference was observed ($p < 0.05$).

ERCP repeat causes are in order of frequency, failure to cannulate the common bile duct (23%), impacted stone (20.9%), multiple stones (12.8%), large stone (10.8%), anatomical disorder secondary to the operation (7.4%).), patients' intolerance (6.1%), choledochal stenosis (6.1%), non-operative anatomical disorders (4.1%), high bleeding risk (4.1%), poor general condition of the patients (2%, 7), the catheter could not be advanced in the common bile duct (1.4%), and the papilla was not seen due to bleeding (0.7%).

The success rate in the first ERCPs performed was 81.5%. In other cases, a maximum of 5 ERCP applications were needed to remove the stone.

As a result, more than half of the ERCP applications performed in our clinic were found to be caused by choledochal stones. The success of our clinic in removing choledochal stones was found to be around 80%. As expected, the mean size of stone diameters was higher in failed ERCP applications. It has been observed that there are few studies that determine the frequency of the causes of failure, and in our study, we tried to determine the frequencies of the causes of stone failure in the first ERCP.

Keywords: Choledochal stone, difficult bile duct stone, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

1. GİRİŞ

Safra taşları; gastrointestinal sistem hastalıkları içinde sık rastlanan, çoğunlukla masraflı hastalıklardandır. Safra taşı olgularının çoğu <60 yaş bireyler olup, %9 kadarı ise, 60 yaş ve üzerinde olan kişilerdir. Safra taşı, kadınlarda erkeklere oranla daha çok (3/1 oranında) görülmekte olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 20-74 yaş aralığındaki erkeklerin 6,3 milyonunda, kadınların ise 14,2 milyonunda mevcuttur. Her yıl yeni vakaların insidansı yaklaşık 1.000.000, prevalansı ise yaklaşık 20.000.000 kişi dolayındadır. Kolesistektomi sayıları, yıllık 700.000'den fazladır. Sıklığına bakıldığında ABD, Avustralya, bazı Avrupa ülkelerinde daha sık (%10-15), Çin, Rusya, İran, Hindistan ve bazı Afrika ülkelerinde ise daha az (%1-5) olduğu görülmektedir.[1]

Safra kanalı taşları yaygın bir sorundur. Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE), yetişkinlerin %10-15'inde safra kesesi taşı bulunduğunu ve bunların %18'ine kadar safra kanalı taşına sahip olacağını tahmin etmektedir[2]. Ana kanal taşları yıllarca asemptomatik kalabilir, spontan olarak duodenum içine geçebilir veya biliyer kolik ya da bir komplikasyonla kendini gösterebilir[3]. Safra kanalı taşlarından kaynaklanan komplikasyonlar arasında tıkanma sarılığı, biliyer kolik, enfeksiyon (kolanjit veya hepatik apseler) veya akut pankreatit yer alabilir. Safra kanalı taşı olan hastaların %25'inden fazlasının zaman içinde semptom geliştireceği düşünüldüğünde, semptomlardan bağımsız olarak ESGE tarafından safra kanalı taşlarının temizlenmesi önerilmektedir. Safra kanalı taşlarını temizlemenin en yaygın yöntemi Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografidir (ERCP)[2].

ERCP endoskop ve X-Ray ışınlarının birlikte kullanımıyla kontrast madde verilerek pankreas, safra kesesi ve karaciğerin drenajını sağlayan safra kanallarının görüntülenmesi yöntemidir. Hem ampulla vaterinin endoskopik şekilde görüntülenmesini hemde safra kanalları ile pankreas kanalının kanülide edilmesini sağlar. Böylece aynı seansta mide ve duodenum kadar, pankreatikobiliyer sistem kanalları da görüntülenebilir. Karaciğer, safra kesesi, safra ve pankreas kanallarındaki problemler, özofagus, mide, pankreas ve bilier kanal hastalıkları dahil olmak üzere duodenal divertikül ve fistüllerin tanısı konulabilir. Uygulama esnasında görülen sorunlardan bazılarının tedavisi de yapılabilir[4].

ERCP invaziv bir yöntem olduğundan dolayı son zamanlarda pankreatobiliyer hastalıkların tanısı için noninvaziv veya daha az invaziv olan Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) daha çok kullanılmaktadır. Bu tetkikler ile tanı konulamazsa veya tanısı konulan bir hastalık için girişimsel bir tedavi uygulanacaksa hastalara ERCP işlemi uygulanmaktadır[5].

ERCP genellikle komplikasyon riskinin yüksek olduğu durumlarda kontrendikedir ve bu nedenle riskler, prosedürün potansiyel faydalarından daha ağır basar. Bununla birlikte, sepsis ve kardiyorespiratuar disfonksiyonla ilişkili akut şiddetli kolanjiti olanlar gibi komplikasyon riski yüksek olan bazı hastalarda, şiddetli kolanjite bağlı yüksek mortalite riski nedeniyle biliyer obstrüksiyonu gidermek için ERCP yapılabilir[6]. Taş temizliği olmaksızın uzun süreli biliyer stentleme, %40 kolanjit oranı ve %15'e varan biliyer ilişkili mortalite dahil olmak üzere önemli olumsuz sonuç riski taşır[7].

Safra kanalı taşları, Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen ERCP'lerin yaklaşık %50'sinin klinik endikasyonudur. ERCP'de bildirilen taş temizleme başarısı, %62.3 ile > %96 arasında değişen geniş bir değişkenlik göstermektedir[2].

Taş sayısı (>10), boyutu (>15 mm), şekli (fıçı şeklinde) ve yeri (intrahepatik, sistik kanal) gibi birçok faktör taşın çıkarılması sırasında zorluklara neden olabilir[8].

Yaptığımız çalışmada kliniğimizde yapılan ERCP uygulamalarımızdaki ilk seansta taş çıkarabilme oranımızı, taş çıkarılamayan olgularda nedenlerin bulunması ve sıklıklarının ortaya konması ve taş çıkarılamayan hastalarda taşı çıkarmak için kaç ERCP yapıldığını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Safra Kesesi ve Safra Yolları

2.1.1. Safra Kesesi ve Safra Yollarının Anatomisi

2.1.1.1. Safra Kesesi

Safra kesesi; karaciğerde üretilen safra sıvısının depolanıp konsantre edildiği, şekli armuta benzeyen ince duvarlı bir organdır. Safra kesesi 7-10 cm uzunluğunda ve 3 cm genişliğindedir. Hacmi yaklaşık 30-60 ml civarındadır[9]. Ancak duvarının yüksek genişleyebilme özelliği olduğundan dolayı 200-250 ml.'ye kadar genişleyebilir[10].

Safra kesesi karaciğerin alt (visseral) kısmında lobus quadratus'un sağ tarafında yer alan sistik çukurlukta (fossa vesicae biliaris) yerleşir. Üst kısmından areolar bağ dokusu yardımıyla karaciğere sıkıca tutunmuş şekildedir. Aynı bağ dokusu içinde bulunan çok sayıda küçük venöz ve lenf damarıyla karaciğer ile ilişki içindedir[9]. Safra kesesinin üst kısmında periton bulunmayıp alt kısmı karaciğerin viseral yüzünü de örtmekte olan periton ile örtülmüştür[11].

Safra kesesi anatomik olarak 4 bölüme ayrılır; fundus, korpus (gövde), infundibulum ve kollum (boyun)[9].

Safra kesesi gövdesinin eğimi yukarı, arka tarafa ve içe doğru olacak şekilde yönelmektedir.. Üst kısmı karaciğerde bulunan safra kesesi fossası ile, alt kısmı ise duodenumun 1. ve 2. kıtası ve transvers kolonla komşuluk yapmaktadır. Safra kesesinin boynu, dar bir kısım olan posterosuperior bölgesidir. Porta hepatis'e doğru

dönüp devamında sistik kanala açılır. Safra kesesinde safra taşlarının en sık yerleştikleri yer olan infundibulum bölümü, gövde ile boyun arasında kalmış olan bölgedir[12].

2.1.1.2. Sistik Kanal

Porta hepatis'te uzunluğu 3-4 cm, çapı ise 3 mm (3-13 mm arasında değişebilir) civarında bir kanaldır. Bu kanal safra kesesini ortak hepatik kanala bağlar. Sistik kanal genellikle ortak hepatik kanalın sağ köşesinde sonlanarak koledok kanalının yapısına katılmaktadır[9].

2.1.1.3. Safra Yolları

Safra yolları, intrahepatik safra yolları ve ekstrahepatik safra yolları olacak şekilde iki kısma ayrılır. Porta hepatis ayrım noktasını oluşturmaktadır. Porta hepatisin proksimalindeki yollar intrahepatik, distalindeki yollar ise ekstrahepatik safra yolları olarak isimlendirilir[9].

2.1.1.3.1. İntrahepatik Safra Yolları

Safra, karaciğerin ekzokrin salgısıdır. Karaciğer hücrelerinde üretilmekte olan safra, hücreler arası boşluğa (safra kapillerleri) salgılanır. Bu safra kapillerlerinden birkaçı birleşerek karaciğerin intralobuler kanalcıklarını oluşturular. Bunlar da aynı şekilde birleşerek periportal kanalcıkları meydana getirerek interlobuler kanallara açılırlar. İnterlobuler kanallar da birbirleriyle birleşerek segmental safra kanallarını

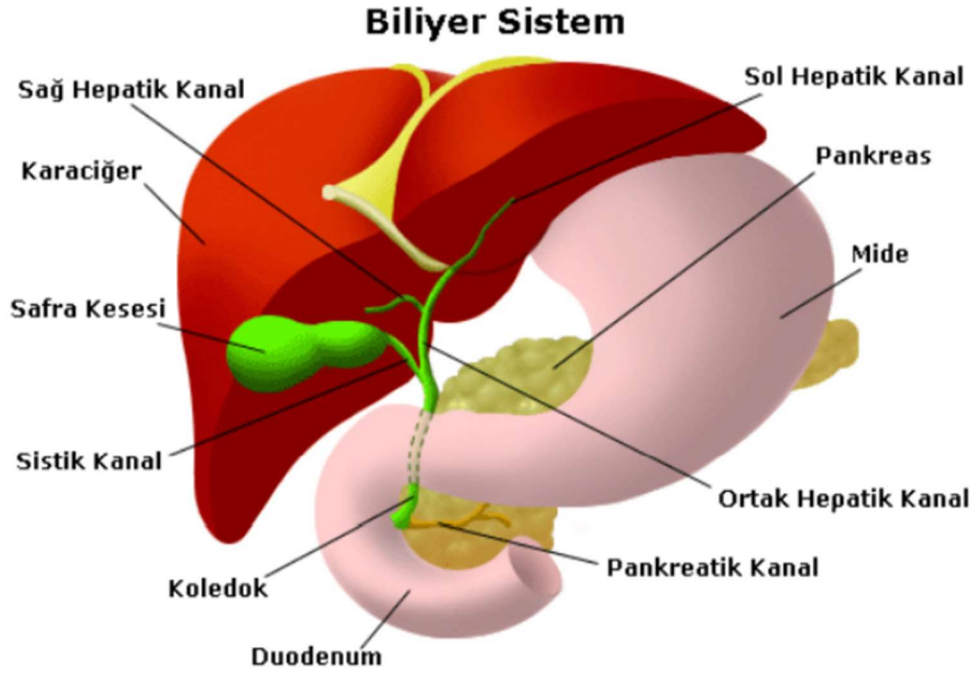
meydana getirirler. Karaciğerin her bir segmentinden birer adet segmental kanal çıkar. Porta hepatis'e doğru yakınlıklaştıkça segmental kanallar da birleşerek sayıları azalır. Ancak bununla birlikte duvar kalınlıkları ve genişlikleri artar. Sonuç olarak sağ ve sol ana hepatik kanallar ortaya çıkar. Sağ hepatik kanal karaciğerin sağ lobu ile kaudat lobun sağ yarısını drene ederken, sol hepatik kanal ise karaciğerin sol lobu, kuadrat lob ve kaudat lobun sol yarısındaki safrasının drenajını sağlar[9].

2.1.1.3.2. Ekstrahepatik Safra Yolları

Ekstrahepatik sağ kanal kısa (yetişkinlerde 0,5-2 cm) ve neredeyse dikeyken, sol kanal daha uzun (1,5-3,5 cm) ve daha yataydır ve IV. segmentin alt sınırı boyunca uzanır. Sağ ve sol hepatik kanallar karaciğerden çıkar ve porta hepatisin sağ ucuna yakın bir yerde birleşerek ortak hepatik kanalı oluşturur(Şekil 2.1)[13]. Ekstrahepatik safra yollarının başlangıç kısmını, ana hepatik kanal oluşturmaktadır[12].

Ortak hepatik kanal küçük omentumun serbest olan kenarında olup portal venin ön kısmında ve hepatik arterin de sağ tarafında yer almaktadır. Uzunluğu 2-4 cm arasında, çapı 4 mm genişliğindedir. Erişkin insanlarda da ortak hepatik kanal yaklaşık 3 cm aşağı doğru indikten sonra sağ tarafındaki sistik kanal ile birleşerek koledoku(ortak safra kanalı) oluştururlar(Şekil 2.1)[12,13].

Koledok kanalı yaklaşık olarak 7-10 cm uzunluğunda ve çapı 4-6 mm kadardır[9]. Yetişkinlerde ultrasonla ölçüldüğünde lümen çapı 7 mm'den fazla değildir ve çap, ilerleyen yaşla birlikte biraz artış gösterir. 60 yaşın altında ortalama 3,6 mm iken, 80 yaş sonrasında ortalama 4 mm'ye kadar çıkabilir[13].



Şekil 2.1: Safra kesesi, safra yolları ve anatomik komşulukları[12]

Koledok, duodenum üst bölümünün arkasından geçer ve pankreas başının arka kısmına gelir. Genellikle pankreas kanalı ile birleşir ve sonrasında duodenum 2. kıtada duodeni papilla major ile duodenuma açılır[10]. Koledok 4 parçada incelenebilir: Supraduedonal bölüm, retrodudonal bölüm, pankreatik (retropankreatik) bölüm ve intraduedonal (intramural) bölüm[9,12]. İntraduedonal kısım denilen bölge duodenum 2. kısmı duvarı içerisinde ve ayrıca bu kısım duktus pankreaticus ile birleşerek papilla duodeni major'a açılır. Bu son kısmın papilla duodeni içerisindeki bölümü genişlemiştir ve bu bölge ampulla vateri olarak isimlendirilir[12].

Ampulla vaterinin etrafında "Oddi sfinkteri" denilen düz kas lifleri bulunur. Tüm sfinkter kas kompleksi genellikle duodenumun duvarı içerisinde bulunur ve bu, erişkinlerde yaklaşık 15-20 mm uzunluğundadır. Bu bölge manometri ile ölçülebilen bir yüksek basınç alanı içermektedir. Duodenum boş olduğu zaman Oddi sfinkteri

kasılı bir şekilde durur ve kanal kapalı kalır. Sfinkter, koledogun kapalı kalmasını sağlayarak, safranin safra kesesinde birikerek depolanması ve lüzum halinde duodenuma akıtılması sağlar ve duodenal içeriğin de duktal sisteme geri kaçışını da engellemiş olur. ERCP sırasında ortak safra kanalına erişebilmek için ampullar sfinkterin üst kısmının kesilmesi (sfinkterotomi) gerekebilir[9,12,13].

2.1.2. Safra Kesesi ve Safra Yollarının Fizyolojisi

2.1.2.1 Safra ve Salgılanması

Safra, birincil işlevi suda çözünmedikleri için lipitlerin sindirimine ve emilmesine yardımcı olmak olan karaciğer tarafından sürekli olarak üretilen alkali bir sıvıdır[14]. Karaciğerden yaklaşık 600-1200 ml/gün safra sıvısı salgılanmaktadır. Safra bir sindirim salgısı olmakla birlikte aynı zamanda metabolik son ürünlerin de atıldığı bir sıvıdır. Safranin içerisinde safra tuzları, safra pigmentleri (bilirubin, biliverdin), kolesterol, fosfolipid (lesitin) ve plazma elektrolitleri bulunur. Hepatositlerde üretilen safra sıvısı küçük safra kanaliküllerine salgılanır. İnterlobuler septumda terminal safra kanallarına dökülür. Safra sıvısı sırayla daha büyük olan kanallara doğru akarak ortak hepatik kanala ve ortak safra kanalına ulaşır. Epitel hücrelerince üretilen sulu bir salgı da safra kanalları boyunca safraya eklenir. Bu salgı sekretin ile uyarılır. Safranin miktarını %100'e varan oranda artırabilir. Bu salgı sodyum ve bikarbonat iyonları içermekte olup mideden gelen asidi nötralize etmede görev alır[15].

Safranın beş ana işlevi vardır:

- Yağ emülsifikasyonu yoluyla yağın sindirimine yardımcı olma,
- Yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi,
- Bilirubin ve aşırı kolesterolün atılımı,
- Mideden gelen kimusun asidik pH'ını nötralize etmek için duodenumda alkali bir sıvı sağlama,
- Yutulan gıdada bulunan mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivite sağlamaktır[16].

2.1.2.2 Safra Asitleri

Primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit (CDCA) karaciğerde kolesterolden sentezlenir, glisin ya da taurin ile konjuge edilir ve safra içine sekrete edilir. Deoksikolat ve litokolatı içeren sekonder safra asitleri, primer safra asitlerinin bakteriyel metabolitleri olarak kolonda oluşturulur. Bununla beraber, litokolik asit deoksikolik asite göre kolondan çok daha az etkin olarak absorbe edilir. Düşük konsantrasyonda bulunan diğer bir sekonder safra asiti, kenodeoksikolik asitin bir stereoizomeri olan ursodeoksikolik asittir (UDCA)[3].

Bu safra tuzları, bağırsakta lipitlerin emülsifiye edilmesi sürecinde önemlidir. Lipitler sindirim sisteminde serbest yağ asitlerine ve monogliseritlere metabolize edildiğinden, daha sonra yüzey aktif madde görevi gören safra tuzlarından oluşan miçeller halinde paketlenirler. Safra tuzları, amfipatik yapıları nedeniyle bunu yapabilirler. Hidrofilik kısımları suyla etkileşime girerek onları çözünür hale getirirken, hidrofobik kısımları lipitleri merkezde tutar. Hidrofilik kısımlar ayrıca

negatif yüklüdür, bu da onları diğer safra tuzlarından uzaklaştırır ve lipitleri küçük ve kolay sindirilebilir tutar. Miçellerin yapısında kolesterol ve fosfolipidler de bulunur. Safra tuzları, ince bağırsağın distal ileumunda yeniden emilir ve enterohepatik dolaşım adı verilen bir yolla karaciğere geri döndürülür[14].

2.1.2.3 Safra Kesesi Çalışma Mekanizması

Safra kesesinin görevi, gerektiği durumlarda kullanılmak üzere safrayı konsantre ederek depolamaktır. Koledokta bulunan Oddi sfinkteri normal şartlarda kapalıdır ve karaciğer tarafından sürekli salgılanmakta olan safranın sistik kanal aracılığıyla safra kesesine doğru yönelmesini sağlar. Safra kesesi yemek aralarında ve gece boyunca olan açlık sırasında safra asitlerini depolar. Safra kesesinin hacmi maksimum 30-60 ml'dir. Buna rağmen 450 ml safrayı konsantre ederek depolayabilir[15].

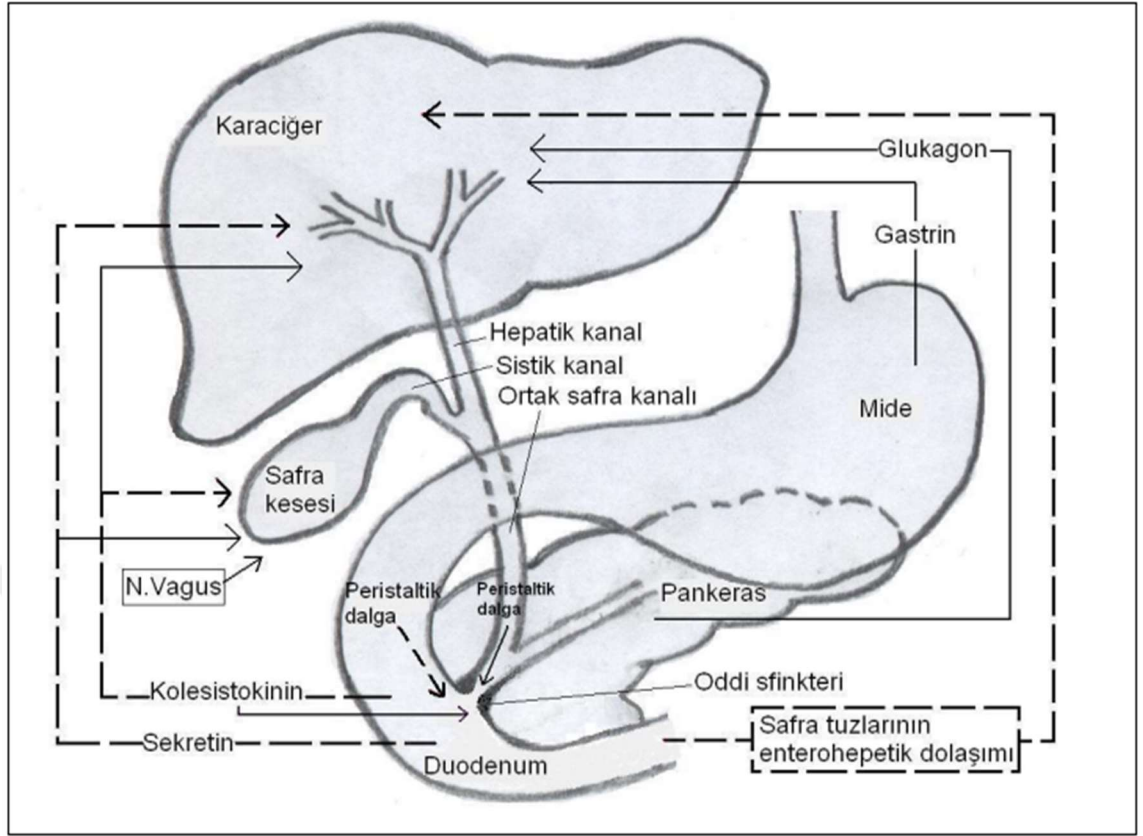
Safra tuzları, bilirubin, kolesterol, lesitin safra kesesinde 5-20 kez konsantre edilir. Kalsiyum haricinde sodyum, klor ve bikarbonat gibi elektrolitler ise devamlı olarak safra kesesi mukozasından absorbe edildiği için safra kesesi safrasında yoğunlaşmazlar. Su ve iyonlar, epitel hücreleri, hücrelerarası kanal, bazal membran yoluyla kapillerlere taşınır. Safra kesesi sıvıyı aktif transport (sodyum-potasyum pompası) ile absorbe eder. Sodyumun aktif transportla taşınması sırasında oluşan elektriksel potansiyel klor ve bikarbonatın transportunu sağlar. Hücrelerarası alandaki bu yüksek iyon yoğunluğu osmotik basıncı artmasına neden olarak suyun da safra kesesi lümeninden emilmesine sebep olur. Karaciğer safrasının pH değeri 8.0-8.6 olmasına rağmen safra kesesi safrasının pH değeri ise 7.0-7.4'e düşerek daha asidik bir hale gelir[15].

Hepatik safra, elektrolit içeriği kan plazmasına benzeyen izotonik bir sıvıdır. Safra kesesi safrasının elektrolit içeriği, inorganik anyonların, kloridin ve bikarbonatın çoğunun safra kesesi epitelinden reabsorpsiyonu ile uzaklaştırılmış olmasından dolayı hepatik safradan farklıdır. Suyun reabsorpsiyonunun bir sonucu olarak, safranın total eriyik konsantrasyonu hepatik safrada 3-4 g/dL iken safra kesesi safrasında artarak 10-15 g/dL'ye ulaşır[3].

Tablo 2.1: Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşimleri[15]

	Safra Kesesi Safrası	Karaciğer Safrası
Su	%89	%97
Katı Madde	%11	%3
Safra Tuzları	6,1 gr/dl	1,1 gr/dl
Bilirubin	0,3 gr/dl	0,05 gr/dl
Kolesterol	0,7 gr/dl	0,14 gr/dl
Lesitin	0,3 gr/dl	0,03 gr/dl
Yağ Asitleri	0,8 gr/dl	0,12 gr/dl
Kalsiyum(Ca^{+2})	23 mmol/L	5 mmol/L
Sodyum(Na^{+})	130 mmol/L	145 mmol/L
Potasyum(K^{+})	12 mmol/L	5 mmol/L
Bikarbonat(HCO_3^{-})	10 mmol/L	28 mmol/L
Klor(Cl^{-})	25 mmol/L	100 mmol/L

Açlık sırasında, Oddi sfinkteri, ana safra kanalından duodenum içine safra akımına karşı yüksek basınçlı direnç bölgesi oluşturur. Bu tonik kontraksiyon duodenal içeriğin pankreatik ve safra kanalları içine reflüsünün önlemesine ve safra kesesinin dolmasının sağlanmasına hizmet eder. Nervus vagus, asetil kolin salgılayan enterik sinir sistemindeki lifler ve gastrin gıda alımından hemen (birkaç dakika) sonra başlayan safra kesesinin aralıklı ve daha az kasılmasına ve Oddi sfinkterinin biraz gevşemesine neden olur. Safra kesesinin boşalmasını kontrol eden temel faktör, yağların ve aminoasitlerin alınmasına yanıt olarak duodenal mukozadan salınan peptid hormon kolesistokinindir (CCK). CCK; safra kesesinin güçlü kontraksiyonuna, Oddi sfinkterinin direncinin azalmasına ve biliyer içeriğin duodenum içine akışının artmasına yol açar. Yemekten yaklaşık 30 dakika sonra özellikle yağdan zengin besinlerin duodenuma geçmesiyle safra kesesinin boşalması hızlanır. Vagal uyarı ve sekretin hormonu da CCK etkisini güçlenmesini sağlarlar(Şekil 2.2). Duodenum duvarlarında peristaltik hareketlerin ilerlemesi esnasında Oddi sfinkterinde güçlü bir gevşeme ortaya çıkar. Bundan daha az etkili olsa da CCK ve safra kesesi kontraksiyonları ile meydana gelen peristaltik dalgaların oddi sfinkterine ulaşması da gevşemeye sebep olan diğer bir nedendir(Şekil 2.2). Sindirimin ilk saatinde safra kesesi, içinde bulunan safranın 2/3'ünü boşaltır ve sindirim boyunca da kasılı durumda kalır. Böylece sindirim süresi boyunca karaciğer safrası safra kesesinde depolanmaz. Safra kesesi epitelinden mukus salgılanır ve bu mukus safra kesesi safrasının viskozitesini artırır[3,15].



Şekil 2.2: Karaciğerden safra yapımını, safra kesesi kasılmasını ve Oddi sfinkterinin gevşemesini uyaran faktörler[15]

Majör etkili faktörler kesik çizgilerle gösterilmiştir.

2.1.3. Safra Taşları

2.1.3.1. Epidemiyoloji ve Tarihçesi

Safra taşları batı ülkelerinin çoğunda oldukça yaygındır. Birleşik Devletlerde çeşitli seriler, 40 yaş üstü kadınların en az %20'sinde ve erkeklerin %8'inde ve 65 yaş üstü kadınların %40 kadarında safra taşlarını göstermiştir. Birleşik Devletlerde en az 25 milyon kişide safra taşı olduğu ve her yıl yaklaşık 1 milyon yeni kolelitiazis vakası geliştiği tahmin edilmektedir. Ultrason çalışmaları, yetişkin Avrupalılarda ortalama yaygınlık oranlarını %10-15 ve Afrika ve Asya popülasyonlarında %3-5 olarak göstermektedir[3,17].

Ülkemizde Beyler ve arkadaşlarının, ultrasonografi (USG) kullanarak yaptıkları bir çalışmada yaşları 20-73 arası değişen 1457 kadın, 731 erkek katılımcıdan elde edilen verilerde safra kesesi taşı sıklığının kadınlarda %7, erkeklerde %3,5 olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada safra taşının kadınlarda 60-70 yaşlarında, erkeklerde ise 40-50 ile 60-70 yaşlarında pik yaptığı bulunmuştur[18].

Dünyada safra taşı hastalığı ilk kez eski Mısır'lılarda raporlanmış. Safra taşı hastalığının ilk tedavisi ise Çin (Shennong Bencao Jing) ve Hindistan kaynaklarında rapor edildiği görülmüştür. Günümüzde de bazı Çin tedavilerinin halen mevcut olduğu bilinmektedir. İlk yapılan kolesistektomi operasyonu 1882 senesinde Almanya'nın Berlin şehrinde yapılmıştır[1].

2.1.3.2. Risk Faktörleri

Safra taşı oluşumunda bilinen başlıca risk faktörleri; 5 F belirtisi (Female, Fat, Forty, Family history, Fertile) olarak bilinen kadın cinsiyet, fazla kilolu olma, 40 yaşından büyük olma, aile öyküsü ve doğurganlık ile birlikte oral kontraseptifler, obezite, hızlı kilo kaybı (gastrik bypass), yağlı beslenme, diyabetes mellitus, uzun süreli açlık, total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanması, ileal rezeksiyon, hemolitik durumlar, karaciğer sirozu, safra kanalı stazı (biliyer striktür, konjenital kistler, pankreatit, sklerozan kolanjit) yapan durumlar, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), vagotomi, hiperlipidemi, hamileliktir(Tablo 2.2)[1,19].

Tablo 2.2: Safra Taşı Oluşumu İçin Risk Faktörleri[3]

Kolesterol Taşları

1. Demografik/ genetik faktörler: Prevalans Kuzey Amerikan Kızılderililerinde, Şili Kızılderililerinde ve Şili İspanyollarında en yüksek, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika’da Asya’dan daha fazla, Japonlarda en azdır; ailesel yatkınlık; herediter özellikler
2. Obezite: Normal safra asit havuzu ve sekresyonuna rağmen kolesterolün biliyer sekresyonunda artma
3. Kilo kaybı: Doku kolesterolünün mobilize edilmesi biliyer kolesterol sekresyonunda artışa yol açarken safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı azalır.
4. Kadın cinsiyet hormonları:
 - a) Östrojen, hepatik lipoprotein reseptörlerini uyarır, diyetteki kolesterolün uptake’ini ve biliyer kolesterol sekresyonunu arttırır.
 - b) Doğal östrojenler, diğer östrojenler ve oral kontraseptifler safra tuzu sekresyonunu ve kolesterolün kolesterol esterlerine dönüşümünü azaltırlar
5. Yaşın ilerlemesi: Kolesterolün biliyer sekresyonun artması, safra asit havuzu miktarı azalması, safra tuzlarının sekresyonunun azalması
6. Safra kesesi hipomotilitesi staz ve çamur oluşumuna yol açar
 - a) Uzamış parenteral nütrisyon
 - b) Açlık
 - c) Gebelik
 - d) Okterotid gibi ilaçlar
7. Klofibrat tedavisi: Kolesterolün biliyer sekresyonunun artması
8. Safra asit sekresyonunda azalma
 - a) Primer biliyer siroz
 - b) CYP7A1 geninde genetik defekt
9. Fosfolipid sekresyonunda azalma: MDR3 geninde genetik defekt
10. Çeşitli nedenler
 - a) Yüksek kalori, yağlı diyet
 - b) Spinal kord hasarı

Pigment Taşları

1. Demografik/genetik faktörler: Asya, kırsal alan
 2. Kronik hemoliz
 3. Alkolik siroz
 4. Pernisyöz anemi
 5. Kistik fibrozis
 6. Kronik biliyer kanal enfeksiyonu, parazit enfeksiyonları
 7. Yaşın ilerlemesi
 8. İleal hastalık, ileal rezeksiyon ya da bypass
-

Kadın cinsiyet, doğurganlık ve aile öyküsünde safra taşı hastalığı olması kolesterol safra taşlarının oluşumu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Obezitenin yanı sıra dislipidemi (özellikle hipertrigliseridemi ile hiperlipoproteinemi tip IV ve düşük HDL kolesterol), hiperinsülinemi-insülin direnci veya aşikar tip 2 diyabet gibi metabolik sendroma katkıda bulunan diğer faktörler, safra taşı gelişimi için risk faktörleridir. Ayrıca safra taşının kendisi de metabolik sendromun bir komplikasyonu olduğu varsayılmaktadır.

Östrojen tedavisi, hem gebelik önleme veya hormon replasmanı için kullanılan kadınlarda hem de prostat kanseri için kullanan erkeklerde riski artırır.

Spesifik diyet faktörleri arasında, kısa süreli yüksek kolesterol ve yüksek karbonhidratlı diyetler, safra taşı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş ve yaygın olarak görülen bölgelerde baklagil alımı, doymamış yağlar, kahve ve ılımlı alkol tüketimi riski azalttığı görülmüş. Ayrıca fiziksel aktivitenin hem erkekler hem de kadınlar için semptomatik safra taşı hastalığı riskini azalttığı ve kilo vermekten bağımsız olduğu bulundu. Öte yandan, hızlı aktif kilo kaybı ve kilo döngüsü, safra taşı gelişme riskini güçlü bir şekilde artırır. Bu nedenle, ağırlık azaltmaları haftada 1,5 kg'ı geçmemelidir.

Dislipideminin tedavisinde kullanılan fibratlar, kolesterol ve safra asidi sentezini engeller ve safraya kolesterol sekresyonunu artırır. Bununla birlikte, klofibrat prototipinin aksine, daha yeni fibratlarla yapılan tedaviler sırasında sadece nispeten küçük bir yüzde de safra taşı gelişir[17].

2.1.3.3. Patofizyolojisi ve Özellikleri

Safra taşları anormal safra içeriği nedeni ile oluşurlar. İki ana tipe ayrılırlar; kolesterol taşları toplamın %80'ini, pigment taşları ise geriye kalan %20'yi oluşturur[3].

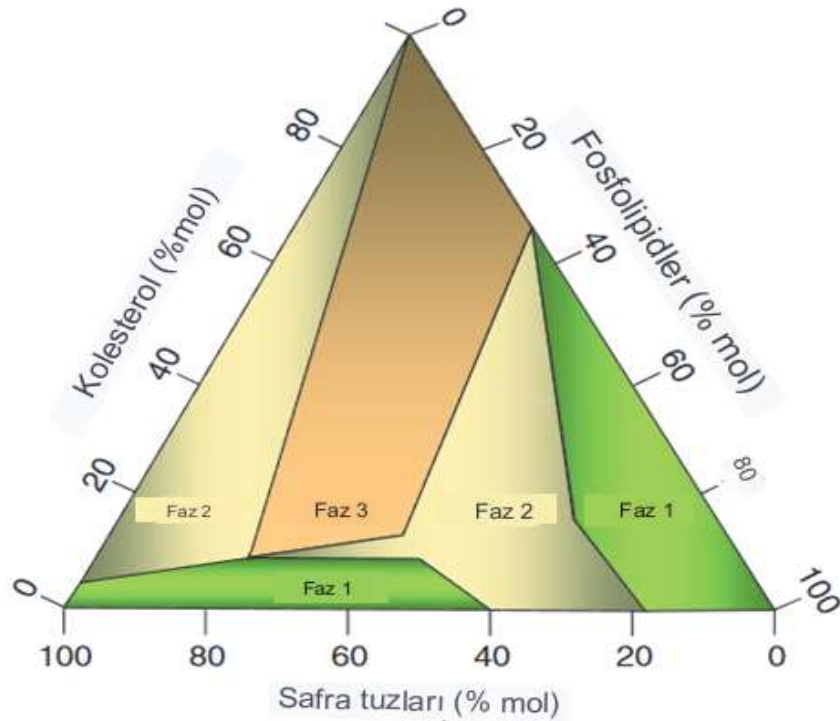
2.1.3.3.1 Kolesterol Taşları

Kolesterol taşlarının 2 subtipi vardır. Bunlar pür (%90-100 kolesterol) kolesterol taşları ve mikst (%50-90 kolesterol) kolesterol taşlarıdır. Pür taşlar, genellikle tek, boyutu $>2,5$ cm, beyazımsı renkte, mikst taşlar ise, sıklıkla küçük, multipl, değişik şekil ve renktedirler[1].

Kolesterol safra taşlarının oluşumundan sorumlu olan birkaç olay vardır. Bunlar; safradaki kolesterol süpersatürasyonu, kolesterol kristallerinin anormal derecede artmış nükleasyonu, safra kesesi hipomobilitesi, intestinal hipomotilite, genetik faktörlerdir[1,17].

Kolesterol supersatürasyonu: Kolesterol aslında suda çözünmez. Kolesterolü çözebilmek için ikinci bir lipidin varlığına gereksinim duyan miçellerin ya da veziküllerin içine akışkan dağılımı gerekir. Kolesterol ve fosfolipidler, safra içine tek lamelli çift katmanlı veziküller şeklinde sekrete edilir, safra asitlerinin etkisi ile safra asitleri, fosfolipidler ve kolesterolden oluşan miks miçellere dönüştürülür. Kolesterolün çökmesi, kolesterol çözünürlüğü aşıldığında meydana gelir (kolesterol doygunluk indeksi >1). Molar safra tuzu-kolesterol-fosfolipid yüzdeleri gösteren üçlü faz diyagramları(Şekil 2.3), kolesterol kristallerinin düşük fosfolipid:kolesterol oranlarında ve rölatif düşük fosfolipid ve yüksek safra tuzu konsantrasyonlarında oluştuğunu gösterir. Daha sonra çok katmanlı veziküller birleşir ve katı kristaller halinde toplanabilir. Bu nedenle, safradaki kolesterolün aşırı doyması, kolesterolün aşırı salgılanmasından veya safra tuzlarının veya fosfolipidlerin hiposekresyonundan kaynaklanabilir[3,17]. Bu kritik aşama, kolesterol ile doymuş anormal bir safra ile sonuçlanan safra lipid oranlarının değiştirilmesini içerir. Doymuş veya diğer biliyer lipidlere göre fazla kolesterol içeren safra, safra taşı oluşumu için ön koşuldur ve

litojenik olarak adlandırılır. Aşırı doymuş safra termodinamik olarak kararsızdır ve çökebilir[20]. Bu obezite, yüksek-kalorili ve kolesterolden zengin diyet ya da ilaçlarla (örn; klofibrat) ilişkili olarak, hepatik kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi HMG-CoA redüktazın artmış aktivitesinden ve kandan kolesterolün artmış hepatik alımı nedeniyle ortaya çıkabilir[3].



Şekil 2.3: Ana safra kesesi lipidlerinin üçlü faz diyagramı[17]

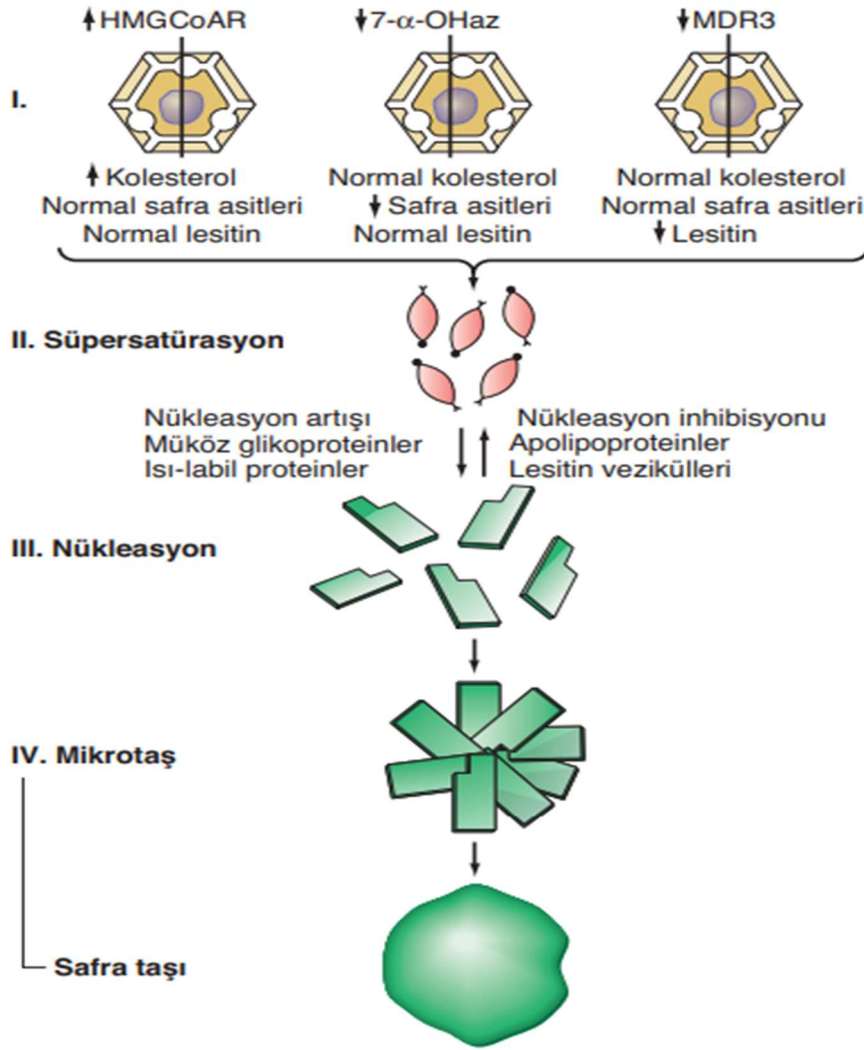
Kolesterol, fosfolipidler ve safra tuzlarının karışımları olan karışık miçeller Faz 1’de bulunur. Daha yüksek miktarlarda kolesterol veya daha düşük miktarlarda fosfolipitler ve/veya safra tuzları, kolesterol kristaline yol açabilen tek lamelli ve çok lamelli veziküller ile karakterize edilen yarı kararlı bileşimler (Faz 2 ve 3) verir.

Kolesterol aşırı doygunluğunun ana nedeni, safra taşı hastalığının epidemiyolojisine uygun olarak yaşla birlikte artan kolesterolün aşırı salgılanmasıdır. Hipersekresyon, hepatik kolesterol metabolizmasındaki anormalliklerden, yani

hepatik alımın artmasından, artmış de novo sentezden ve/veya safra asitlerine veya kolesterol esterlerine dönüşümün azalmasından kaynaklanabilir[17].

Kolesterol kristallerinin anormal derecede artmış nükleasyonu: Önemli bir mekanizma, litojenik insan safrasında oldukça artmış olan kolesterol monohidrat kristallerinin nükleasyonudur. Safrada kolesterol monohidratın hızlanmış nükleasyonu, ya pronükleasyon faktörlerinin fazlalığı ya da antinükleasyon faktörlerinin eksikliği nedeniyle olabilir. Müsin ve müsin olmayan belirli glikoproteinler, özellikle de immünoglobulinler pronükleasyon faktörler olarak görünürken, AI ve AII apolipoproteinler ve diğer glikoproteinler antinükleasyon faktörler olarak görünür. Kolesterol monohidrat kristal nükleasyonu ve kristal büyümesi muhtemelen müsin jel katmanının içinde oluşur. Vezikül birleşmesi sıvı kristallerin oluşmasına yol açar, bunlar da solid kolesterol monohidrat kristalleri olarak nükleasyon oluşturur. Kolesterol moleküllerinin, aşırı doymuş tek lamelli ya da multilamelli biliyer veziküllerinden direkt nükleasyonu ile kristaller sürekli büyür[3].

Safra kesesi hipomotilitesi: Kristal mikrolitlerin oluşması ve büyümesi ve bu mikrolitlerin birleşerek safra taşı oluşturması için zamana ihtiyaç vardır. Safra kesesi stazı, buna katkıda bulunur[1]. Sağlıklı bireylerde aşırı doymuş safra sıklıkla bulunmakta olup oluşan mikro kristallerin yemek sonrası kasılmalar sırasında safra kesesinden etkili bir şekilde atıldığı varsayılır. Kolesterol safra taşı hastalarında, sindirimler arası safra kesesi boşalmasında değişiklik gözlemlenmiş ve safra kesesi boşalması tam olmayan hastalarda toplam lipid konsantrasyonlarının arttığı bulunmuş. Bozulmuş safra kesesi hareketliliği, diabetes mellitus, TPN, hızlı kilo kaybı gibi kolesterol safra taşları için çeşitli risk gruplarında olan hastalarda yaygın olarak görülür[17].



Şekil 2.4: Kolesterol safra taşı oluşumunun patofizyolojisi[3]

İntestinal hipomobilité: İntestinal hipomotilité nedeniyle, intestinal mikro-organizmalara (bakteriler) daha uzun süre maruz kalma, daha hidrofobik sekonder safra tuzlarına göre, dekonjuge ve dehidroksile safra tuzlarının daha büyük oranda oluşmasını sağlar. Yani, bakteriler aracılığı ile, primer safra tuzlarından sekonder safra tuzları oluşumu artar. Sekonder safra asiti olan deoksikolatın artmış oranı, safra asidi biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzimin etkili bir down regülatörüdür. Artmış intestinal kolesterol absorpsiyonu nedeni ile de, safraya, kolesterol hipersekresyonunu da artırır[17].

Genetik faktörler: LXR (Liver X Receptor) stimüle edilmesi, safraya kolesterol sekresyonunun artmasına neden olarak safra taşı oluşumuna katkıda bulunur. FXR (Farnesoid X Receptor) stimülasyonu ise, safra asitlerinin sentezinde azalmaya, safra tuzu salgılanmasında artmaya, intrasellüler safra asit havuzunda azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle, FXR agonistleri, safrada safra asit sekresyonunu arttırmakta ve taş oluşumunu, bu mekanizmayla azaltmaktadırlar[1].

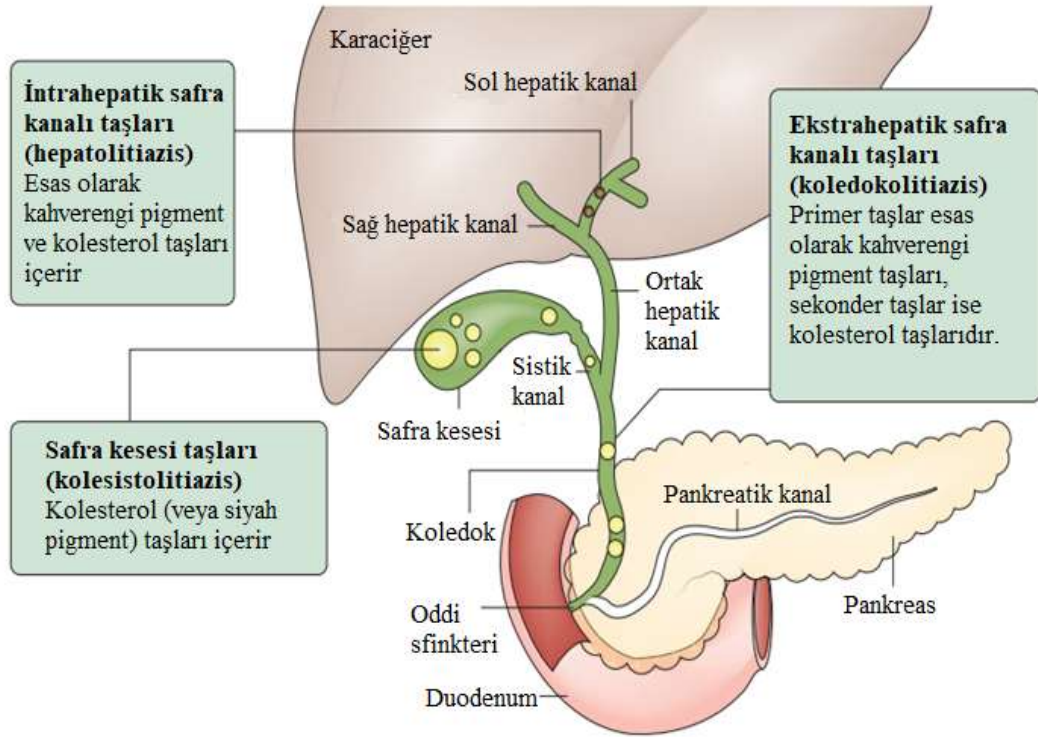
MUCIN genleri müsin sekresyonundan, Lith genleri de müsin akümüasyonu ve kolesterol kristalizasyonundan sorumlu olup safra taşı oluşumunu kolaylaştırmaktadırlar[1,21].

CYP7A1 geninde homozigot durum hiperkolesterolemi ve safra taşları ile birlikte olduğu görülmüştür[3].

2.1.3.3.2. Pigment Taşları

Pigment taşları renkleri ve mikroskopik yapısına göre siyah ve kahverengi taşlar olmak üzere 2'ye ayrılır.

Siyah taşlar çoğunlukla 1 cm'den küçük, dış görünüşü düzensiz olan ancak iç yapısı homojen taşlardır. Siyah pigment taşları, ya saf kalsiyum bilirubinattan ya da kalsiyum ve müsin glikoproteinleri içeren polimer benzeri komplekslerden oluşur. Bunlar, kronik hemolitik durumları (safrada artmış konjuge bilirubin ile), karaciğer sirozu, Gilbert sendromu ya da kistik fibrozu olan hastalarda daha sıktır. İleal hastalığı, ileal rezeksiyonu ya da ileal bypassı olan hastalarda da safra kesesi taşları genellikle siyah pigment taşlarıdır. İleal hastalık durumlarında bilirubinin enterohepatik resirkülasyonu patogeneze katkıda bulunur.



Şekil 2.5: Yerleşim yerine göre safra taşlarının özellikleri[34]

Kahverengi taşlar kolay kırılan, oval ve genellikle koledok kanalında primer olarak oluşan taşlardır. Kahverengi pigment taşları, konjuge olmamış bilirubin kalsiyum tuzları ile değişik miktarda kolesterol ve proteinden oluşur. Safra içinde taş oluşturmak üzere çöken konjuge olmamış, çözünemeyen bilirubinin varlığında oluşurlar. Çözünebilen bilirubin mono ve diglukronidlerinin fazlasının dekonjugasyonu, endojen β -glukuronidaz aracılı olabilir fakat spontan hidroliz ile de olabilir. Bazen, safra kronik olarak bakteri ile enfekte olduğunda da bu enzim üretilir, böyle taşlar da kahverengidir. Pigment taşı oluşumu, özellikle Asya’lılarda belirgindir ve genellikle safra kesesindeki ve safra ağacındaki enfeksiyonlar ile ilişkilidir[3,18].

2.1.3.4. Klinik ve Semptomları

2.1.3.4.1. Kolelitiazis

Safra kesesi taşları çoğunlukla semptomlara neden olmamaktadır. Vakaların %80'inde klinik olarak sessiz olup, yaklaşık %20 vakada ise, 15-20 yıl sonra semptomlar görülür[22]. Çeşitli abdominal semptomları safra taşlarının varlığıyla ilişkilendirmeye çalışan, safra kesesi taşı olan hastalarla ilgili üç büyük çalışmada (547, 1081 ve 3608 denekten oluşan), hastaların yaklaşık üçte ikisi tamamen asemptomatik olduğu görüldü. Diğer çalışmalarda safra taşlarının, safra taşı olan hastaların %80-90'ında hiçbir belirtiye neden olmadığı görüldü[23].

Asemptomatik olan hastaların bu şekilde kalması muhtemeldir. Yapılan bir çalışmada kolelitiazisi olan 135 hastanın sadece 14'ünde (%10) 5 yıl sonra semptomlar görülmüştür. Asemptomatik olan kolelitiazis hastalarının yıllık yeni komplikasyon veya ciddi semptom geliştirme oranları %1,3-4 arasında değişmektedir. Ayrıca, oran zamanla azalmakta olup başlangıçtan 10 yıl sonra, yıllık oran %0,7'ye düşmektedir[23].

Safra kesesi taşları genellikle sistik kanal ya da koledoğa doğru hareketlerinin ardından inflamasyon veya obstrüksiyon gelişmesine bağlı olarak semptomlar oluştururlar. Safra taşı hastalığının en spesifik ve karakteristik semptomu sürekli ve sıklıkla uzun süreli bir ağrı olan biliyer koliktir. Sistik kanalın ve koledoğun taş ile obstrüksiyonu, tekrarlayan biliyer kontraksiyonlarla rahatlamayan intralüminal basınç artışına ve organın gerilmesine neden olur. Biliyer kolik terimi yanlış bir isimdir, çünkü sistik kanal tıkanıklığından kaynaklanan ağrı hastaların çoğunda (%57-94) kolik yerine sabittir. Biliyer kolik ağrısı, kanalın spazmodik kasılmasından değil, şişmiş

safr kesesinin duvarındaki sürekli artan gerilimden kaynaklandığından, sürekli ağrının sıklığı şaşırıcı değildir. Sonuçta meydana gelen visseral ağrı; epigastriumda veya sağ üst kadranda, sıklıkla interskapular bölge, sağ skapula ya da omuza yayılan, karakteristik olarak şiddetli, devamlı ağrı veya dolgunluk şeklindedir. Hastalarda ağrıyla birlikte bulantı-kusma olabilir[3,18,23].

Diğer bulguları şişkinlik, geğirme, yağlı yemeklere intolerans ve hazımsızlıktır[1,23].

2.1.3.4.2. Akut Kolesistit

Akut kolesistit, %90'dan fazla vakada safr kesesi taşları ile birlikte dir. Sistik kanalda taşın bulunduğı ve tıkanıklığın gerisinde deinflamasyon geliştiğinde ortaya çıkar[24]. İnflamatuvar yanıt üç faktör tarafından uyarılabilir:

- İntralüminal basınç artışı ve distansiyon bağı mekanik inflamasyon sonucunda safr kesesi mukoza ve duvarında iskemi
- Lizolesitin (safrada fosfolipazın lesitin üzerine etkisine bağı) ve diğer lokal doku faktörlerinin salınmasına bağı kimyasal inflamasyon ve
- Akut kolesistitli hastaların %50-80'inde rol oynayabilen bakteriyel inflamasyon.

Bu hastalarda safr kesesi safrasının kültüründe en sık izole edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli*, *Klebsiella* suşları, *Streptococcus* suşları ve *Clostridium* suşlarıdır[3].

Akut atak sıklıkla aşırı veya yağlı bir yemeği takiben presipite olur ve epigastrium veya sağ hipokondriuma lokalize olup 12-18 saati aşkın bir süre içinde yavaş yavaş azalan bir ağrı ile karakterizedir. Kusma hastaların %75'inde mevcuttur ve vakaların yarısında değişken oranda rahatlama sağlar. Ateş tipiktir. Sağ üst kadranda abdominal hassasiyet ve Murphy bulgusu sıklıkla mevcuttur ve genellikle defans ve rebound hassasiyet ile birlikte dir. Vakaların %15'inde palpabl safra kesesi mevcuttur. Sarılık %25 oranında görülür[24].

Amfizematöz kolesistit akut kolesistitin yaygın görülmeyen bir formu olup olgularının %1'inde meydana gelmektedir. Saffra kesesinde gaz oluşumuna sebep olan bakteriler (Clostridium perfringens vb) tarafından oluşan enfeksiyonlar ile meydana gelir. Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir[25].

2.1.3.4.3. Kronik Kolesistit

Tekrarlayan biliyer kolik ve akut kolesistit atakları, saffra kesesinde, fibrozis, kontraksiyon ve duvar kalınlaşmasına yol açar. Sikatrizasyon sonucunda kese fonksiyonunu yitirir. Bazı hastalarda öncesinde bir akut kolesistit atağı vardır ve sonrasında kronik kolesistit gelişir, diğerlerinde ise akut kolesistit olmadan direkt olarak kronik kolesistit belirir. Hasta, geğirme, şişkinlik hissi, yağlı gıdalara karşı intolerans ve sağ üst kadranda ağrısından yakınır. Sağ üst kadranda ve epigastrium bölgesinde kramplarla seyreden karın ağrısı, zaman zaman sağ skapüler ve interskapüler bölgeye yayılır. Ağrı aralıkları çoğunlukla birkaç gün ile birkaç sene olabilir[26].

2.1.3.4.4. Koledokolitiazis

Primer koledokolitiazis doğrudan safra ağacında oluşan taşları ifade ederken, sekonder koledokolitiazis safra kesesinden göç eden taşları ifade eder. Primer taşlar genellikle kahverengidir ve esas olarak kalsiyum bilirubinattan oluşur. Sekonder koledokolitiazis taşı kompozisyonu, kolelitiazisinkine paraleldir ve en yaygın tip kolesterol taşlarıdır[27].

Safra kesesi taşı olan hastaların yaklaşık %10-20'sinde koledokolitiazis gelişmektedir ve literatür, kolesistektomi uygulanan hastaların en az %3-10'unda koledok taşı olacağını öne sürmektedir[28]. Yaşla birlikte oran artar ve safra taşı olanların %50 kadarında olabilir[25].

Safra ağacındaki taşlar yeterince küçükse duodenuma geçebilir. Ancak distal kanalın çapı sadece 2-3 mm olduğundan bu boyutu aşan taşlar safra çıkışını engelleyerek duktal duvarda ödem, spazm ve fibroze yol açabilir. Kanallar, enflamatuvar hücrelerin göçü ve çoğalmasıyla eş zamanlı olarak genişler ve kalınlaşır. Ortaya çıkan klinik belirtiler değişiklik gösterebilir. Ana kanal taşları yıllarca asemptomatik kalabilir, spontan olarak duodenum içine geçebilir veya biliyer kolik ya da bir komplikasyonla kendini gösterebilir. Haftalar ya da aylar içinde koledogun tedrici olarak tıkanması genellikle başlangıçta biliyer kolik ya da kolanjit semptomlarının eşlik etmediği sarılık ya da kaşıntıya yol açar. Safra kanalı kısmen veya tamamen tıkanması sonucunda karaciğerde glukoronik asit ile konjuge olan bilirubin bağırsaklara atılamaz ve kan dolaşımındaki seviyeleri artar. Hasta sarılık olur ve suda çözünen konjuge bilirubinin atılımı sonucu idrar koyulaşır. Dışkı, bağırsakta bilirubinin parçalanma ürünü olan sterkobilinin olmaması nedeniyle açık renkli (akolik gaita) olur[3,19,28].

2.1.3.4.5. Kolanjit

Akut kolanjit potansiyel olarak ciddi bir safra ve safra kanalı enfeksiyonudur. Bilinen ilk tanımı 1877'de Jean Martin Charcot tarafından yapılmıştır[29]. Sekonder koledokolilitiazis, ABD'de görülen en fazla kolanjit nedenidir. Akut kolanjitte mortalite oranları %2,7-10'dur[30].

Kolanjit akut ya da kronik olabilir ve semptomlar, safra akışında en azından parsiyel obstrüksiyona bağlı olarak gelişen inflamasyondan kaynaklanır. Erken semptomatik dönemde akut kolanjitli hastaların yaklaşık %75'inde safra kültüründe bakteriler saptanır[3].

Tablo 2.3: Akut biliyer enfeksiyonlarında safra kültürlerinde izole edilen yaygın mikroorganizmalar[30]

Safra kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar	İzole edilen organizmaların oranları (%)
Gram negatifler	
Escherichia coli	31-44
Klebsiella	9-20
Psödomonas	0,5-19
Enterobacter	5-9
Gram pozitifler	
Enterokok	3-34
Streptokok	2-10
Stafilokok	0
Anaeroblar	4-20

Ağrı, ateş ve sarılık, Charcot triadını oluşturur ve kolanjitin klasik tablosunu göstermektedir. Ateş %90, sağ üst kadranda ağrısı %70, sarılık %60 hastada mevcuttur. Charcot triadı kolanjit hastalarının %50-70'inde başvuru anında görülmektedir. Yüksek özgülüğe sahip olmasına rağmen Charcot triadı düşük duyarlılığa sahiptir.

Charcot triadına mental durumda değişiklik ve hipotansiyonun eklenmesi Reynolds pentadını oluşturur. Reynolds pentadı akut süperatif kolanjiti düşündürür ve endoskopik bir acil durum arzeder[24,30].

Hepatomegali kalküler biliyer obstrüksiyon durumlarında görülür ve hassasiyet genellikle sağ üst kadranda ve epigastriumda bulunur. 30 günü aşan biliyer kanal obstrüksiyonu siroza yol açan karaciğer hasarı ile sonuçlanır. Tedavi edilmemiş vakalarda portal hipertansiyonla birlikte hepatik yetmezlik oluşur[24].

2.1.3.4.6. Mirizzi Sendromu

Mirizzi sendromu, kronik safra taşı hastalığının ender olarak görülen bir komplikasyonudur. Patofizyolojik olarak bu durum, safra kesesinin infundibulum veya boynundaki impakte bir taş tarafından dolaylı olarak uygulanan basınçla safra kanalının dışsal olarak sıkıştırılmasını içerir. Buna karşılık, ortaya çıkan kronik enflamasyon ve ülserasyon, değişen derecelerde kolesistobiliyer fistül oluşturur. Ayrıca kolesistoenterik fistül de oluşabilir. Dıştan basıya bağlı biliyer kanalda parsiyel veya tam obstrüksiyon ve bu obstrüksiyona bağlı semptomlar gelişebilir. Mirizzi Sendromu, kolesistektomi sırasında hastaların %0,06-5,7'sinde ve ERCP yapılan hastaların %1,07'sinde saptanır[31].

2.1.3.4.7. Pankreatit

Taşların safra kesesinden bağırsağa geçişi sırasında, biliopankreatik kanalın (ortak kanal) ampulla bölgesinde geçici olarak tıkanması meydana gelir ve bu da pankreastaki enzimlerin erken aktivasyonunu başlatarak pankreatite yol açar (safra taşı göçü teorisi). Pankreatik inflamasyonun biyokimyasal kanıtları akut kolesistit olgularının %15'ini ve koledokolitiazis olgularının %30'dan fazlasını komplike eder[3,19].

Ortaya çıkan ağrı klasik olarak epigastriktir, sabittir, arkaya doğru yayılır ve öne doğru eğilerek hafifler. Kusma genellikle fazladır[19].

2.1.3.5. Tanı Yöntemleri

2.1.3.5.1 Laboratuvar Testleri

Kolelitiazis laboratuvar değerlerinde bir bozukluğa neden olmaz.

Akut kolesistitte beyaz küre sayısı genellikle yüksektir($12-15 \times 10^9/L$). Total serum bilirubin düzeyi, safra kanal tıkanıklığı olmasa bile 1-4 mg/dl olabilir. Serum aminotransferaz ve serum alkalen fosfataz (ALP) sıklıkla artmıştır. Aminotransferaz düzeyi 300 ünite/ml kadar yüksek olabilir. Serum amilaz orta düzeyde artmıştır[24].

Safra kanalının akut obstrüksiyonu, serum aminotransferaz düzeylerinde geçici olmasına karşın büyük bir artışa (sıklıkla >1000 ünite/L) yol açar. Safra kanalı tıkanık olarak kalırsa bilirubinüri ve serum bilirubinlerinde artış meydana gelir ve düzeylerinde sıklıkla artış ve düşüşler görülür. ALP düzeyleri daha yavaş yükselir[24].

Kolanjit tablosunda lökositoz, artmış C-reaktif protein(CRP) ve yüksek sedimantasyon oranları genellikle bulunur. Ayrıca kolestatik karaciğer biyokimyası (artmış bilirubin, ALP ve g-glutamil transferaz (GGT)) görülür. Ancak tıkanıklığın erken döneminde aspartat ve alanin aminotransferazlarda (AST, ALT) belirgin ve orantısız bir artış olabilir[32].

Tablo 2.4: Tokyo Kılavuzu 18/13 Akut Kolanjit Tanı Kriterleri[33]

A. Sistemik İnflamasyon Bulguları

A-1. Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ ve/veya titreme nöbetleri

A-2.Laboratuvar verileri: İnflamasyon göstergeleri

-Anormal beyaz kan hücresi sayıları $<4 \times 10^3/\mu\text{L}$ veya $>10 \times 10^3/\mu\text{L}$, $\text{CRP} \geq 1$ mg/dl ve enflamasyonu gösteren diğer değişiklikler

B. Kolestaz

B-1. Sarılık

-Total bilirubin ≥ 2 mg/dl

B-2. Laboratuvar verileri: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

-AST $>1,5 \times \text{Normalin üst sınırı}$ -ALT $>1,5 \times \text{Normalin üst sınırı}$

-ALP $>1,5 \times \text{Normalin üst sınırı}$ -GGT $>1,5 \times \text{Normalin üst sınırı}$

C. Görüntüleme

C-1. Safra kanallarında dilatasyon

C-2. Etiyolojiye yönelik göstergeler(striktür, stent, taş vb.)

Şüpheli Tanı: A'dan biri + B veya C'den biri

Kesin tanı: A'dan biri + B'den biri + C'den biri

Tablo 2.5: Tokyo kılavuzu 18/13 akut kolanjit şiddet değerlendirmesi[34]

Evre 3(Şiddetli) akut kolanjit

Evre 3 akut kolanjit, aşağıdaki organlardan/sistemlerden en az birinde işlev bozukluğunun başlamasıyla ilişkili akut kolanjit olarak tanımlanır.

1. Kardiyovasküler disfonksiyon
 - Hipotansiyon (Dakikada ≥ 5 $\mu\text{g/kg}$ dopamin veya herhangi bir dozda norepinefrin gerekliliği)
2. Nörolojik işlev bozukluğu
 - Bilinç bozukluğu
3. Solunum fonksiyon bozukluğu
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı < 300
4. Böbrek fonksiyon bozukluğu
 - Oligüri, serum kreatinin > 2 mg/dL
5. Karaciğer fonksiyon bozukluğu
 - PT-INR $> 1,5$
6. Hematolojik işlev bozukluğu
 - Trombosit sayısı $< 100.000/\text{mm}^3$

Evre 2(Orta) akut kolanjit

Evre 2 akut kolanjit, aşağıdaki koşullardan herhangi ikisiyle ilişkilidir:

1. Anormal lökosit sayısı ($> 12.000/\text{mm}^3$, $< 4.000/\text{mm}^3$)
2. Yüksek ateş (≥ 39 °C)
3. Yaş (≥ 75 yaş)
4. Hiperbilirubinemi (Total bilirubin ≥ 5 mg/dL)
5. Hipoalbuminemi ($< 0,7 \times$ Normalin alt sınırı)

Evre 1(Hafif) akut kolanjit

Evre 1 akut kolanjit, ilk tanıda Evre 3(şiddetli) veya Evre 2(orta) akut kolanjit kriterlerini karşılamayan vakalardır.

Pankreatit vakalarının %90'ında amilaz ve lipaz değerleri ilk 24 saat için normalin 3 katına artar. Amilaz ve lipaz düzeylerinin normalden 3 kat yüksekliği tanıyı destekler, ancak akut pankreatit tanısı için patognomonik değildir. Lipaz, amilaza göre daha uzun süre yüksek kalır ve akut pankreatit tanısında doğru sonuç verme oranı biraz daha yüksektir. Lökositoz, proteinüri, granüler silendirler, glukozüri, hiperglisemi ve artmış serum bilirübin değerleri olabilir. Üre-kreatin düzeyleri yükselir. Bunun nedeni, ekstrasvasküler kompartımana sıvı geçişi, intravasküler sıvıda azalmaya bağlı hipovolemi ve buna sekonder olarak gelişen akut böbrek yetmezliğidir. 48 saat içinde artan kreatinin değerleri ve hemokonsantrasyon pankreatik nekroz riskini arttırır. ALT 3 kat üzerinde yükselmesi biliyer orijini gösterir. Erken ve seri CRP testi akut pankreatit ciddiyetini ve inflamasyonun ilerlemesini gösterir. Kalsiyum düzeyinde düşüş hastalığın şiddeti ile koreledir. Tetaniye yol açabilir ve hastalığın şiddeti ile koreledir. Arteriyel oksijen monitörize edilmeli, hipoksi varsa oksijen desteği sağlanmalıdır. Asit-baz dengesi ve oksijenasyon arteriyel kan gazı ile takip edilmelidir[24,35].

2.1.3.5.2 Görüntüleme Tetkikleri

Direkt Karın Grafisi: Düz radyografiler, hepatobiliyer patolojilerin tanısında çoğunlukla yararlı değildir. Safra taşları kalsifiye ve yeteri kadar büyük değilse görüntülenemezler[36]. Erişkinlerde safra taşlarının ancak % 10-15'i radyoopaktır[37].

Ultrasonografi (USG): Hepatobiliyer hastalıklarda en yaygın kullanılan ve ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Abdominal USG, safra kesesi taşlarının

saptanmasındaki tanısal doğruluğu %95'i aştığı için, safra taşı semptomlarıyla başvuran herkes için tercih edilen görüntüleme yöntemidir[38]. Dilate olmuş safra kanallarını gösterebilir. Akut taşlı kolesistit tanısı; ultrasonografik olarak safra kesesinde distansiyon, kese duvarının kalınlaşması (5 mm veya daha fazla), perikolesistik sıvı saptanması ve prob safra kesesine karşı itildiğinde ağrının mevcut olması (ultrasonografik Murphy işareti) ile radyolojik olarak değerlendirilebilir. Bağırsak gazının neden olduğu artefaktlar ve obez hastalarda cilt altı yağ dokusunun kalın olması nedeniyle USG'de tanısal zorluklar yaşanabilir[3,24,26,38].

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Özgüllüğü düşük olduğundan safra kesesi taşı tanısı için önerilmez, BT safra tıkanıklığını belirlemede USG'den daha az yardımcı olur, ancak safra yollarına dıştan bası gibi nedenleri tanımlamada ve pankreasın değerlendirilmesinde en iyi yöntemdir. Akut kolesistitin BT bulguları, safra kesesi duvar kalınlaşması, safra kesesi ve karaciğer arasındaki ara yüzün belirsizliği, safra kesesi distansiyonu, subserozal ödem, perikolesistik sıvı, azalmış safra kesesi hacmi ve lümende veya duvarda gaz varlığıdır[36,39].

Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP): Özellikle safra taşları ve safra kanalı anormalliklerinin saptanmasında BT veya USG'den daha duyarlıdır. Biliyer sistem ve pankreatik kanal görüntüleri, daha invazif görüntüleme yöntemleri olan ERCP ve perkütan transhepatik kolanjiyografiyle (PTK) elde edilen görüntülerle kıyaslanabilir ölçüde başarılıdır. Bu nedenle MRCP, safra obstrüksiyonundan şüphelenildiğinde lezyonu saptamada ve terapötik ERCP (örn; eşzamanlı görüntüleme ve taş çıkarma için) öncesinde tanı koymada yararlı bir tarama aracıdır[30]. ERCP'den farklı olarak, MRCP noninvazivdir, hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilir, biliopankreatik hastalığı değerlendirmek için hastaları radyasyona veya iyotlu kontrast

maddelere maruz bırakmaz ve koledok taşlarını tespit etmede iyi sonuçlara sahiptir[40].

Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Yandan görüşlü bir endoskopun ucundaki küçük bir ultrason transdüseri yardımıyla ultrasonografik görüntüler elde edilmesini sağlar. Endoskop inen duodenuma papilla seviyesinden sokulduğunda, transabdominal ultrason ile incelenmesi çok zor olabilecek distal kısım da dahil olmak üzere safra kanalının iyi bir şekilde görüntülenmesi mümkündür[32]. Ampuller taşların saptanmasında en hassas yöntemdir[6].

Endoskopik Retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP): İşlemde; duodenuma yerleştirilen bir endoskop ile papilla vateri kanüle edilir, pankreatik ve safra kanallarına bir kontrast madde enjekte edilerek görüntüler elde edilir. ERCP, üst gastrointestinal yolun ve periampuller bölgenin, safra yollarının ve pankreas kanalının detaylı görüntülenmesini sağlar. ERCP, safra kanalı taşlarının teşhisinde endoskopik ultrasonografi kadar doğru sonuçlar verir. Hem tanı hem de tedavi için kullanılabilir[30].

Perkütan Transhepatik Kolanjiografi (PTK): USG ya da BT eşliğinde, perkutan yöntemle girilip intrahepatik safra yollarına direkt olarak kontrast madde verilmesidir. Proksimal biliyer sistemin görüntülenmesinde en iyi yöntemdir. Eş zamanlı olarak safra kanalına drenaj kateteri yerleştirilebilmesi, yöntemin terapötik yönünü oluşturur[6,26].

Tablo 2.6: Koledokolitiazis tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri[41]

	Sensivite(%)	Spesifite(%)	Avantajları	Dezavantajları
USG	25-63	93-100	Ucuz Güvenilir Kolay ulaşılabilir	Düşük hassasiyet Operatör bağımlı
BT	71-75	97	Eşzamanlı intrahepatik kanal taşlarının, karaciğer parankimal lezyonlarının ve pankreas lezyonlarının saptanması	Radyasyon maruziyeti Kontrast maruziyeti Böbrek yetmezliği
MRCP	85	93	Safra kanal taşı tespiti için yüksek doğruluk İnvazif olmayan intrahepatik ve ekstrahepatik kanal değerlendirmesi	Masraflı Zaman alıcı 6 mm'den küçük taşlarda sınırlı değer Ampullada gömülü taş, dilate safra kanalı >10 mm Klostrofobi Ferromanyetik implant Artefakt
EUS	93-98	97-100	Kanal taşı tespiti için yüksek doğruluk ERCP'den daha az invaziv Genişletilmemiş bir kanaldaki küçük taşları saptar	Operatör bağımlı Yüksek ekipman maliyeti Proksimal ortak hepatik kanal/intrahepatik kanal taşları için duyarsız
ERCP	90-97	95-100	Yüksek doğruluk Terapötik potansiyel	EUS'den daha yüksek risk Yanlış pozitifler (hava kabarcıkları) Dilate kanalda küçük taşlarla yanlış negatiflikler Başarısız kanülasyon

2.1.3.6. Tedavi

Aseptomatik safra taşı hastalarında cerrahi gerektiren semptomlar ya da komplikasyonların gelişme riski oldukça düşüktür (yılda %1-2). Bu nedenle, safra taşı olan bir hastada kolesistektomi önerilmesi üç faktörün değerlendirmesiyle yapılmalıdır; hastanın rutin durumunu etkileyecek sıklık ya da şiddette semptomların olması, öncesinde bir safra taşı hastalığı komplikasyonunun varlığı (akut kolesistit, pankreatit, safra taşı fistülü öyküsü vb.) veya hastada safra taşı komplikasyonları için risk artışına yatkınlık yaratan altta yatan bir durumun varlığı (kalsifiye ve/veya porselen safra kesesi ve/veya şimdiki semptomatik durumundan bağımsız olarak önceden akut kolesistit öyküsü). Çok büyük taşı (>3 cm çapında) olan ve konjenital anomalili bir safra kesesinde taşı olan hastalarda da profilaktik kolesistektomi düşünülebilir[3].

Medikal tedavi olarak verilen UDCA cerrahi tedavi için yüksek komplikasyon riski taşıyan ve kolesistektomi yapılmasını kabul etmeyen seçilmiş hastalarda 2 yıl süreyle verildiğinde bazı kolesterol taşlarını parçalayabilen safra tuzlarıdır. Doz, bölünmüş dozlar şeklinde 8-13 mg/kg/gündür. Fonksiyonel safra kesesi olanlarda ve multipl küçük yüzen taşı olanlarda en efektifir. Yan etkileri ishal ve serum transaminazlarında geçici yükselmelerdir[24,42].

Akut kolesistitte oral beslenme kesilmeli ve parenteral beslenme başlanmalı ve intravenöz antibiyotik ve analjezik tedavi verilmelidir. Hasta stabil hale geldiğinde kolesistektomi düşünülmelidir. Kronik kolesistitin cerrahi tedavisi, akut kolesistinininkine benzerdir[24,30].

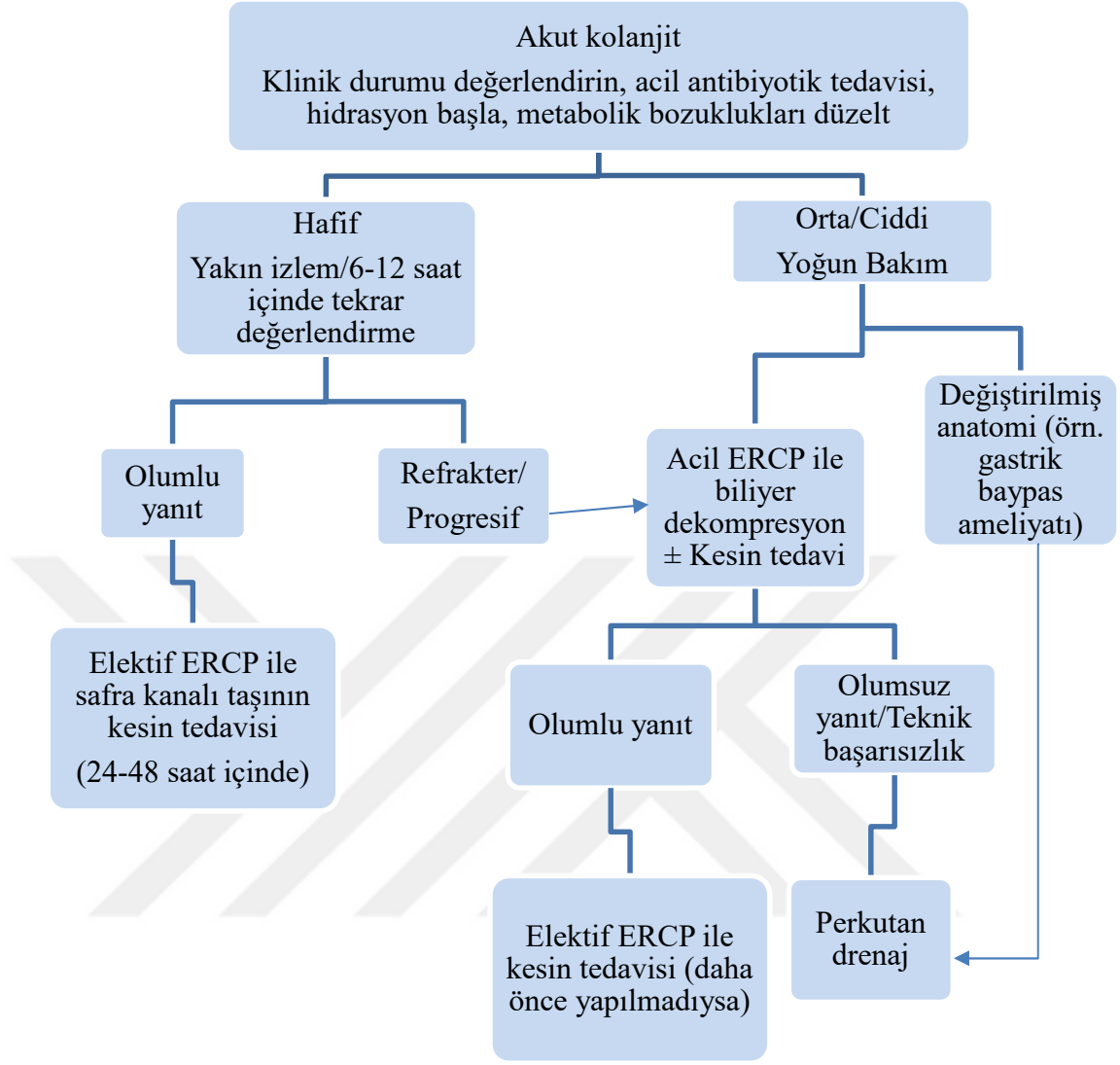
Aseptomatik bile olsa safra kanalı taşları ERCP ile çıkarılmalıdır. Endoskopik sfinkterotomi (EST) safra kanalı taşları için standart tedavi olarak yerini

almıştır. EST sonrası safra kanalı taşlarının yaklaşık %85-90'ı balon/basket ekstraksiyonu ile çıkarılabilir. Çıkarılması zor olan taşlar litotripsi yöntemiyle taşlar kırıldıktan sonra çıkarılabilir. Mekanik litotripsi, ekstrakorpeal şok litotripsi, elektrohidrolik litotripsi, lazer litotripsi gibi farklı yöntemler mevcuttur. Safra kanalı taşı çıkarılamayacağı durumda drenajın devamı açısından biliyer stent takılabilir[41].

Safra kanal taşları olan kolesistiti olan hastalarda ERCP ile taş çıkarıldıktan sonra ilk 72 saat içinde, kolesistiti olmayan kolelitiazisli hastalarda ilk 2 hafta içinde kolesistektomi ile tedavi edilmelidir[24].

Eş zamanlı safra kesesi ve safra kanalı taşları olan hastalar laparoskopik kolesistektomi ve laparoskopik safra kanalı eksplorasyonu ile tek bir prosedürle tedavi edilebilir. Uzman ellerde, tek aşamalı bir laparoskopik prosedür, ERCP ile karşılaştırılabilir bir taş temizleme oranı sağlayabilir. Transkistik yaklaşım (<8-10 mm taşlar için) veya koledoskopi ile direkt koledokostomi (daha büyük veya çoklu taşlar için) yapılabilir. Ancak bu prosedür teknik olarak zahmetlidir ve cerrahların sadece küçük bir kısmı laparoskopik safra kanalı eksplorasyonu gerçekleştirir. Bildirilen başarı oranları %80-98 arasında değişmektedir ve safra kanalı yaralanması, enfeksiyon, pankreatit ve striktür dahil komplikasyon oranları %4-16'dır[41].

Kolanjit tedavisinde destekleyici tedavi akut kolesistite benzemektedir. Oral beslenme kesilip parenteral beslenme başlanmalı ve intravenöz antibiyotik ile analjezik tedavi verilmelidir. Hidrasyon başlanarak metabolik bozukluklar düzeltilmeye çalışılmalıdır. Hastanın klinik durumu değerlendirilerek duruma göre acil veya elektif şekilde ERCP yapılarak biliyer drenajı sağlanmalıdır. ERCP başarısız olması veya yapılamaması halinde PTK ile drenaj sağlanabilir(Şekil 2.6)[30].



Şekil 2.6: Akut kolanjit tedavi aşamaları[41]

Aktif kolanjit ve pürülan safra varlığında ERCP yapıldığında, mevcut yüksek intraduktal basıncı şiddetlendirmekten kaçınmak için özen gösterilmelidir. Biliyer kanülasyon sırasında kontrast enjeksiyonu en aza indirilmelidir. İntrahepatik safra kanalı patolojisinden şüphelenilmedikçe tıkanıklığın nedenini ve yerini belirlemek için yalnızca ekstrahepatik duktal sistemi doldurmak üzere sınırlı kontrast enjekte edilebilir. Kesin tedavi (EST ile taşların çıkarılması), safra kanalı taşları doğrulanmış stabil bir hastada düşünülmelidir. Stabil olmayan bir hastada yeterli safra drenajı sağlanırken prosedür süresinin kısaltılması için her türlü çaba gösterilmelidir; kesin

tedavi hasta stabil hale geldikten sonra uygulanabilir. Stabil olmayan bir hastada kesin tedaviyi denemek için prosedürü uzatmak morbidite ve mortaliteyi artırabilir.

Şiddetli kolanjiti olan hastalarda endoskopik papiller balon dilatasyon (EPBD), plastik biliyer stentler veya EST'li veya EST'siz nazobilier kateter drenajı (NBD) ile sağlanabilir. Eş zamanlı EST, daha etkili drenaj için ve minimum stent migrasyonu riskiyle daha büyük bir stentin (10–11,5 F) veya birden fazla stentin yerleştirilmesini kolaylaştırır. Bununla birlikte, çok merkezli geniş bir çalışma, pıhtılaşma bozukluğu olmasa bile postsfinkterotomi kanaması riskinin akut asendan kolanjit varlığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu kaydetti. Genel olarak, EST yapılıp yapılmayacağına karar, bireysel hastaya göre belirlenir.

PTK biliyer drenajda, bir biliyer drenaj kateteri ultrason veya floroskopik kılavuzluk altında intrahepatik kanala ve/veya ortak safra kanalına, ucu duodenumda olacak şekilde yerleştirilir. PTK genellikle endoskopik biliyer drenajın başarısız olduğu veya daha önce gastrik bypass ameliyatı gibi anatomisi değişmiş olan hastalara saklanır[41].

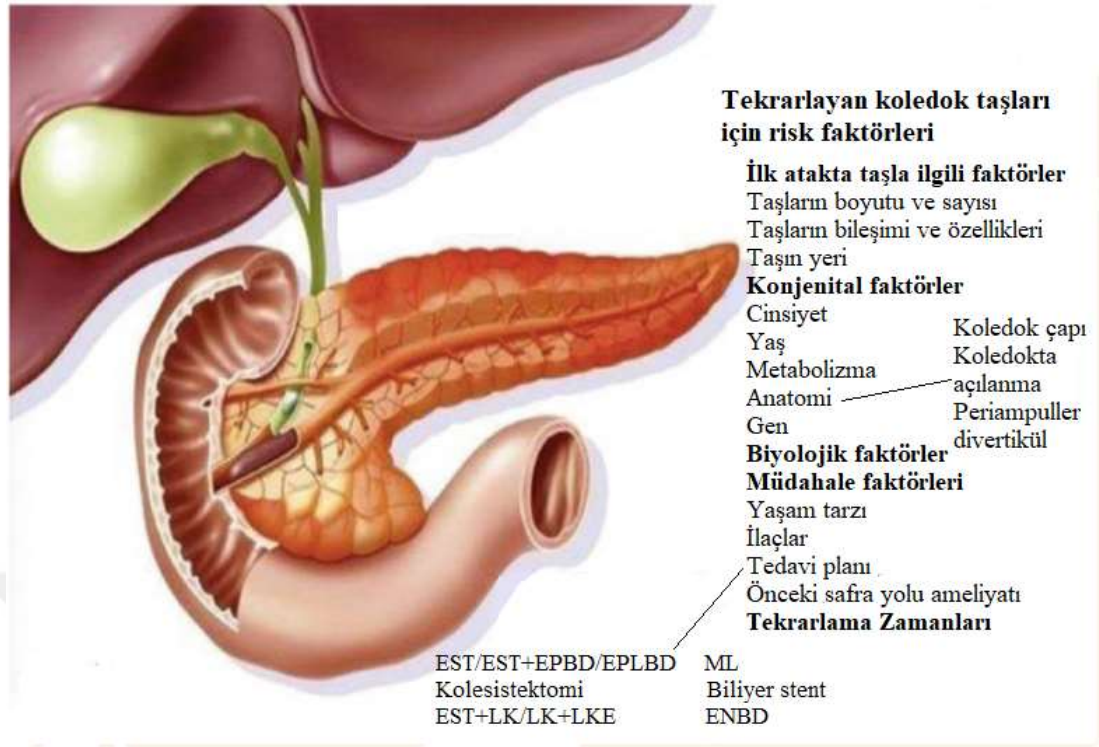
Akut pankreatitin önerilen spesifik bir tedavisi olmayıp kılavuzlarda; sıvı tedavisi planlanmasının önemli olduğu ve ek olarak beslenme, analjezik ve antibiyotik tedavilerinin düzenlemesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Yapılması gereken pankreatit komplikasyonlarını yönetme ve klinik olarak düzelmeyi sağlamaktadır. Çalışmalarda tedavide verilmesi gereken sıvı tip ve miktarı net bir şekilde belirtilmemiş olup son zamanlarda yayınlanan kılavuzlar sıklıkla eğer bir kontrendikasyon yoksa 5-10 ml/kg/saat laktatlı ringer kullanılmasını önermektedirler. Sıvı replasmanı yapılırken idrar çıkışı >0,5 ml/saat ve kalp tepe atımının <120/dk olmalıdır. Ayrıca komorbid durumlar ve hastanın yaşına dikkat edilmelidir. Akut pankreatit enfekte değilse

antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. Hafif akut pankreatitte erken oral beslenmeye başlanması önerilirken ciddi pankreatitte parenteral beslenme önerilmektedir[35].

Beslenme tedavilerine bakıldığında; hiperkalorik ve doymuş yağ ve kolesterolden zengin beslenme safra taşı açısından risk oluşturması nedeniyle yağdan ve kolesterolden fakir diyet önerilmektedir. Zengin balık yağı ile beslenen Eskimo topluluklarında yapılan bir çalışmada düşük kolesterol safra taşı insidansına sahip olduğu görüldü. Yapılan bazı çalışmalarda C vitamininin safra taşlarının oluşumunu önlemeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. ABD’de Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi’ne (1988-1994) katılan 7.042 kadın üzerinde yapılan çalışmada, safra kesesi hastalığının görülme sıklığı ile C vitamini arasında önemli bir ters ilişki bulunmuş, ancak erkeklerde böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda soğan, sarımsak, guar fasulyesi, zerdeçal, kapsaisin ve piperinin safra taşı oluşumunu azalttığı gösterilmiştir[22].

2.1.3.7. Safra Taşı Tekrarlama Nedenleri

Tekrarlayan koledokolitiazis insidansı %4-25'tir. Nüks süresinin tanımı için bir standart olmamakla beraber yaygın olarak primer taşların tamamen çıkarılmasından 6 ay sonrası kabul edilir. İlk atakta taşın çapının ≥ 10 mm olması, kahverengi pigment taşları, taşın koledok distal bölümlerinde olması, kadın cinsiyet, yaşın >65 olması, koledok anatomisinin safra akışını zorlaştıran anomalileri, yağdan zengin beslenme, ilk atakta tedavide EST yapılması, uzun süreli biliyer stentleme, nüks sayısının fazla olması koledokolitiazis nüksü için risk faktörlerindendir(Şekil 2.7)[43].



Şekil 2.7: Tekrarlayan koledokolitiazis risk faktörleri[43]

EST: Endoskopik sfinkterotomi

EPBD: Endoskopik papiller balon dilatasyon

EPLBD: Endoskopik papiller büyük balon dilatasyon

ML: Mekanik litotripsi

ENBD: Endoskopik nazobiliyer drenaj

LK: Laparoskopik kolesistektomi

LKE: Laparoskopik koledok eksplorasyonu

2.2. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi(ERCP)

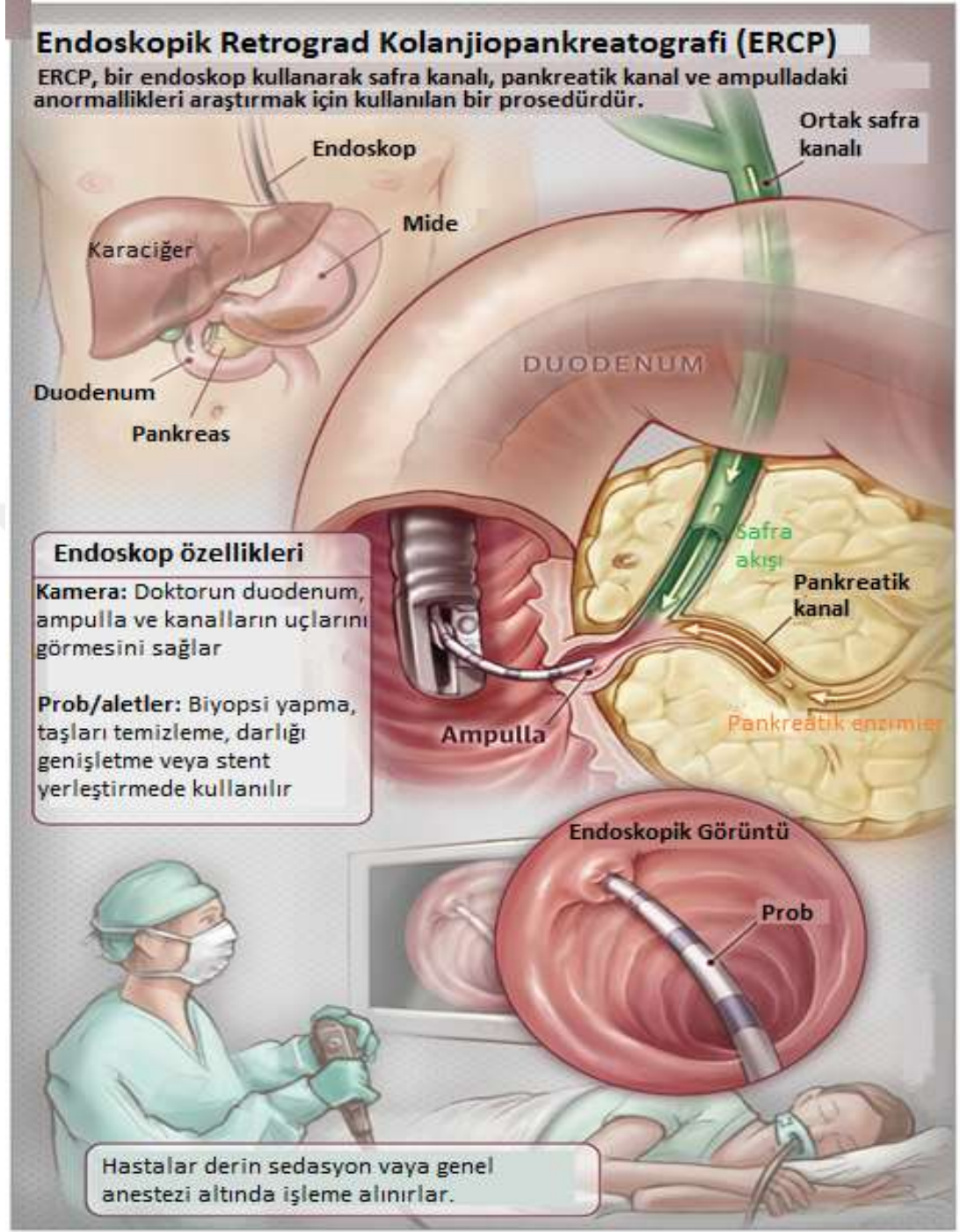
2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi

ERCP prosedürü ortak safra kanalı, pankreatik kanallar ve ampulladaki anormallikleri araştırmak için kullanılır. Ayrıca bazı terapötik müdahaleleri gerçekleştirmeyi de sağlar. Prosedür, duodenum içinde çalışmak için ağız, özefagus ve mideden geçen kameralı uzun, manevra kabiliyetine sahip bir tüp olan özel bir

endoskop ile gerçekleştirilir. Endoskopun ucundaki minyatür bir video kamera, doktorun bir video monitörde gastrointestinal sistemin içinin büyük ölçüde büyütülmüş bir görüntüsünü görmesini sağlar(Şekil 2.8). Safra ve pankreas kanallarının görüntüleri, röntgen çekilirken kanallara özel bir sıvı (radyokontrast madde) enjekte edilmesi ile elde edilir. Biyopsi yapmak, taşları çıkarmak, bir darlığı genişletmek veya bir stent yerleştirmek için kullanılan özel aletler endoskoptan geçirilir. İşlem derin anestezi veya genel anestezi altında yapılır. ERCP'den önce en az 6-8 saat yeme-içmeden uzak durulması gerekir[44].

Bir jinekolog olan Dr. William S. McCune Chicago yerleşik Eder endoskopi firması desteği ile, hem ön görüşlü hem de yan görüşlü olan, tüm duodenoskopların atasının geliştirilmesini sağlamış. İlk ERCP McCune tarafından, Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, pankreas kanalı kanülasyonu ve kontrastlanması ile görüntü alınarak gerçekleştirilmiştir. Pankreas ve koledok kanülasyonu ve görüntülenmesine dair ilk görsel sunum, 1970 senesinde Danimarka'nın Kopenhag şehrinde düzenlenmiş olan 2. Dünya Kongresi'nde, Kazuei Ogoshi ve Itaru Oi tarafınca gerçekleştirilmiştir. Ogoshi ve Oi'nin 1971 yılında ilk konvansiyonel duodenoskopları geliştirmesi, 1973 yılında Classen ve Kawai'nin sfinkterotomi, 1977'de Kruse'nin ilk guidewire uygulaması, 1978 yılında Soehendra'nın ilk plastik stenti keşfi gibi dönüm noktaları olmuştur[45].

Ülkemizde yapılan ilk kez ERCP uygulaması, 1976'da Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Prof. Dr. Atilla Ertan tarafından gerçekleştirilmiş olup, yine aynı yıl içinde Dr. Burhan Şahin tarafından Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde de yapılmaya başlanmıştır[45].



Şekil 2.8: ERCP uygulaması[44]

Yıllar geçtikçe, ERCP bir teşhis yönteminden çok bir tedavi yöntemi haline geldi. ERCP, olası ciddi komplikasyonları olan karmaşık bir endoskopik prosedür olduğundan, tamamen tanısal ERCP prosedürleri artık daha az tercih edilmekte ve

yerini EUS ve MRCP gibi daha az invaziv veya invaziv olmayan tanı yöntemleri almıştır[46].

2.2.2. Endikasyon ve Kontrendikasyonları

ERCP'nin klinik endikasyonları:

- Biliyer obstrüksiyon şüphesi olup sarılığı olan hastaların araştırılması,
- Sarılığı olmayıp (kolesistektomi geçirmiş veya geçirmemiş) klinik prezentasyonu safra kanalı hastalığını gösteren hastaların araştırılması,
- EUS ve BT bulguları yetersiz veya normal olup pankreatik malignansi belirtileri gösteren hastaların araştırılması,
- Biliyer ve pankreatik benign/malign darlıklarda EST, balon dilatasyonu ve stent yerleştirilmesi,
- Etiyolojisi belli olmayıp sık tekrarlayan pankreatiti olan hastaları araştırılması,
- Kronik pankreatitli hastaların preoperatif olarak araştırılması,
- Obstrüksiyon, kolanjit ve pankreatite yol açan koledok taşlarının çıkarılması,
- Pankreas ve safra kanallarından kültür, alandaki herhangi bir lezyondan biyopsi alınması,
- Biliyer hastalıklarda ve normal intrahepatik kanallarla ilgili hastalıklarda da değeri olup primer sklerozan kolanjit, Coroli Hastalığı ve konjenital hastalıkların tanısı,
- Ameliyat sonrası biliyer komplikasyonlar (örn; biliyer darlık, safra kaçağı),
- Akut veya kronik pankreatite bağlı komplikasyonların yönetimi (örn; pankreas kanalı darlığı, pankreas taşları),

- Oddi sfinkteri işlev bozukluğu olan bazı hastaların endoskopik tedavisi için kullanılabilir[4,6].

ERCP genellikle komplikasyon riskinin yüksek olduğu durumlarda kontrendikedir ve bu nedenle riskler, prosedürün potansiyel faydalarından daha ağır basar. Bununla birlikte, sepsis ve kardiyorespiratuar disfonksiyonla ilişkili akut şiddetli kolanjiti olanlar gibi komplikasyon riski yüksek olan bazı hastalarda, şiddetli kolanjite bağlı yüksek mortalite riski nedeniyle biliyer obstrüksiyonu gidermek için ERCP yapılabilir[6]. Taş temizliği olmaksızın uzun süreli biliyer stentleme, %40 kolanjit oranı ve %15'e varan biliyer ilişkili mortalite dahil olmak üzere önemli olumsuz sonuç riski taşır[7].

ERCP için rölatif kontrendikasyonlar:

- İzlenecek anestezi rejimini veya genel anesteziyi tolere edemeyen hastalar,
- Deneyimli endoskopist tarafından kanama açısından yüksek riskli kabul edilen tedavi edilmemiş hemostatik bozukluğu olan hastalar,
- Oddi'nin tip III sfinkteri disfonksiyonu olan hastalar,
- Gastrointestinal (lüminal) obstrüksiyonu olan hastalara endoskopi yapılabilir, ancak inceleme obstrüksiyon seviyesinin proksimalindeki bir alanla sınırlıdır[6].

2.2.2. Teknik

2.2.2.1. Endoskopik Sfinkterotomi (EST)

Endoskopik sfinkterotomi, bir bıçağın (sfinkterotom) transpapiller yaklaşımla safra kanalına sokulduğu ve daha sonra majör papilladaki safra kanalını, ortak kanal da dahil olmak üzere, yüksek frekanslı akımla rezeke etmeyi sağlayan bir prosedürdür.

1973'te yapılan hayvan deneyleri ve 1974'te bildirilen EST'nin klinik uygulaması, EST'nin řu anda güvenli ve etkili bir prosedür olarak kurulmasına yol açmıştır. Safra kanalı taşları için cerrahi prosedürlerle karşılaştırıldığında EST ile endoskopik tedavinin bir meta-analizinde, taş çıkarma oranı, ölüm oranı ve komplikasyon insidansında hiçbir fark gözlenmedi; bu nedenle birçok kurum řu anda safra kanalı taşları için standart tedavi olarak EST uygulamaktadır. Ayrıca EST, papiller darlık tedavisi ve stent yerleştirme dahil olmak üzere safra kanalının çeşitli endoskopik tanı ve tedavileri için gerekli bir prosedür haline gelmiştir.

Endoskopik sfinkterotomi genellikle koagülopatisi olan hastalarda, oral antitrombotik ilaç kullanan hastalarda ve akut pankreatitli hastalarda (akut biliyer pankreatitli bazı hastalar hariç) kontrendikedir; ancak hastanın mevcut durumu düzelirse yapılabilir. Kanamayı önlemek için alınan önlemler arasında, eşzamanlı hastalığın (kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, kalp hastalığı ve karaciğer sirozu vb.), trombosit sayısı, uluslararası normleştirilmiş oran (INR) düzeyi ve antitrombotik ilaçların sorgulanması ve bunların düzeltilmeye çalışılması yer alır. Sfinkterotomi yapılırken kanama ve perforasyon açısından en güvenli bölge olan saat 11-12 yönünde insizyon yapılması önerilmektedir.

Tel kılavuzunun varlığına veya yokluğuna, uç uzunluğuna ve bıçak uzunluğuna göre çeşitli sfinkterotom tipleri vardır. Sfinkterotom seçiminde net kriterler olmamakla birlikte biliyer erişimin sağlanması açısından tel kılavuzlu sfinkterotom kullanılması önerilmektedir[47].

Herhangi bir kanal için biliyer kanülasyonun sağlanamadığı durumlarda, en yaygın olarak uygulanan teknikler, iğne-bıçaklı papillotomi (papiller ağızdan kesmeye başlanır) ve iğne-bıçak fistülotomi (papillanın en az 5 mm yukarisından kesmeye

başlanır) yöntemlerini içeren ön kesi sfinkterotomidir. Birçok çalışmada ön kesi sfinkterotomi, hemoraji, perforasyon ve özellikle ERCP sonrası akut pankreatit gibi komplikasyon oranlarının daha yüksek görülmesi ile ilişkili gibi görünmektedir. Ancak bu muhtemelen ön kesi sfinkterotomi yapılan hastalarda kanülasyon girişimlerinin sayısının artmasından kaynaklanmaktadır. Ön kesi sfinkterotominin erken yapılmasının (< 10 girişim) komplikasyon oranını düşürdüğü görülmüştür[48].

2.2.2.2. Biliyer Kanülasyon

ERCP prosedürleri için 2 standart biliyer kanülasyon tekniği vardır: Kontrast yardımcı kanülasyon (CAC) tekniği ve tel kılavuzlu kanülasyon (WGC) tekniği. CAC tekniğinde, bir kanülün veya sfinkterotomun ucu saat 11-12 yönünde ampulla ağzına yerleştirildikten sonra “yol haritasını” belirlemek için önce floroskopik kılavuzluk altında kontrast madde hafifçe enjekte edilir. Bir kolanjiyogram elde edilirse, kanül veya sfinkterotom ile biliyer derin kanülasyon ve kılavuz tel manipülasyonu denenir. Pankreas kanalı yanlışlıkla görselleştirilirse, kanül veya sfinkterotom geri çekilir ve bir kolanjiyogram elde edilene kadar girişimler tekrarlanır. Öte yandan, WGC tekniği, pankreas kanalına yanlışlıkla kontrast enjeksiyonunu önlemek için geliştirilmiştir. Bir sfinkterotom veya bir kanülden hafifçe çıkıntı yapan standart veya hidrofilik bir kılavuz tel, saat 11 ila saat 12 yönünde ampulla ağzına sokulur. Daha sonra kılavuz tel, floroskopik kılavuzluk altında nazikçe ortak safra kanalına ilerletilir. Kılavuz tel yanlışlıkla pankreas kanalına yerleştirilirse veya direnç göstermeden ilerlemezse, kılavuz tel geri çekilir ve ortak safra kanalına yerleştirilene kadar kanül veya sfinkterotom ortak safra kanalı eksenine yönlendirilir.

Dumonceau ve ark., anatomisi cerrahi olarak değiştirilmiş bir hastada selektif biliyer kanülasyon için pankreatik kılavuz tel (P-GW) tekniğini ilk kez bildirmiştir. Bundan sonra, P-GW tekniğinin, ortak safra kanalı kanülasyonunun zor olduğu hastalarda faydalı tekniklerden biri olduğu bildirilmiştir. P-GW tekniği, seçici biliyer kanülasyon için hem kontrast maddeli enjeksiyon kanülasyon tekniğini hem de kontrast enjeksiyonsuz WGC tekniğini içerir; ikincisi çift kılavuz tel (D-GW) tekniğidir. P-GW ve D-GW teknikleri için endikasyonlara prosedür sırasında biliyer kanülasyonun zorluğuna ve pankreatik kanala erişilebilirliğe bağlı olarak her endoskopist tarafından karar verilir. Seçici biliyer kanülasyon zorsa ve pankreatik kanal opaklaşırsa, P-GW tekniği denenir. Pankreatik kanala bir kanül veya sfinkterotom yoluyla 0,025 inçlik bir kılavuz tel sokulur. Kılavuz telin yanı sıra, skopun aynı çalışan kanalına standart veya konik bir kanül veya bir sfinkterotom geçirilir ve papilla orifisinde pankreatik kanal kılavuz telin sol üst kısmına doğru bölgeye kontrast madde enjeksiyonu ile ortak safra kanalı kanülasyonu denenir. Başarılı ortak safra kanalı kanülasyonundan sonra gerekirse teli yerinde bırakırken ek prosedürler gerçekleştirilir. D-GW tekniği için bu, herhangi bir kanala kontrast madde enjeksiyonu yapılmadan bir kanül veya sfinkterotom ve bir kılavuz tel kullanılarak gerçekleştirilir. P-GW ve D-GW teknikleri, distal safra kanalını düzleştirme, papillayı stabilize etme ve papiller bir orifis açma dahil olmak üzere çeşitli işlemlere hizmet eder. Ayrıca, P-GW tekniği, pankreatik kanala yanlışlıkla kontrast madde enjeksiyonunu en aza indirebilir çünkü pankreatik kanalın yönü, kanala yerleştirilen telin konfigürasyonunu gösteren floroskopi altında doğrulanabilir[49].

2.2.2.3. Endoskopik Papiller Balon Dilatasyonu (EPBD)/Endoskopik Papiller Büyük Balon Dilatasyonu (EPLBD)

EPBD biliyer sfinkterin dilatasyon balonu ile dilatasyonunu içerir ve genellikle küçük çaplı dilatasyon balonu (≤ 10 mm) kullanılarak EST olmadan gerçekleştirilir. EPBD'nin EST'ye göre potansiyel avantajları, kısa vadeli kanama ve perforasyon komplikasyonlarından kaçınmak, biliyer sfinkteri korumak ve EST'nin muhtemel uzun vadeli sekellerini azaltmaktır. EPLBD genellikle, ortak safra kanalının daha geniş bir şekilde açılmasını gerektiren büyük taşları çıkarmak için çapı 12 mm veya daha büyük olan bir dilatasyon balonunun kullanılması olarak tanımlanır. EPLBD'nin potansiyel avantajları, mekanik litotripsinin (ML) kullanımını azaltmak ve büyük veya zor ortak safra kanalı taşlarının çıkarılmasında tam EST kullanımı ile ilgili komplikasyonları azaltmaktır.

EPLBD yapılırken genellikle balon dilatasyonundan önce EST yapılması önerilir. Bu genişleme kuvvetini pankreatik orifis yerine ortak safra kanalına doğru kaydırabilir. Bu kombine yaklaşım kullanıldığında, geniş bir sfinkterotomi yapılması gerekli değildir. Sonuç olarak EPLBD, biliyer orifisi standart bir EST uygulamasından daha fazla genişletebilir ve büyük bir biliyer orifis oluşturabilir. EPLBD, rutin bir tam EST'ye göre daha düşük kanama ve perforasyon riski avantajlarına sahip olabilir. EST genellikle EPLBD prosedürünün başlangıcında kullanılmasına rağmen, bazı çalışmalarda öncesinde EST olmadan tek başına büyük balon dilatasyonunun güvenliği rapor edilmiştir.

EPLBD'nin aksine, EPBD'den sonra biliyer orifis genellikle tam bir EST'den daha az geniştir. EPBD'nin hedefi, minimal olarak genişlemiş ortak safra kanalında

küçük ve orta büyüklükteki taşlardır. EPLBD'de ise oldukça genişlemiş ortak safra kanalındaki büyük taşlardır[50].

2.2.2.4. Balon Kateter/Basket Kateter

Endoskopik sfinkterotomiden sonra, koledok taşlarının %85 ila %90'ı balon veya basket kateter ile çıkarılabilir. Bu genellikle ≤ 10 mm çapındaki koledok taşları için yeterlidir. Daha büyük taşlar litotripsi yöntemleri gerektirebilir.

Her iki yönteminde avantajları ve dezavantajları vardır. Geleneksel basket kateterler, taşları yakalamak ve çıkarmak için kullanılan dört tele sahiptir. Balon kateterler taşın üzerine şişirilerek taşları geriye doğru süpürürerek çıkarılmasını sağlar. Basket kateter, balon kateterden daha iyi çekiş sağlar ve bu nedenle büyük bir taşın (1 cm veya daha büyük) çıkarılması için tercih edilir. Birden fazla küçük taş bulunduğunda, açılan basket taşları çıkarmak için "balık ağı" olarak kullanılabilir. Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ASGE), basket kateterlerin özellikle daha büyük taşlar veya yetersiz sfinkterotomi ile ciddi bir komplikasyon olan sıkışma riski taşıdığından balon kateterleri tercih eder. Balon kateterler böyle bir durumda söndürülebilir ve kolayca çıkarılabilir. Ayrıca basket kateterlerin tellerinden küçük taşlar kayabilir. Balon kateterler koledoku tıkamak için şişirilir ve bu nedenle daha küçük taşlar veya çamur için daha uygun olabilir. Basket kateterler daha dayanıklı kabul edilirken balonlar patlayabilir. Bazı basket kateterler de sterilize edilebilir ve tekrar kullanılabilir. Balon kateterin bir başka avantajı da intrahepatik bir taşı çıkarırken yardımcı olabilecek bir kılavuz tel üzerinden yerleştirilebilmesidir.

Şişirilmiş bir balon kateterin papilladan geçirilmesi sfinkterotominin yeterliliğini değerlendirebilir.

Bir ankette, Amerikalı gastroenterologların %98,6'sı daha güvenli, kullanımı daha kolay ve balon oklüzyon kolanjiyografiye izin vermesi nedeniyle balon kateterleri tercih etmiş. Birçok Avrupa ve Japon merkezi, daha iyi çekiş sağladıkları için aslında basket kateterleri tercih ederken, balon kateterler taşları geçebilir veya ekstraksiyon sırasında intrahepatik kanala, sistik kanala veya koledoğun alt ucundaki köşe cebine taşları itebilir[51,52].

2.2.2.5. Endoskopik Litotripsi

Küçük taşlar (<1 cm çapında) sfinkterotomi sonrası balon veya basket kateterlerle kolayca çıkarılabilir. Bununla birlikte, büyük taşlar (>2 cm), taş sıkışması riskini azaltmak için çıkarılmadan önce parçalanma gerektirebilir. Ek olarak, taşın boyutu ile çıkış yolunun çapı arasında önemli bir tutarsızlık olduğunda (örn; distal ana safra kanalının dar bir retropankreatik kısmı veya rölatif küçük bir papillotomi olması), sıklıkla litotripsi gerekli hale gelir. Son olarak, sfinkterotomi yerine papiller sfinktere balon dilatasyonu uygulanan hastalarda kısmen büyük olan taşların çıkarılmasını kolaylaştırmak için de litotripsi endikedir.

Endoskopik litotripsi yöntemleri arasında mekanik litotripsi, intraduktal elektrohidrolik litotripsi, lazer litotripsi ve ekstrakorporeal şok dalga litotripsi yer alır. Mevcut farklı endoskopik yöntemler arasında ML, taş parçalanması için en sık kullanılan tekniktir. İlk olarak 1985'te Reimann ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. ML, taşın safra yolundan çıkarılmasını kolaylaştırmak için mekanik

bir litotriptör ile parçalanmasından oluşur. Mekanik bir litotriptör, safra kanalında taşı kavramak için kullanılan güçlendirilmiş bir tel basket, metal bir kılıf ve içinde sıkışan taş bulunan basketin metal kılıfa doğru çekildiği ve böylece taşı parçalayan bir ezme kuvveti uygulayan bir kol içerir. ML'nin %76-91 arasında değişen başarı oranıyla etkili ve güvenli bir prosedür olduğu bildirilmektedir. Ancak ilk denemede başarı oranı %50-70 civarındadır ve bu nedenle hastaların önemli bir kısmında tekrarlanan prosedürlere ihtiyaç duyulur. ML başarısızlığının prediktif faktörlerini araştıran gözlemsel çalışmalar, taşın büyüklüğünü, özellikle kanalın çapıyla ilişkili olarak, başarıyı etkileyen önemli bir faktör olarak belirlemiştir[52,53,54].

Elektrohidrolik litotripsi, safra kanalı taşlarını, safra kanalı taşlarına yakın tutulan 1 mm çaplı bir bipolar elektrottan bir dizi kıvılcım deşarjı ile bir su ortamında parçalara ayırır. Kıvılcım deşarjları hidrolik şok dalgaları üretir ve enerji taşlar tarafından emilerek parçalanmaya neden olur.

Neodimyum:itriyum-alüminyum-garnet flaş lambası ile atımlı boya (kumarin) ve otomatik taş tanıma sistemi ile flaş lambası ile atımlı boya (rodamin) dahil olmak üzere çeşitli lazer litotripsi sistemleri geliştirilmiştir. Atımlı lazer enerjisi, taşları paramparça eden şok dalgası enerjisi üretir. 504 nm dalga boyundaki (kumarin) darbeleri lazer, safra taşının pigment bileşeni tarafından emilir. Böylece, enerji büyük ölçüde taşın içinde kalır. 595 nm dalga boyundaki (rodamin) darbeleri lazer, şok dalgası darbelerini çevredeki safra kanalı duvarına değil taşa yönlendirmek için bir taş tanıma sistemi kullanır. İki darbeleri lazer sistemi tarafından iletilen enerji miktarı aynıdır. Bu yöntemlerle hem kolesterol hem de pigment taşları parçalanabilmektedir[55].

Ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi (ESWL) başlangıçta ürolojik taşları tedavi etmek için geliştirildi ve daha sonra biliyer ve pankreatik litiazis için önerildi.

Vücutun dışında, litotriptör, hedef taşları parçalamak için vücut içindeki dokular yoluyla iletilen şok dalgaları üretir. Etkili litotripsi için ve çevre dokulara zarar vermemek için enerjinin tam olarak taşlara odaklanması gerekir. Biliyer ESWL, taşların floroskopik olarak hedeflenmesini sağlamak ve sürekli salin irrigasyonu sağlamak için litotripsiden önce bir biliyer stent veya NBD yerleştirilmesini gerektiren karmaşık bir prosedürdür; ayrıca, litotripsiden sonra fragmanları çıkarmak için ERCP gereklidir[54].

2.2.2.6. Stentler

Plastik stentler polietilen, teflon, poliüretan gibi farklı malzemelerden üretilmektedir. Rutinde en sık kullanılan polietilen stentlerdir. Çapları 5.0 F-11.5 F arasında değişmekle beraber, klinikte en çok 7 F ve 10 F olan stentler kullanılmaktadır. Düz, hafif eğimli, pigtail gibi farklı şekillerde üretilebilmektedir. Biliyer kanalda yeterli ve ilerleyici bir dilatasyon elde etmek için, yan yana yerleştirilmiş artan sayıda plastik stentin yerleştirilmesiyle çoklu stentleme tekniği kullanılabilir. 7 F olanlar 2 ay, 10 F olanlar ise 3-6 ay açık kalabildiği bilinmektedir. Stent değişimi genellikle 3-4 ayda bir olmak üzere toplam 12-18 ay yapılır. Plastik stentlerin en büyük dezavantajı, stent değişimi için birden fazla ERCP geçirme ihtiyacıdır; ancak çoklu stentleme tekniği, stent tıkanmasından sonra bile stentler arasındaki boşluklardan biliyer drenaj devam ettiğinden, sık değişim ihtiyacını azaltabilir[56,57].

Stent migrasyonu ve stent oklüzyonu plastik stentlerle ilişkili komplikasyonlardır. Plastik stent migrasyonu vakaların %5-10'unda meydana gelir ve distal migrasyon proksimal migrasyondan daha yaygındır. Stent migrasyonu daha çok

tek stent ile olur. Stent oklüzyonu vakaların %30'unda görülür ve bakteriyel biyofilm oluşumu, safra çamuru, diyet liflerinin safraya geri akışı ve pıhtı oluşumu ile ilişkilidir[57].

Ana safra kanalı taşlarının tamamen çıkarılamadığında, ikinci bir taş çıkarma girişimi veya cerrahi müdahale yapılmadan önce tıkanıklığı gidermek için sıklıkla plastik bir stent yerleştirilir. Stentleme ile sonraki ERCP'de taşın çıkarılması için başarı oranının %44-96 arasında değiştiği bildirilmiştir[58].

Metalik stentler; paslanmaz çelik, platinol, nitinol gibi maddelerden elde edilir. Bir kılıf içinde sıkıştırılarak darlıktan geçirilir. Darlıktan geçince kılıf çekilerek kendi kendilerine genişleyen maddelerdir. Bundan dolayı bu stentlere 'kendiliğinden genişleyen (self expandable)' metalik stentler (SEMS) denilmektedir. 4 mm, 6 mm, 8 mm ve 10 mm açıklıkları vardır. Plastik stentlere oranla daha fazla genişlik sağladıklarından (örn; 10 mm bir metal stentin sağladığı genişlik için 10 F plastik stentten 7 tane konulması gerekmektedir) tıkanma süreleri plastik stentlere göre daha uzundur(6-12 ay). Kapsız, kısmi kaplı ve tam kaplı türleri mevcuttur[56].

ERCP'nin, >90 yaşındaki hastalarda kanama, kardiyopulmoner olaylar ve mortalite riskini 2-3 kat artırabileceği göz önüne alındığında, komorbiditeleri ve sınırlı yaşam beklentisi olan yaşlılarda zor safra kanalı taşları için kesin stentleme önerilmiştir.

Plastik ve metal stentleri karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur[58].

2.2.3. Zor Safra Kanalı Taşlarının Endoskopik Yönetimi

İlk ERCP tabanlı tedaviler, vakaların %85-90'ında etkili olurken, taş vakalarının %10-15'i standart ERCP tabanlı uygulamalarla tedavi edilemez ve bu "zor safra taşları" önemli bir terapötik zorluk teşkil edebilir. Safra yolu kanülüze edildikten sonra, büyük taşlar (> 1,5 cm çapında), çok sayıda taş olması, farklı şekilli (örn; fiçı şeklinde) taşlar veya erişilmesi zor yerlerdeki taşlar (sistik kanal, intrahepatik safra yolları veya ampullaya impakte taşlar) gibi taş özellikleri geleneksel taş çıkarma yöntemlerinin başarısızlığına katkıda bulunabilir. Ek olarak, biliyer kanalın distale doğru daralması, kanalın sigmoid şeklinde olması, safra kanalı divertikülü, kısa duktal uzunluk veya hiper-akut biliyer duktal açılanma gibi biliyer anatomik faktörler de geleneksel ERCP taş çıkarma yöntemlerinin başarısızlığıyla ilişkilidir. Ayrıca hastaya ait bazı faktörler (yaş >65 olması, kanama diyatezi, anti-trombotik ilaç kullanımı vb.) taşı çıkarmayı zorlaştırmaktadır[59]. Zor safra kanalı taşlarının etiyolojik nedenleri Tanlo 2.7'de özetlenmiştir.

Çapı >20 mm olan büyük taşların çıkarılmadan önce parçalanması gerekir. ML genellikle büyük taşları ezmek için etkilidir ve ML kullanılarak taşın temizlenmesi için bildirilen başarı oranı %84-98'dir. Ancak, 3 cm'den büyük taşlar ML sepeti tarafından tamamen yakalanamadığından, daha büyük bir taşın mevcut olması gibi belirli durumlarda başarısız olur. Bu gibi durumlarda, alternatif prosedürler gereklidir. ESWL taş boyutuna bakılmaksızın denenebilir ve ML'ye dirençli vakalar için geçerli bir seçenektir. Zor taşlar için ESWL ile ilgili önceki çalışmalar, bazı başarısız vakalarla birlikte, safra kanalı taşlarının parçalanması ve tamamen çıkarılmasının %73-96 oranında başarılı olduğunu göstermiştir[60].

Tablo 2.7: Zor safra kanalı taşları etiyojileri[59]

Taşın Özellikleri	Safra Yolu Özellikleri
Büyük taşlar (>15 mm)	Sigmoid şeklinde kanal
Multipl taşlar	Kısa kanal uzunluğu
Fıçı-şekinde taşlar	Hiper-akut biliyer duktal açılanma
Anarmol sertlikte taşlar	Distale doğru daralma
	Safra kanalı divertikülü
Taşın Yeri	Papiller Erişim Sorunları
Sistik kanal taşı	Cerrahi olarak değiştirilmiş anatomi
İntrahepatik safra yollarında taş	Luminal daralma (içten veya dıştan)
Ampullada impakte taş	Duodenal/safra divertikülü
Mirizzi Sendromu	Papiller stenoz
Hastaya Ait Özellikler	Papiller dokuda fazlalık (lezyon)
Yaş >65	Belirsiz veya gizlenmiş papilla
Kanama diyatezi	
Anti-trombotik/koagülan kullanımı	
Hastanın genel durumu	

Neuhaus ve ark., yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada zor safra kanalı taşları olan hastalarda peroral kolanjiyoskopi (POCS) rehberliğinde ESWL ve lazer litotripsiyi karşılaştırdı ve taş temizleme açısından lazer litotripsinin ESWL'den daha etkili olduğunu gözlemledi. Bu, POCS rehberliğinde elektrohidrolik veya lazer litotripsinin zor taşlar için ESWL'den daha etkili bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte daha basit bir teknik olan EPLBD kullanılabilir.

Ersöz ve ark., safra ağzını genişletmek için geniş çaplı bir balon (12-20 mm) kullanmış ve ardından EST ve standart çıkarma tekniklerinin başarısız olduğu 58 hastada taşları çıkarmış. Hastalardan 18'inin biliyer darlığı 40'ının kare, fıçı şeklinde ve/veya büyük (>15 mm) taşları mevcutmuş. Hastaların %88'inde taş temizliği başarılı olmuş ve hastaların sadece %7'sinde ML gerekmiş[60].

Billroth-2 operasyonu olmuş hastalarda, çok uzun afferent uzuvları olanlarda ERCP mümkün olmayabilir. Bu tür hastalarda inen duodenuma ulaşmak için bir duodenoskop kullanmak tercih edilmektedir. Billroth-2 operasyonu yapılmış hastalarda pankreatik veya biliyer stent yerleştirilmesini ve ardından stent üzerinde iğne bıçaklı sfinkterotomi yapılması önerilir. Orifis yeteri kadar genişlememesi halinde balon dilatasyonu sfinkterotomiye destekleyebilir.

Roux-en-Y operasyonu yapılan hastalarda, safra ağacına veya mideden duodenuma kadar olan uzun Roux uzuvları zorlu vakalar olup bu uzuvları geçmek için pediatrik kolonoskop veya enteroskop kullanılabilir. Birçok cerrah, 100 cm'den daha uzun bir Roux uzuv oluşturarak transoral ERCP'yi neredeyse imkansız hale getirir. Bu durumda en iyi yaklaşım, gastrostomi yoluyla mideye erişmektir. Bunu laparoskopik olarak 30 ila 36 Fr çapında bir tüp yerleştirerek yapılması tercih edilir. Acil kolanjit vakalarında, bunların hepsi tek seansta yapılabilir. Ancak elektif vakalarda gastrostomi ağzının olgunlaşmasına izin verilmesi ve ERCP'nin 1-2 ay sonra yapılması önerilir.

Kanaldan kanala anastomozlu ortotopik karaciğer naklinde olduğu gibi ekstrahepatik safra kanalında açık bir darlık görüldüğünde, taş çıkarmadan önce darlık dilatasyonu ve stentleme yapılmalıdır. Birkaç ay boyunca yerinde kalan stentler, daha sonra taşın çıkarılmasını sağlayan darlık çapının kademeli olarak genişlemesine izin verir. İntraduktal stent, bu dilatasyon döneminde taş tıkanıklığını hafifletmeye yarar.

Bu tür darlıkları taş çıkarmaya çalışmadan önce en az üç adet 10-Fr stent ile genişletme tercih edilmektedir[55].

İmpakte taşlar genellikle piston şeklindedir ve terminal safra kanalına sıkıca oturur. Başarılı yönetim, taşın etrafında çalışma alanı yaratmayı içerir. Bu genellikle kılavuz tellerin ve dilatörlerin taşın etrafından geçirilmesiyle gerçekleştirilir. Genellikle tek seansta yeterli alan oluşturulamaz ve taşın yanına çok sayıda plastik stent konur. Kanalin sepetin açılmasına ve taşı yakalamasına izin verecek şekilde yeterince genişletilmesi için iki veya üç stent değiştirme seansı gerekli olabilir. Alternatif olarak ESWL ve POCS elektrohidrolik/lazer litotripsi denenebilir[55,60].

Hastanın genel durumu kötü ise EST yapılması sakıncalı olabilir. Kanama, EST ile ilgili en önemli komplikasyondur. Bu nedenle karaciğer sirozu ve koagülopatisi olan hastalarda EPBD, EST'ye tercih edilebilir. Ayrıca hemodiyalize giren hastalarda güvenli ve etkili görünmektedir. Konvansiyonel endoskopik tedavi, ciddi kolanjit, komorbiditeler ve yaşlılık nedeniyle genel durumu çok kötü olan hastalar tarafından tolere edilemeyebilir. Bu tür hastalar için, yalnızca biliyer stentleme, genellikle elektif cerrahi veya tekrar endoskopik taş çıkarılmasından önce geçici bir önlem olarak gerçekleştirilir[60].

2.2.4. Komplikasyonları

ERCP, genel komplikasyon oranı yaklaşık %5-10 olan yüksek risk prosedürü gerektiren bir beceri ve tekniktir. ERCP, gastroenterologlar tarafından gerçekleştirilen diğer prosedürlere göre daha yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir. Bunlar arasında pankreatit, sfinkterotomi sonrası kanama, perforasyon, sedasyon ve/veya

prosedürle ilgili kardiyopulmoner komplikasyonlar, kolanjit, kolesistit ve stent kaynaklı pankreas duktal yaralanması yer alır. ERCP'nin en sık görülen komplikasyonu pankreatittir[61,62].

2.2.4.1. Post-ERCP Pankreatit (PEP)

Pankreatit, ERCP'nin en yaygın komplikasyonu olmaya devam etmektedir. Seçilmemiş prospektif serilerin çoğunda %2-9 pankreatit oranları mevcuttur. ERCP sonrası akut pankreatit hafif (prosedürden >24 saat sonra serum amilazı normalin en az 3 katı yükselmesi, yatış veya planlanan yatışın 2-3 güne uzatılmasını gerektirir), orta (hastaneye yatış 4-10 güne uzatılması) veya şiddetli (10 günden fazla hastanede yatış, psödokist oluşumu veya perkütan drenaj veya cerrahi gerekliliği) olabilir.

İlk tetikleyici olay kesin olarak belli olmamakla birlikte tetikleyici olay sonrasında diğer etiyolojilerden kaynaklanan pankreatite benzer bir inflamatuvar aktivasyon dizisini başlar. İlk tetikleyici olay şunlardan kaynaklanabilir:

- Manipülasyon ve ödem nedeniyle pankreatik sekresyonların çıkışında mekanik obstrüksiyon; bu, PEP'in önlenmesi için stentlerin yerleştirilmesinin temelini oluşturmuştur.
- Termal yaralanma
- Kılavuz tel manipülasyonundan kaynaklanan duktal travma ve bozulma
- Bağırsak florasının pankreas kanalına girmesine ikincil enfeksiyonun olası rolü
- Kontrasta bağlı alerjik/kimyasal yaralanma
- Kontrast enjeksiyonundan kaynaklanan hidrostatik yaralanma, özellikle kuvvetli enjeksiyonlar veya perfüzyon manometri kateterleri vb.

Enflamatuvar kaskad bir kez başladıığında, sonuçlar büyük ölçüde hasarın pankreasla sınırlı olup olmadığına veya ekstrapankreatik dokuyu içeren sistemik bir enflamatuvar yanıt veya enflamasyon olup olmadığına bağlıdır.

Pankreatit için risk faktörleri hastayla ilgili, prosedürle ilgili ve uygulayan doktorla ilgili olarak sınıflandırılabilir. Hastayla ilgili risk faktörlerinin bilinmesi çok önemlidir, çünkü prosedürü gerçekleştirmeden önce bir risk tahmini yapılabilir. Bunlar genç yaş, kadın cinsiyet, şüpheli Oddi sfinkteri disfonksiyonu, ERCP sonrası pankreatit öyküsü ve serum bilirubininin yüksek olmamasıdır. Zamanla herhangi bir ek risk oluşturmadığı gösterilmiş faktörler ise periampüller divertikül, pankreas divisum, kontrast madde alerjisi ve küçük kalibreli safra kanalıdır. Prosedür kaynaklı risk faktörlerine bakacak olursak pankreas kanalı kontrast enjeksiyonu, pankreatik sfinkterotomi, sağlam biliyer sfinkterin balon dilatasyonu, zor veya başarısız kanülasyon ve önceden kesilmiş sfinkterotomi artmış pankreatit riski ile ilişkilidir. Sfinkterotomi yapılmadan safra kanalına geniş çaplı stent takılması ek bir risk faktörü olabilir. ERCP'yi yapan operatörlerin yaptıkları vaka sayısı ve deneyiminin az olması genel komplikasyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiş olsada pankreatit oranlarıyla açık bir şekilde ilişkilendirilememiş. Bazı çalışmalarda pankreatit için risk faktörü olarak görülmüş olsada; hasta ve prosedür kaynaklı risk faktörleri çok daha önemlidir[61,62].

PEP'i azaltmanın en etkili yöntemi gereksiz ERCP'den kaçınmaktır. Özellikle MRCP ve EUS gibi alternatif yöntemler mevcut olduğunda tanısal ERCP'den kaçınılmalıdır. PEP'in mekanik olarak önlenmesi PEP'deki anahtar kavramlardan biri olan kanülasyondan kaynaklanan papiller ödem veya sfinkterotomiden kaynaklanan termal travmaya sekonder pankreas sekresyonlarının akışının engellenmesidir. Bu,

transsfinkterik pankreatik kanal stent yerleşimi kullanılarak hafifletilir. Pankreatik stent yerleştirme girişimi başarısız olanlarda PEP riski çok yüksektir. Ayrıca, ERCP uygulanan her hasta pankreatik stent yerleştirilmesinden fayda görmeyecektir. Profilaktik stentleme için, geleneksel 4 ve 5 Fr kısa stentler (2–3 cm), kendiliğinden yerinden çıkmaya yardımcı olacak şekilde dahili flanşlar feda edilerek modifiye edilir. Stent takıldığında 1-2 hafta içinde karın grafisi çekilmeli ve stentin yerinden çıktığından emin olunmalı, değilse endoskopik olarak çıkarılmalıdır. Kalıcı stentler pankreas duktal yaralanmasına ve striktürlere neden olabilir[62,63].

Tablo 2.8: Profilaktik pankreatik stent yerleştirme endikasyonları[62]

Oddi sfinkter disfonksiyonu şüphesi

Ampullektomi

Safra kanülasyonuna yardımcı olmak için pankreatik kılavuz telin yerleştirilmesi

Çoklu pankreatik kanal enjeksiyonları/tekrarlanan pankreatik kanal kanülasyonları

Pankreas endoterapisi

Önceki post-ERCP pankreatit öyküsü

Ön kesi sfinkterotomisi

Pankreatit farmakolojik profilaksisi için somatostatin ve oktreotid pankreatik sekresyonu azaltması, gabaksat Oddi sfinkterinin spazmını azaltması ve proteolitik aktiviteyi inhibe etmesi, allopürinol serbest radikallerin üretimini bloke etmesi nedeniyle denemiş ancak etkili bulunmamışlar. IL-10 anti-enflamatuar etkileri nedeniyle denemiş olup 2 farklı prospektif çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Gliseril trinitratın (nitrogliserin), Oddi sfinkterindeki basıncı azaltarak, PEP'i azalttığı

iki randomize, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Hem dil altı hem de transdermal uygulama etkili olmuştur. Ucuz olmalarına rağmen, nitratlar hipotansif etkileriyle sınırlıdır ve antihipertansif kullanan hastalarda veya vasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, heparinin faydalı olabileceğini öne sürmüştür. Ancak, bu prospektif randomize çalışmalarda doğrulanmamıştır. Noniyonik kontrast maddelerinin kullanımı pankreatit insidansını azaltmadığı gibi daha yüksek maliyetle ilişkilendirilmiştir. Periprocedürel kortikosteroidlerin kullanımı, kontrast alerjisi olan hastalarda retrospektif, kontrolsüz bir çalışmada önerilmiş; ancak, sonraki prospektif kontrollü çalışmalar, bu terapiden fayda sağlamamıştır. Nifedipin, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada incelenmiş ve pankreatiti önlemede etkisiz olduğu bulunmuştur[63].

2.2.4.2. Hemoraji

Klinik olarak anlamlı kanama, sfinkterotomilerin yaklaşık %1-2'sinden sonra görülür. Olguların kabaca yarısında bu kanama gecikir (1 veya daha fazla gün sonra fark edilir) ve 1-2 hafta sonraya kadar ortaya çıkabilir. Hafif (melena veya hematemez, hemoglobin düşüşü <3 ünite, transfüzyon yok), orta (transfüzyon <4 ünite, anjiyografik girişim veya cerrahi yok) veya şiddetli (transfüzyon >5 ünite, anjiyografik veya cerrahi girişim) olarak sınıflandırılabilir.

Klinik olarak anlamlı kanama için risk faktörleri, prosedür sırasında herhangi bir derecede kanama, koagülopati varlığı (yüksek protrombin zamanı (PT), trombositopeni veya hemodiyalizle ilişkili trombosit disfonksiyonu dahil), sfinkterotomiden sonraki 3 gün içinde antikoagülan tedavinin başlatılması, ön kesi

sfinkterotomi, akut kolanjit veya papiller stenoz varlığı ve endoskopistin düşük vaka hacmi (haftada 1 sfinkterotomi veya daha az) yer alır[61,62,63].

Hasta yüksek INR'ye neden olan antikoagölan kullanırken sfinkterotomi yapmaktan kaçınmak için özen gösterilmelidir. Aspirin kendi başına riski artırmaz. Klopidoğrel dahil daha yeni ajanlarla kanama riski belirsizdir. Bu durumlarda acil olarak biliyer drenaja ihtiyaç duyulursa, sfinkterotomi olmaksızın biliyer stent yerleştirilmesi tercih edilmelidir. Heparin, antikoagölasyona devam etmenin kritik olduğu durumlarda kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda sfinkterotomi için alternatif stratejiler, biliyer sfinkterotomi ile veya biliyer sfinkterotomi olmaksızın balon sfinkteroplastiyi içerir.

Sfinkterotomi sırasında kanama görüldüğünde, amaçlanan sfinkterotomi tamamlanmalıdır ve pıhtı genellikle daha fazla kanamayı önler. Kanama devam ederse, sfinkterotominin apeksine seyreltik epinefrin enjekte edilebilir. Bu bir tamponad etkisine neden olur ve genellikle hemostaz elde etmek için yeterlidir. Tek başına seyreltik epinefrin püskürtmek de hemostaz için yeterli olmayabilir. 5 dakikalık balon tamponadı mekanik tamponada neden olur ve koagülopatisi olmayanlarda yeterlidir. Argon plazma pıhtılaşması ve termal koaptif pıhtılaşma, ısıtıcı problarla uygulanabilir veya kanamayı kontrol etmek için hemostatik klipsler kullanılabilir. Klipsler, tipik kanama bölgesi olan sfinkterotominin apeksine yerleştirilmelidir. Anjiyografi ve koil yerleştirilmesi nadiren gereklidir[62].

2.2.4.3. Perforasyon

ERCP'de perforasyon nadirdir ve vakaların %1'inden azında görülür. ERCP sırasındaki perforasyon çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar: endoskop tarafından lümen perforasyonu ki bu tipik olarak intraperitoneal perforasyonla sonuçlanır; bir sfinkterotomi insizyonunun retroperitoneal bölgeye sızıntı olacak şekilde safra kanalı veya pankreatik kanalın intramural segmentinin ötesine uzatılması ve kılavuz tellerin ektramural geçişi veya stentlerin migrasyonu[62,64].

ERCP sırasında perforasyon için hastayla ve prosedürle ilgili risk faktörleri tanımlanmıştır. Hastayla ilgili faktörler arasında şüpheli Oddi sfinkteri disfonksiyonu, kadın cinsiyet, yaşlı hasta ve cerrahi veya değiştirilmiş anatomi (örn; situs inversus veya Billroth II gastrektomi) yer alır. Prosedürle ilgili faktörler arasında zor kanülasyon, kontrast maddenin intramural enjeksiyonu, daha uzun prosedür süresi, sfinkterotomi ve ön kesi papillotomi, biliyer darlık dilatasyonu, daha az deneyimli operatörler tarafından gerçekleştirilen prosedür ve EPLBD yer alır[64].

Duodenal perforasyonu düşündüren semptom ve bulgular şiddetli epigastrik ve sırt ağrısı, genel karın duvarı sertliğine kadar ilerleyen epigastrik hassasiyet, subkutan amfizem, ateş ve taşikardidir. Peritonit belirtileri genellikle 4-6 saat sonra duodenal içeriğin periton boşluğuna sızmasıyla gelişir. Klinik şüphe indeksi yüksek ve karın direkt grafisi negatif ise BT taraması yapılmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle birlikte nazogastrik dekompresyon başlatılmalıdır. Derhal bir cerrahi konsültasyon alınmalıdır[62,64].

Safra kanalının veya pankreatik kanalın kılavuz tel perforasyonları, yeterli drenaj sağlamak için stentlerin yerleştirilmesiyle endoskopik olarak yönetilebilir. Bu

komplikasyon, hidrofilik uçlu bir tel kullanılarak, floroskopi kullanılarak ve telin kör kuvvetli manipölasyonlarından kaçınılarak önlenabilir[58].

EST sırasında Oddi sfinkterini keserken distal ana safra kanalının intramural segmentinin kesilmesi retroperitoneal perforasyona yol açabilir. Perforasyon, kontrolsüz bir insizyondan, büyük bir taşın zorla çıkarılmasından veya güçlü manipölasyon ve endoskopik bir aksesuarla yeni bir sfinkterotominin kanülasyonundan da kaynaklanabilir. Klinik olarak "sessiz" perforasyon muhtemelen daha sıktır ve genellikle fark edilmeden kalır. Genel olarak, işlem sırasında floroskopide retroperitoneal hava veya kontrast sızıntısı görülebilir. İşlem sırasında sızıntı farkedilirse hemoklipsle kapatılabilir. Çoğu hasta, işlemden hemen sonra keskin epigastrik ağrı ile başvurur ve bu da pankreatit şüphesini artırır. BT taraması en doğru teşhis yöntemidir. Bununla birlikte, tedavi kararları radyolojik değil klinik gerekçelerle verilmelidir. Retroperitoneal hava ve hatta intraperitoneal hava miktarı, perforasyonun gerçek boyutundan çok yaralanma sonrası endoskopik manipölasyonun (endoskopik hava insüflasyonundan dolayı) derecesi ile ilişkilidir. Anterior pararenal boşluğa verilen hava pelvise doğru ilerleyebilir ve arka pararenal boşluktan mediastene veya plevraya geçebilir. Bu, subkütan amfizem, pnömomediastinum ve/veya pnömotoraks gibi dramatik klinik belirtilere yol açabilir, ancak tehlikeli değildir. Retroperitoneal perforasyonu olan çoğu hasta ameliyatsız olarak tedavi edilebilir[64,65].

2.2.4.4. Enfeksiyon

Endoskopi ile ilişkili bakteriyemi, uzak doku ve organlara yayılma riski taşır. Enfeksiyöz komplikasyonlar (kolesistit, kolanjit, sepsis, karaciğer apsesi oluşumu, pankreatik nekroz veya psödokist enfeksiyonu), ERCP'nin bilinen komplikasyonlarıdır ve vakaların yaklaşık %3'ünde meydana gelir. Hafif (ateş > 38°C, 24-48 saat), orta (ateşli veya septik hastalık, 1-3 gün hastanede tedavi veya perkütan girişim) ve şiddetli (septik şok veya cerrahi) olarak ayrılabilirler. Safra yolu enfeksiyonuna karışan en yaygın bakteriler, çoğunlukla gram-negatif bakterileri (Escherichia coli, Klebsiella türleri, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus türleri) ve daha az yaygın olarak gram-pozitif bakterileri (Staphylococcus epidermidis, Streptococcus türleri, Enterococcus faecium) içerir. Genel olarak, ERCP sonrası enfeksiyon için en sık tanınan risk faktörleri, kombine perkütan ve endoskopik prosedürlerin kullanımı, malign striktürlerde stent yerleştirilmesi, sarılık, endoskopist deneyimsizliği ve eksik biliyer drenajı içerir (Tablo 2.9) [61,66].

Tablo 2.9: Post-ERCP enfeksiyon için risk faktörleri [68]

Kombine perkütan ve endoskopik prosedürler

Malın darlıklarda stent yerleştirilmesi

Sarılık varlığı

Endoskopistin düşük vaka hacmi

Eksik veya başarısız biliyer drenaj

ERCP sonrası biliyer enfeksiyon riskini azaltmak için; safra bakterilerinin kan dolaşımına translokasyonuna yol açabilen intraduktal basınç artışını önlemek için

kontrast enjeksiyonundan önce tıkalı olan biliyer kanaldan enfekte safranin aspire edilmesi ve yıkanması, safra ağacına enjekte edilen kontrast hacminin en aza indirilmesi, tıkalı safra sisteminin hızlı endoskopik dekompresyonunu sağlamak ve tam safra drenajı mümkün değilse gecikmeden perkütan veya cerrahi müdahale yapmak gerekir[67].

Kolanjit ve sepsis, ERCP'nin iyi bilinen komplikasyonlarıdır ve insidansı %0,5-3'tür. Klinik prezentasyon ateş, sarılık ve karın ağrısı ve şiddetli vakalarda ara sıra hipotansiyon ve değişen mental durumu içerir. Risk faktörleri arasında yaşlılık, önceki ERCP öyküsü ve hiler obstrüksiyon yer alır. Eksik biliyer drenajı olan veya önceden karaciğer transplantasyonu öyküsü olan hastalar, ERCP sonrası kolanjit açısından en yüksek riske sahiptir. ML sonrası taş parçaları kalmış hastalarda kolanjit riski %10'a kadar çıkabilir. Bu nedenle, kolanjiti azaltmak için, taş çıkarmanın eksik/başarısız olduğu durumlarda plastik stentlerin yerleştirilmesi önerilir. Enfeksiyon mekanizması, safra stazı durumunda veya uzamış ERCP operasyonu sırasında safraya penetre olup kan bariyerini aşan bakteri veya endotoksinlerin kolonizasyonunu içerir. Başka bir mekanizma, kontrast enjeksiyonu veya diğer prosedürler sırasında bakteriler girişini kolaylaştıracak şekilde epitelin hasar görmesidir. Önceden yerleştirilmiş stentler de (taş parçaları, bakteriyel biyofilm, çamur, tümör veya doku büyümesi nedeniyle) tıkanabilir ve stentin lümenini bloke ederek gecikmiş enfeksiyona neden olabilir. Ayrıca safra kanalı tıkalı hastalarda stent migrasyonu meydana gelebilir ve kolanjite neden olabilir. Metal stentler daha az kolanjit riskiyle ilişkilidir[63,66].

ERCP sonrası kolesistit, kolanjit kadar yaygın değildir. Yaygın olmamakla birlikte, acil kolesistektomi gerektiren pürülan kolesistit gibi önemli morbiditeye yol

açabileceğinden erken tanınması hayati önem taşır. Patogenezi belirsizdir ancak safra kesesinin steril olmayan kontrastla kontaminasyonunu içerebilir. Risk faktörleri metalik stent kullanılması, safra kesesinde taş olması, safra kesesinin kontrastlanmasını içerir.

Duodenoskop, pankreatobiliyer durumların tedavisinde çok faydalıdır, ancak enfeksiyona yatkın bir araçtır. Bu özel cihazlar, aksesuarların (kılavuz teller, kateterler, vb.) endoskopik görüş alanına yönlendirilmesine yardımcı olan benzersiz bir asansör mekanizmasına sahiptir. Bununla birlikte, asansör mekanizmasının karmaşık tasarımı, bakteri kontaminasyonuna yol açacak şekilde yeterince temizlenmesini zorlaştırmaktadır. Duodenoskopi ilişkili enfeksiyondan sorumlu en yaygın organizma *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bununla birlikte, eksojen kontaminasyona karışan diğer organizmalar arasında Mikobakteriler, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile* ve son zamanlarda çoklu ilaca dirençli organizmalar (karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*) yer alır. Daha az bir dereceye kadar, viral nedenlerden, hepatit B ve C virüslerini içerebilir. Enfeksiyon için hastayla ilgili yaygın risk faktörlerinden bazıları safra veya pankreatik kanal tıkanıklığı, doku hasarı ve zayıflamış/yetersiz bağışıklık durumunu içerir. Prosedür veya cihazla ilgili faktörler arasında yetersiz dezenfeksiyon, karmaşık duodenoskop tasarımı, hasarlı bileşenler ve kontamine otomatik endoskop yeniden işlemci yer alır[66].

2.2.4.5. Kardiyopulmoner Olaylar

Önemli kardiyopulmoner komplikasyonlar nadirdir, ancak ERCP ile ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Kardiyak aritmi, hipoventilasyon veya

aspirasyon nedeniyle komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu olaylar genellikle sedasyonla ilişkilendirilir ve tüm ERCP'lerin %0,9-1,33'ünde meydana gelir. Bu sıklık, genellikle çoklu komorbiditesi olan yaşlı hastalarda daha uzun bir süre boyunca daha derin sedasyon gerekliliği göz önüne alındığında, genel endoskopi prosedürlerine göre daha fazladır. İlerlemiş pankreatobilier maligniteleri olan hastalarda eşlik eden gastrik çıkış obstrüksiyonundan kaynaklanan daha yüksek aspirasyon riski de daha yüksek oranda kardiyopulmoner komplikasyonlara katkıda bulunabilir[63,67].

2.2.4.6. Diğer Komplikasyonlar

ERCP'nin çok sayıda nadir yan etkisi tanımlanmıştır. Bunlar sistemik hava ve safra embolisi, kontrast alerjisi, portal ven ve hepatik arterin kanülasyonu ve opasifikasyonu, karaciğer ve dalak travması, safra taşı ileusu, intestinal pnömatoz, pnömotoraks, pnömomediastinum ve pnömoperitoneumdur[67].

2.2.4.7. Mortalite

Tanısal ERCP sonrası genel ölüm oranı kabaca %0,2'dir. Terapötik ERCP sonrası ölüm oranları iki kat daha yüksektir (iki büyük prospektif çalışmadaki oranlar %0,4-0,49). Diğer komplikasyonların herhangi birinden de ölüm meydana gelebilir. Bu ölüm oranı, ERCP müdahalesinin gerçekleştirilmediği durumlarda beklenen ölüm oranı bağlamında değerlendirilmelidir[63].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi

Çalışmamız, tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'nde 01.01.2020 ile 31.12.2022 tarihleri arasında ERCP uygulanan hastalar değerlendirildi. Koledok taşı dışındaki endikasyonlarla ERCP yapılan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların demografik verileri ve ERCP sonuçları incelendi. Koledok taşı endikasyonu ile ERCP yapılan hastalardan koledokta taş bulunmayanlar da çalışmadan dışlandı. Hastaların tekrarlayan koledok taşı nedeniyle yaptıkları başvuruların hepsi ilk başvuru olarak değerlendirilerek çalışmaya alındı. Tekrarlayan taşı önceki ERCP de koledok taşı çıkarılmış ya da taş bulunmamış hastalardan tekrar koledok taşı nedeniyle ERCP yapılan olgular olarak tanımlandı.

3.2. Etik Kurul İzni

Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair 28/03/2023 tarihinde 236 nolu karar ile izin ve onay alınmıştır(Ek-1).

3.3. Çalışmanın Uygulanması

Hastaların yaş ve cinsiyeti içeren demografik özellikleri ile ek hastalıkları, geçirdiği operasyonları, ERCP yapılma tarihleri, ERCP yapılma endikasyonları, yapılan ERCP uygulamasının başarı durumu, başarısız olması halinde başarısızlık nedeni ve ERCP sonucunu içeren olgu rapor formu hazırlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen ERCP uygulamalarının tümüne uygulanmıştır.

Hastaların ERCP uygulamalarında koledok taşlarının çıkarılmasında başarı durumlarına bakılmıştır. İlk ERCP uygulamasında koledok taşlarının tamamının çıkarılması başarılı, herhangi bir nedenden dolayı çıkarılmaması ise başarısızlık ve ERCP tekrarlama nedeni olarak kaydedilmiştir. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endoskopi Ünitesi'nin koledok taşı nedenli yapılan ERCP uygulamalarındaki başarı oranına, başarısız olan ERCP uygulamalarında başarısızlık nedenlerine ve başarısız ERCP sonrası taş çıkarılana kadar kaç kez tekrar ERCP yapıldığına bakılmıştır. Tekrarlayan koledok taşı nedeniyle yapılan başvuruların hepsi ilk başvuru olarak değerlendirilmiştir.

Başarılı ve başarısız olan ERCP uygulamalarında hastaların yaşı, cinsiyeti, koledok çap genişliği ve taşın çap büyüklüğü karşılaştırılmıştır. Koledok çap genişliği ve taş çaplarının başarılı ve başarısız ERCP'lerdeki oranlarına bakılmıştır. Koledok çap genişliğinde ERCP sırasında ölçülen en geniş koledok çapı alınmıştır. Taşın çap büyüklüğünde de koledokta bulunan en büyük taşın en büyük çap genişliği dahil edilmiştir. Safra çamuru olan olgularda taş çapı büyüklüğü 0 mm olarak kabul edilmiştir.

Başarısız ERCP uygulamalarında başarısızlık nedenleri gruplanarak oranlarına bakılmıştır. Tekrarlayan ERCP uygulamalarındaki başarısızlık nedenleri oranları ortaya çıkarılmıştır.

Başarısızlık ERCP'lerde hastanın demografik veri ve ERCP raporlarında toplanabilen bilgiler ışığında başarısızlık nedenlerine göre kendi aralarında oransal olarak gösterilmeye çalışılmıştır.

ERCP uygulaması sırasında bazı hastalarda vital bozukluk (bradikardi, hipoksi vb.) gelişmesi nedeniyle ERCP tamamlanamadığı görülmüştür. Bunlar hastaların işlemi tolere edememesi adı altında gruplandırılmıştır.

Anti-trombotik ve anti-koagülan ilaç kullanımı nedeniyle kanama açısından yüksek riskli olan hastalara sfinkterotomi yapılmayıp biliyer stent takıldığı görülmüş olup bu grup da yüksek kanama riski adıyla gruplanmıştır.

ERCP başarısızlık nedenlerinden biri olan anatomik bozukluk, operasyona bağlı olan ve olmayanlar şeklinde ayrılmıştır. Operasyona bağlı olan grup daha önce geçirdiği ve ERCP yapılmasını zorlaştıran operasyonlar (Billroth-2, Roux-en-Y vb.) nedeniyle olan, operasyondan bağımsız olan grup ise operasyon öyküsü olmayan veya ERCP açısından zorluk çıkarmayan operasyon yapılan ancak hastanın operasyondan bağımsız ERCP'yi zorlaştıran anomalileri (örn; duodenal darlık) olan grup olarak tanımlanmıştır.

ERCP kliniğinde bir eğitici ile birlikte son sene Gastroenteroloji bilim dalı yan dal araştırma görevlileri ile birlikte ulusal ve uluslararası merkezlerden eğitim için gelen Gastroenteroloji uzmanları çalışmaktadır. Klinikte tüm ERCP işlemlerinde

Olympus TJF-Q180VA marka duodenoskop kullanılmıştır. Tüm hastalar anestezi doktoru eşliğinde propofol kullanılarak genel anestezi altında işleme alınmıştır.

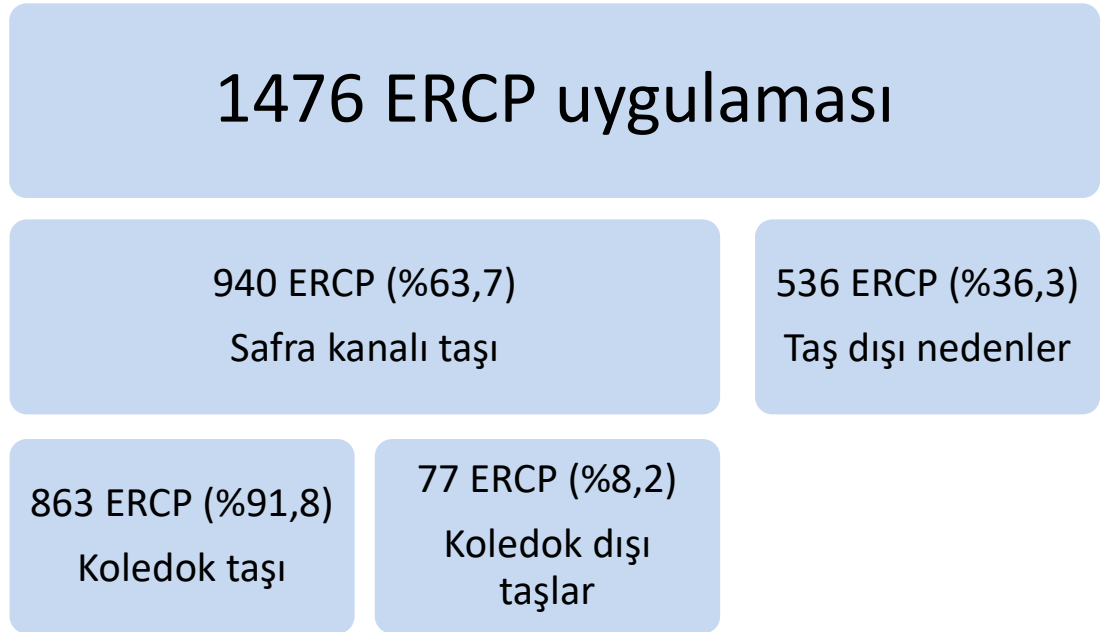
3.4 Verilerin İstatistiksel Analizi

Tüm veriler IBM® SPSS®22.0 programına kaydedilmiş ve hesaplamalar bu program üzerinde gerçekleştirilmiştir. Verilerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığının saptanması için öncelikle Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri testi yapılmıştır. Test sonucuna göre normallik varsayımını sağlayan değişkenler için parametrik bağımsız T-Testi, sağlamayan değişkenler için ise non-parametrik Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. Tüm hasta özellikleri, ortalama±SD (minimum-maksimum) veya uygun olduğunda yüzdeler şeklinde ifade edilmiştir. P değeri <0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

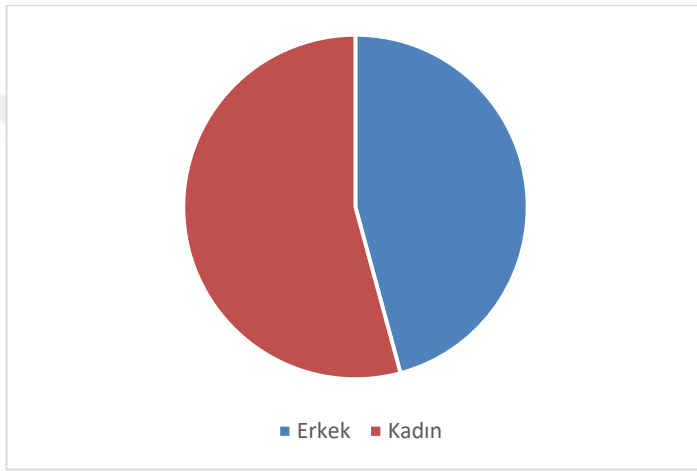
4.1. ERCP Endikasyonları

2020-2022 tarihleri arasında 935 hastaya toplam 1476 ERCP uygulaması yapılmıştır. Yapılan ERCP'lerin 940'ı (%63,7) safra kanalı taşı, 536'sı (%36,3) taş dışı nedenler nedeniyle yapılmıştır. Safra kanalı taşları nedeniyle yapılan ERCP'lerden 863'ü (%91,8) koledok taşı ve 77'si (%8,2) koledok dışı safra yolları (intrahepatik safra yolları veya pankreatik kanal) taşı nedeniyle yapılmıştır. Çalışmamızda taş dışı ve koledok dışı safra yolları taşı nedeniyle yapılan ERCP'ler dışlanmıştır(Şekil 4.1).

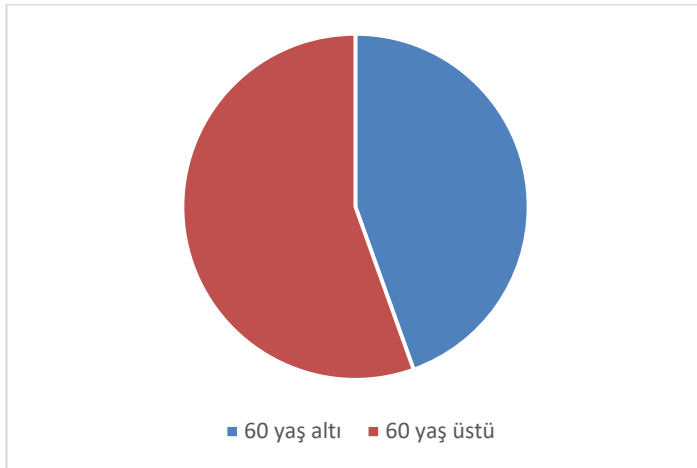


Şekil 4.1: Hastaların ERCP endikasyonları

Çalışmamızda koledok taşı nedenli 642 hastaya 863 ERCP uygulandığı gözlenmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Koledok taşı nedenli ERCP yapılan hastaların 348'i (%54,2) kadın, 294'ü (%45,8) erkek olduğu görülmüştür(Şekil 4.2). Hastaların yaş ortalaması $61,6 \pm 18,39$ (11-99) olup 286'sı (%44,5) 60 yaşın altındayken, 356'sı (%55,5) 60 yaşın üstünde olduğu bulunmuştur(Şekil 4.3).



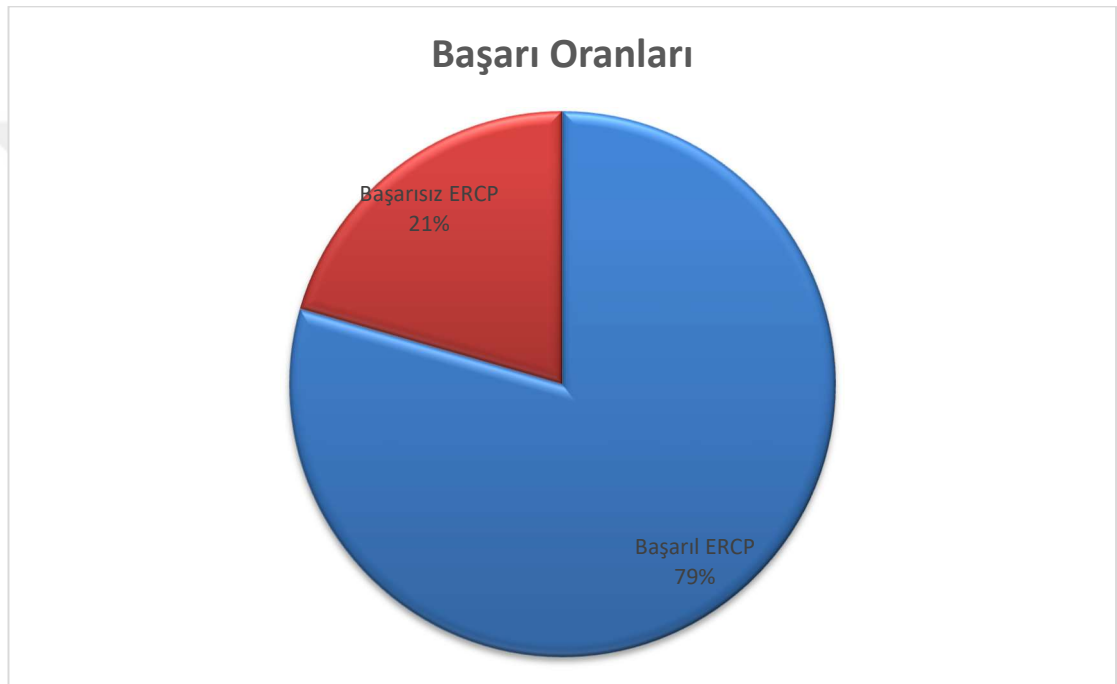
Şekil 4.2: Koledok taşı nedenli ERCP'lerin cinsiyete göre dağılımı



Şekil 4.3: Koledok taşı nedenli ERCP'lerin yaşlara göre dağılımı

4.2. ERCP Başarı Oranları

Koledok taşı nedeniyle yapılan ERCP uygulamalarından 143'ünde koledokta taş bulunmaması (yanlış tanı/taş atmış papilla) nedeniyle dışlanmıştır. Yapılan 720 ERCP uygulamasında 572'si (%79,4) başarılı, 148'i (%20,6) ise başarısız olmuştur(Şekil 4.4).

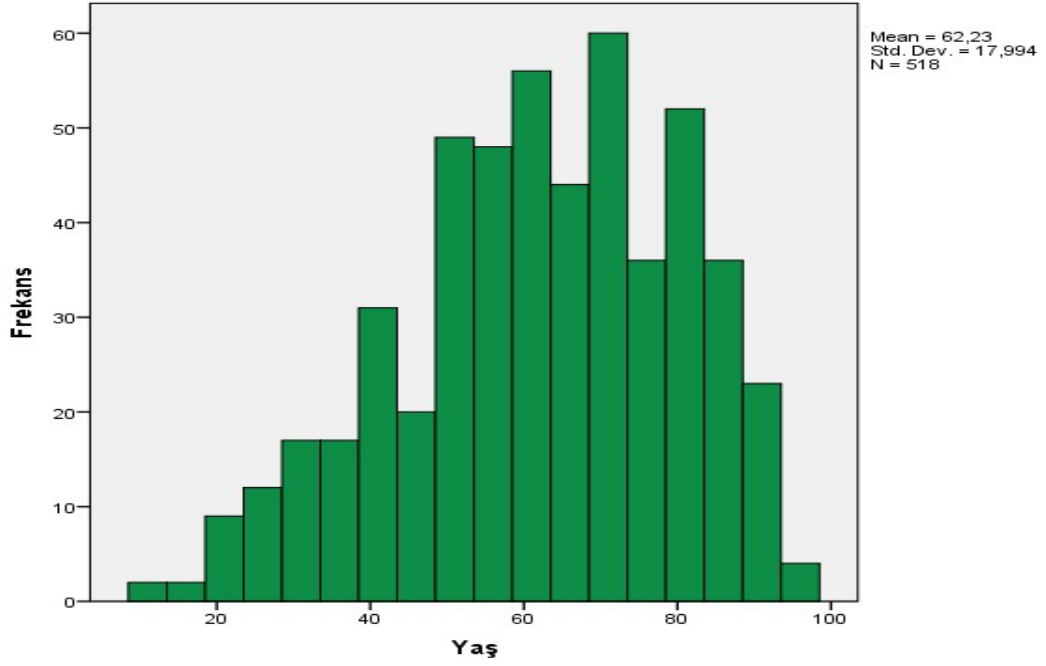


Şekil 4.4: Koledok taşı nedenli yapılan ERCP'lerde başarı oranı

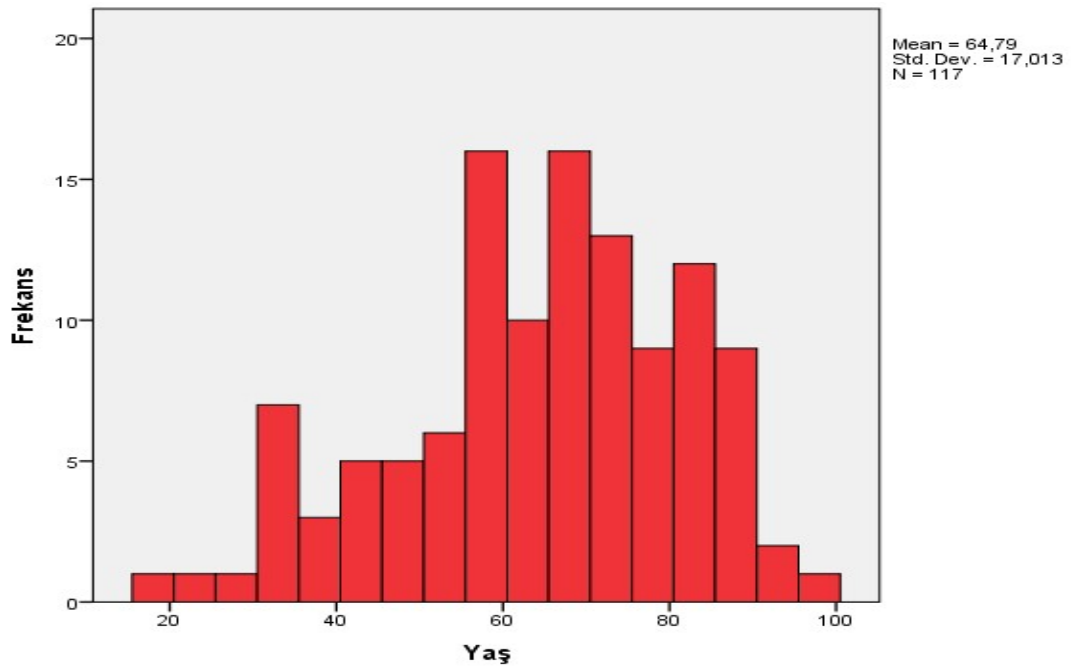
Yapılan ERCP'lerde tekrarlayan taş nedeniyle başvuruları yeni hasta olarak değerlendirilmiştir. Başarılı olunan ERCP uygulamalarında yaş ortalaması $62,23 \pm 17,994$, başarısız olunanlarda $64,79 \pm 17,013$ bulunmuştur. Başarılı ERCP'lerin cinsiyete göre oranları %47 erkek, %53 kadın iken, başarısızlarda ise %49,5 erkek ve %50,5 kadın olduğu görülmüştür(Tablo 4.1). Başarılı ve başarısız ERCP'lerde yaş ve cinsiyet dağılımına göre istatistiksek olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Başarılı ve başarısız ERCP uygulamalarında hastaların yaşa göre dağılımı

Şekil 4.5 ve 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4.5: Başarılı ERCP uygulamalarının yaş-frekans histogramı



Şekil 4.6: Başarısız ERCP uygulamalarının yaş-frekans histogramı

Başarılı ERCP’lerde ölçülen taş çaplarının ortancası 6 mm (min:0-max:40), başarısızlarda 16,41±11,012 mm olduğu görülmüştür. Başarılı uygulamalarda görülen en küçük taş çapı 0 mm (safra çamuru), en büyük taş 40 mm iken, başarısız uygulamalarda bu değerler sırasıyla 0 mm ve 50 mm olarak ölçülmüş. Çapı >15 mm olan taşların oranı başarılı ERCP’lerde %7,4, başarısızlarda %42,2 bulunmuştur(Tablo 4.1).

Koledok çap ortalamalarına bakıldığında başarılı ERCP’lerde 14,22±5,058, başarısızlarda 18,55±6,069 mm boyutlarındaymış(Tablo 4.1).

Taş ve koledok çapları başarısız ERCP’lerde daha büyük olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p<0,05).

Tablo 4.1: Demografik ve taşa ait bulgular

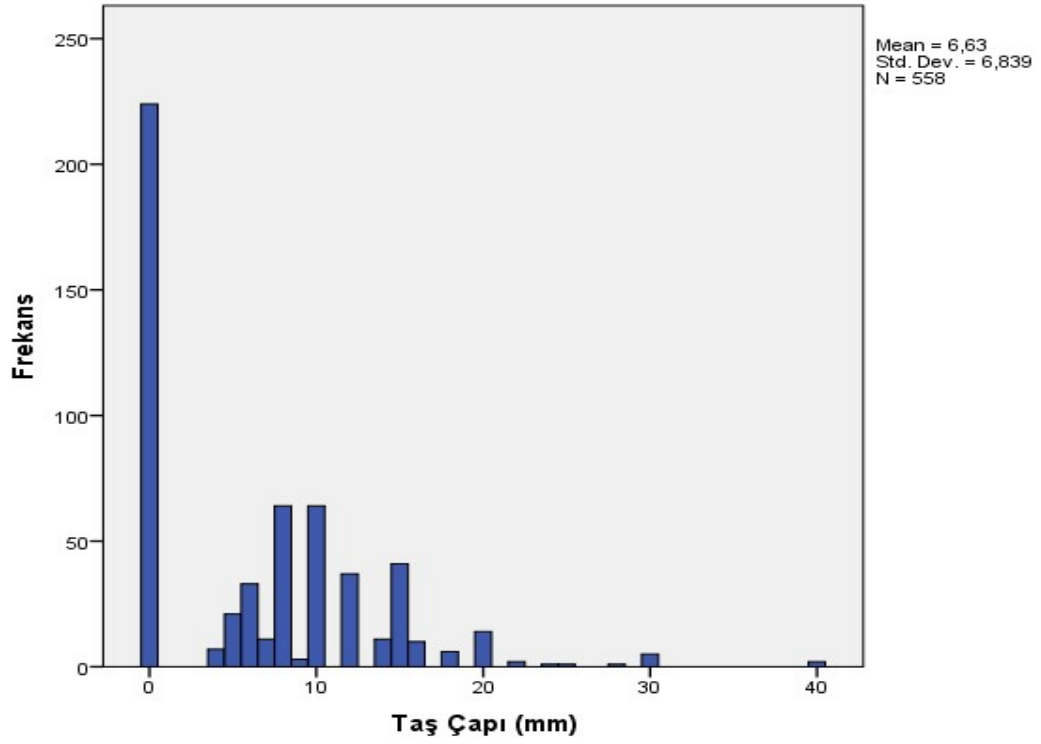
Koledok taşı olan hastalarda		
Cinsiyet		
Erkek	294 (%45,8)	
Kadın	348 (%54,2)	
Yaş	61,6±18,39	
	Başarılı ERCP	Başarısız ERCP
Cinsiyet		
Erkek	%47	%49,5
Kadın	%53	%50,5
Yaş	62,23±18,011	64,79±17,013
>15 mm taş boyutu	%7,4	%42,2
Taş Çapı(mm)	6,63±6,839	16,41±11,012
Koledok Çapı(mm)	14,22±5,058	18,55±6,069

Tablo 4.2: Başarılı ve Başarısız ERCP’lerde Taş Boyutlarının karşılaştırılması

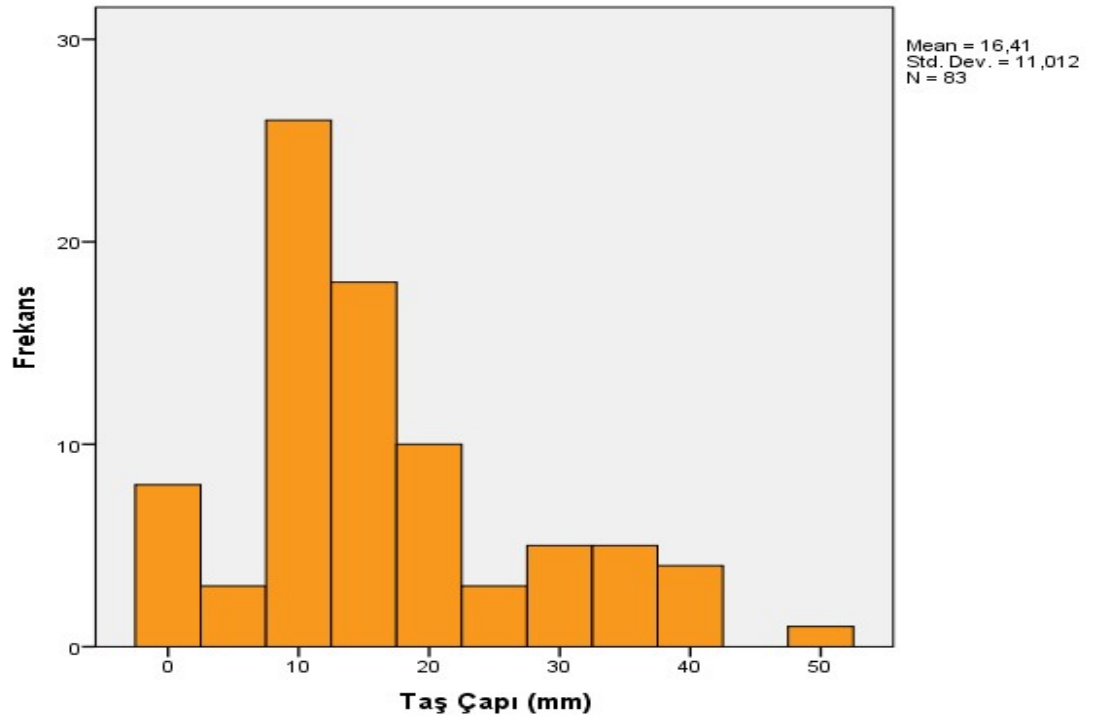
Taşın boyutu(mm)	Sayısı	Yüzdesi(%)	Sayısı	Yüzdesi(%)
	Başarılı ERCP		Başarısız ERCP	
0-5	259	45,5	9	10,9
6-10	179	31,5	19	22,9
11-15	89	15,6	20	24
16-20	30	5,3	16	19,2
21-30	10	1,8	9	10,9
31-40	2	0,3	9	10,9
>40	0	0	1	1,2

Tablo 4.3: Başarılı ve Başarısız ERCP’lerde Koledok Boyutlarının karşılaştırılması

Koledok Çapı(mm)	Sayısı	Yüzdesi(%)	Sayısı	Yüzdesi(%)
	Başarılı ERCP		Başarısız ERCP	
1-10	159	28,3	5	3,4
11-20	358	63,8	62	41,9
21-30	43	7,7	18	12,2
>30	1	0,2	3	2,1



Şekil 4.7: Başarılı ERCP'lerde Taş Çapı-Frekans Histogramı



Şekil 4.8: Başarısız ERCP'lerde Taş Çapı-Frekans Histogramı

4.3. ERCP Başarısızlık Nedenleri

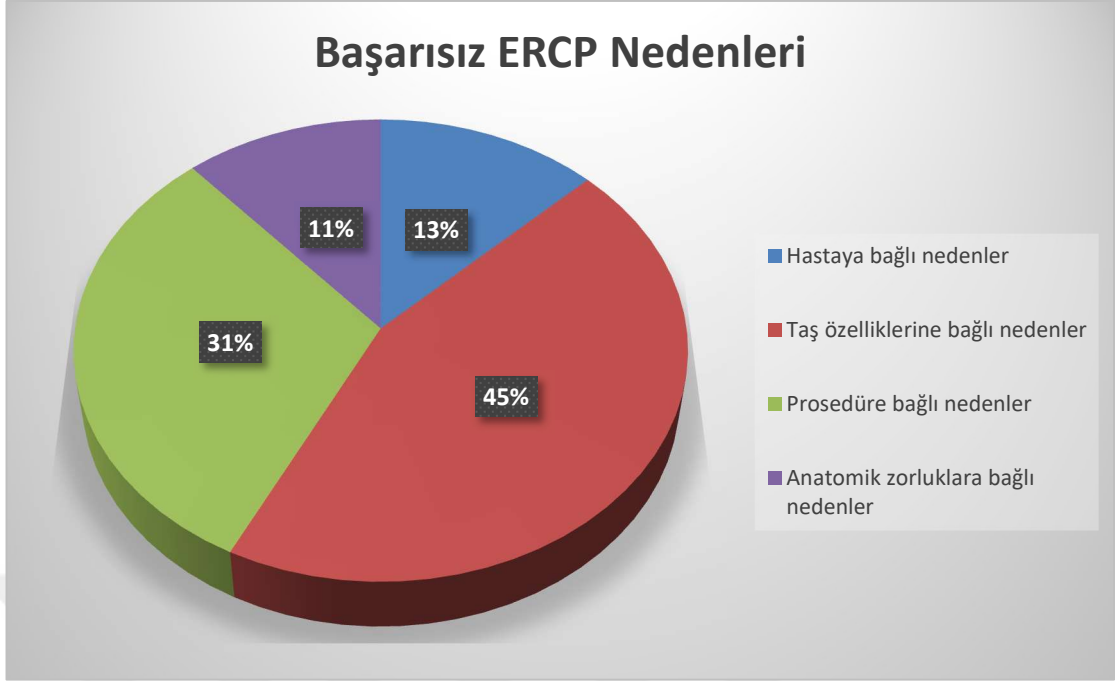
Yapılan ERCP’lerde başarısızlık nedenleri hastaya, taş özelliklerine, anatomik zorluklara ve prosedüre bağlı nedenler olarak gruplandırılmıştır. Hastaya bağlı nedenler, hastanın kliniğinde bozulma veya kliniğine etki etmesi muhtemel nedenler olarak seçilmiştir. Taş özellikleri, taşın büyüklüğü, sayısı vb. özelliklerini içermektedir. Anatomik zorluklar hastaların geçirdiği operasyonlara bağlı olan veya operasyondan bağımsız olarak papillaya erişilmesini zorlaştıran nedenler olarak kabul edilmiştir. Prosedüre bağlı nedenler yapılan işlemin yetersiz kalması ya da prosedürel olarak taşların çıkarılması uygun görülmeyen işlemleri kapsamaktadır.

Çalışmamızda 148 ERCP başarısız olduğu görülmüştür. Bunlardan 19’u (%12,9) hastalara, 17’si (%11,5) anatomik zorluklara, 46’sı (%31,2) prosedüre ve 66’sı (%44,6) taş özelliklerine bağlı nedenler olduğu görülmüştür.

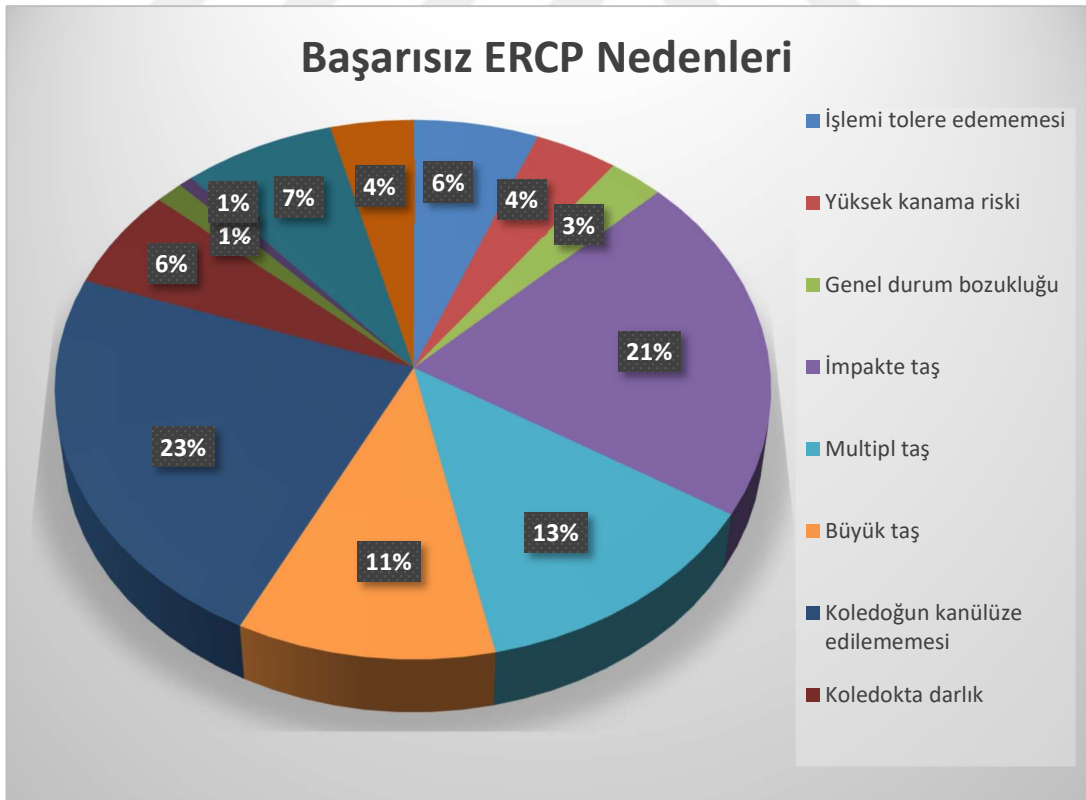
Bütün nedenlere bakıldığında sıklık sırasına göre 34’ü (%23) koledokun kanülize edilememesi, 31’i (%20,9) impakte taş, 19’u (%12,8) multipl taş, 16’sı (%10,8) büyük taş, 11’i (%7,4) operasyona sekonder anatomik bozukluk, 9’u (%6,1) hastaların tolere edememesi, 9’u (%6,1) koledok darlığı, 6’sı (%4,1) operasyon dışı anatomik bozukluklar, 6’sı (%4,1) yüksek kanama riski, 4’ü (%2,7) hastaların genel durum bozukluğu, 2’si (%1,4) koledok kanalında kateterin ilerletilememesi, 1’i (%0,7) kanama nedeniyle papillanın görülmemesi olarak sıralanmıştır(Tablo 4.4).

Tablo 4.4: ERCP başarısızlık nedenleri

	Sıklığı	Yüzdesi
Hastaya bağlı nedenler	19	%12,9
İşlemi tolere edememesi	9	%6,1
Yüksek kanama riski	6	%4,1
Genel durum bozukluğu	4	%2,7
Taşa bağlı nedenler	66	%44,6
İmpakte taş	31	%20,9
Multipl taş	19	%12,8
Büyük taş	16	%10,8
Prosedüre bağlı nedenler	46	%31,2
Koledoğun kanülize edilememesi	34	%23
Koledokta darlık	9	%6,1
Koledok lümeninde kateterin ilerletilememesi	2	%1,4
Kanama nedeniyle papillanın görülememesi	1	%0,7
Anatomik zorluklara bağlı nedenler	17	%11,5
Operasyona bağlı anatomik bozukluklar	11	%7,4
Operasyondan bağımsız anatomik bozukluklar	6	%4,1



Şekil 4.9: ERCP başarısızlık nedenlerinin gruplara göre dağılımı

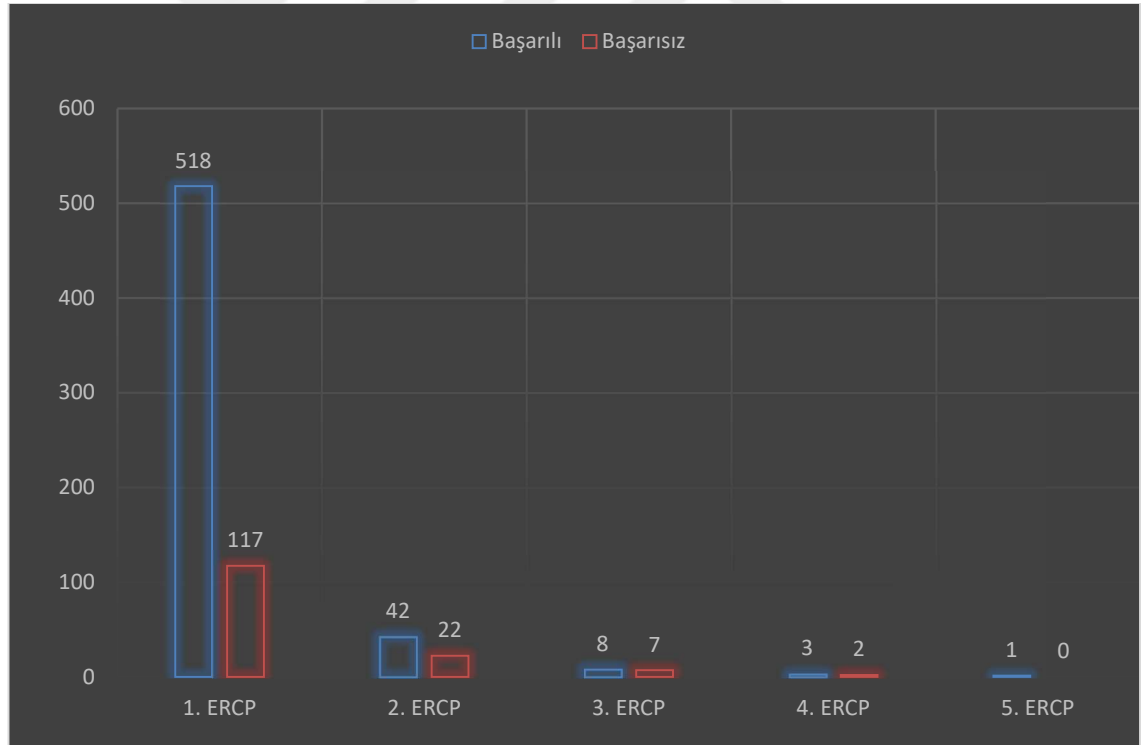


Şekil 4.10: ERCP başarısızlık nedenlerinin tüm nedenlere göre dağılımı

4.4. Tekrarlayan ERCP Uygulamaları

Çalışmamızda toplamda yapılan 635 tane ilk ERCP uygulamasından 518' inde (%81,5) ERCP tekrarına gerek kalmadan taş çıkarılabildi. 42 hasta 2., 8 hastada 3., 4 hastada 4. ve 1 hastada 5. ERCP uygulamasında taş çıkarılabildi. 143 ERCP uygulamasında taş görülmemiştir(Şekil 4.11).

Bu aşamalar esnasında 48 hastaya ilk, 6 hastaya 2., 2 hastaya 3., 1 hastaya da 4. başarısız ERCP sonrasında henüz ERCP yapılmamıştır. Toplamda 57 hastanın, ya sonraki ERCP için hastanemize başvurmadağı ya da henüz ERCP tarihi gelmediğı/planlanmadığı için koledok taşı çıkarılamadığı görülmüştür.



Şekil 4.11: Tekrarlayan ERCP'lerde başarı oranları

Çalışmamızda ERCP tekrarlarına göre başarısızlık nedenleri incelenmiştir. İlk ERCP uygulamalarının 117'sinin başarısız olduğu görülmüştür. 30'u (%25,6) koledok kanülize edilememesi, 22'si (%18,8) impakte taş, 17'si (%14,5) multipl taş, 8'i (%6,8) büyük taş, 8'i (%6,8) operasyon kaynaklı anatomik bozukluk, 7'si (%6) hastaların işlemi tolere edememesi, 7'si (%6) koledokta darlık, 6'sı (%5,1) operasyondan bağımsız anatomik bozukluklar, 6'sı (%5,1) yüksek kanama riski, 4'ü (%3,4) genel durum bozukluğu, 1'i (%0,9) koledok lümeninde kateterin ilerletilememesi, 1'i (%0,9) kanama nedeniyle papillanın görülememesi nedeniyle başarısız olmuştur(Tablo 4.5).

Tablo 4.5: İlk ERCP'lerde başarısızlık sebepleri

	Sayı	Yüzde
İşlemi tolere edememesi	7	%6
Yüksek kanama riski	6	%5,1
Genel durum bozukluğu	4	%3,4
İmpakte taş	22	%18,8
Multipl taş	17	%14,5
Büyük taş	8	%6,8
Koledoğun kanülize edilememesi	30	%25,6
Koledokta darlık	7	%6
Koledok lümeninde kateterin ilerletilememesi	1	%0,9
Kanama nedeniyle papillanın görülememesi	1	%0,9
Operasyona bağlı anatomik bozukluklar	8	%6,8
Operasyondan bağımsız anatomik bozukluklar	6	%5,1

Başarısızlık nedeniyle 2. ERCP yapılan hastalardan ise 22 tanesinde taş yine çıkarılamamıştır. Büyük taş ve impakte taş nedenli 5'er uygulama, koledok kanülize edilememesi nedenli 4 uygulama, koledokta darlık, multipl taş ve operasyona bağlı anatomik bozukluk nedenli 2'şer uygulama ve hastanın işlemi tolere edememesi ve koledok lümeninde kateterin ilerletilememesi nedeniyle 1'er uygulama başarısız olmuştur(Tablo 4.6).

Tablo 4.6: 2. ERCP'lerde başarısızlık sebepleri

	Sayı	Yüzde
İşlemi tolere edememesi	1	%4,5
İmpakte taş	5	%22,7
Multipl taş	2	%9,1
Büyük taş	5	%22,7
Koledoğun kanülüze edilememesi	4	%18,2
Koledokta darlık	2	%9,1
Koledok lümeninde kateterin ilerletilememesi	1	%4,5
Operasyona bağlı anatomik bozukluklar	2	%9,1

3. kez ERCP tekrarlarından 3'ü impakte taş, 2'si büyük taş ve 1'er tanesi hastanın işlemi tolere edememesi ve operasyon kaynaklı anatomik bozukluk olmak üzere 7 tanesi başarısız olmuştur(Tablo 4.7).

Tablo 4.7: 3. ERCP'lerde başarısızlık sebepleri

	Sayı	Yüzde
İşlemi tolere edememesi	1	%14,3
İmpakte taş	3	%42,9
Büyük taş	2	%28,6
Operasyona bağlı anatomik bozukluklar	1	%14,3

4. ERCP tekrarında başarısız olan 2 uygulamadan birinde impakte taş, diğerinde büyük taş nedeniyle başarılı olunamamıştır(Tablo 4.8).

Tablo 4.8: 4. ERCP'lerde başarısızlık sebepleri

	Sayı	Yüzde
İmpakte taş	1	%50
Büyük taş	1	%50

4.4.1. Hastaya Bağlı Nedenler

Hastaya bağlı başarısızlık nedenlerine bakıldığında 9 ERCP’de, hastaların işlemi tolere edememesi nedeniyle taş çıkarılmadan işlem sonlandırılmış. Hastaların 4’ü erkek, 5’i kadın, yaş ortalamaları $62,33 \pm 17,861$ olduğu görülmüştür. Hastalarda hipoksi, bradikardi gibi vital bozukluklar geliştiği gözlenmiştir. Yalnızca 1 hastada arrest gelişmiş olup hastanına yapılan müdahaleye rağmen exitus olduğu görülmüştür.

4 hastaya genel durum bozukluğu nedeniyle taş çıkarılmadan biliyer stentleme yapılmıştır. Bu hastaların 3’ü erkek, 1’i kadın ve yaş ortalamaları $60,75 \pm 26,133$ olduğu görülmüştür. Hastaların 2’si sepsis, 1’i sepsis ve pankreatit, 1’i kolesistektomi sonrası safra kaçağı nedeniyle hastanede yatmaktaymış.

6 hastanın çoklu anti-agregan ve anti-koagülan kullanım öyküsü varmış. Bu hastalara yapılan ilk ERCP’lerde yüksek kanama riski olması nedeniyle sfinkterotomiden kaçınılarak stent takılmış.

4.4.2. Prosedüre Bağlı Nedenler

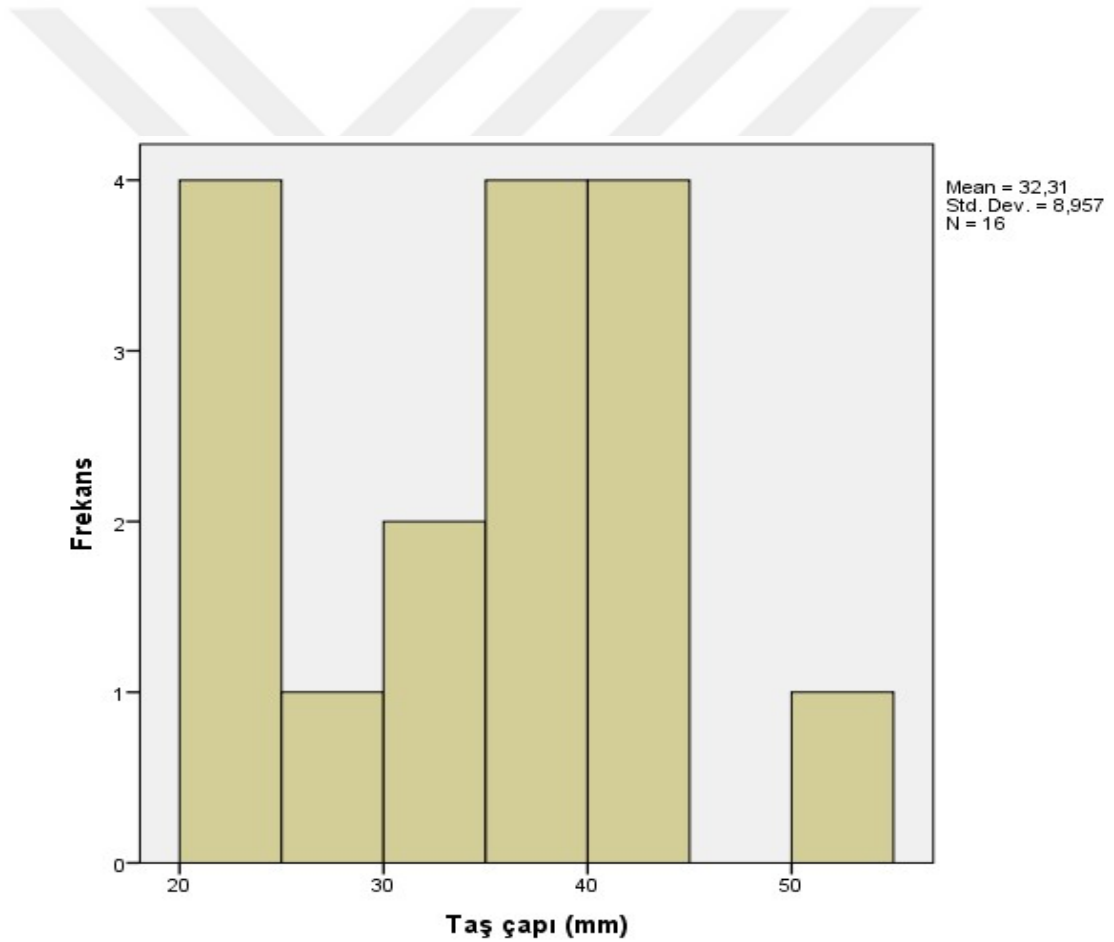
Prosedüre bağlı nedenlerden 9 tanesi koledokta darlık nedeniyle başarısız olmuştur. Bunlardan 3’ü operasyona bağlı darlıklarmış. Diğer 5 tanesi koledoktaki malign/benign lezyonlara bağlı darlıklar nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanmış.

Yapılan ERCP uygulamalarının 34 tanesinde koledok kanülide edilemediği görülmüştür. Bakılan raporlarda koledok kanülide edilememe nedenlerinin belirtilmemiştir. Ancak raporlar incelendiğinde bu ERCP uygulamalarından 9 tanesinde periampuller divertikül, 1 tanesinde duodenum 3. kıta açılım anomalisi, 1

tanesinde duodenum 1. kıta açılım anomalisi ve post-apikal darlık, 1 hastada da yoğun peristaltik hareketler olduğu görülmüştür.

4.4.3. Taş Özelliklerine Bağlı Nedenler

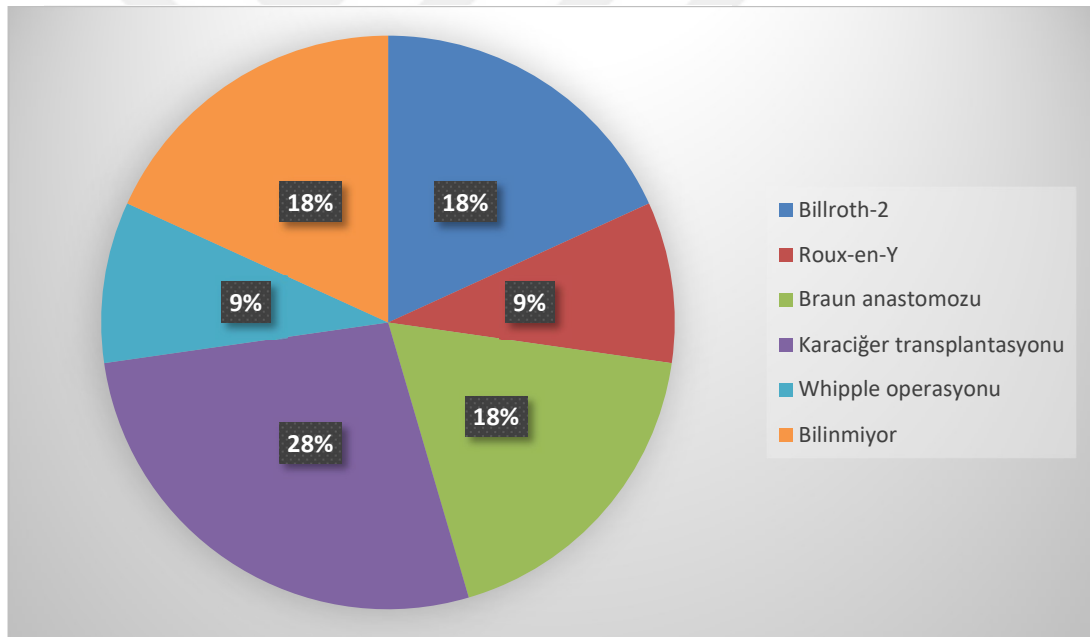
Taşa bağlı nedenlerde 16 ERCP büyük taşa bağlı başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu ERCP'lerde taş çapların ortalama büyüklüğü $32,31 \pm 8,957$ ölçülmüştür. En küçüğü 20 mm, en büyüğü 50 mm görülmüştür.



Şekil 4.12: Büyük taş nedenli başarısız olunan ERCP'lerde Taş Çapı-Frekans Histogramı

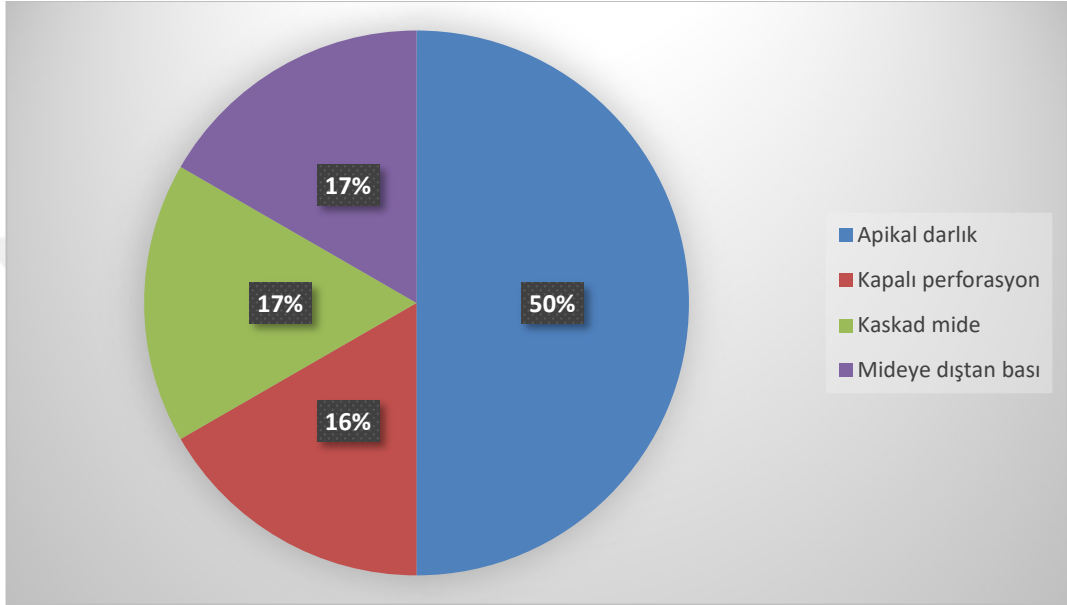
4.4.4. Anatomik Zorluklara bağı Nedenler

Anatomik bozukluklara bağı nedenlerden operasyona bağı anatomik bozukluklar başarısız ERCP'lerin 11'inin nedeni olmuş. Bu operasyonlardan 1'i Billroth-2, 1'i Roux-en-Y, 2'si Braun anastomozu, 3'ü karaciğer transplantasyonu, 1'i Whipple operasyonları olup 2'sinin geçirdiği operasyonlar sistemde bulunamamıştır. 1 hasta da Billroth-2 operasyonu geçirmiş olup ERCP sırasında anastomoz yerinde perforasyon görülmesi nedeniyle işlem acil olarak sonlandırılarak operasyon açısından genel cerrahiye konsülte edildiği öğrenilmiştir.



Şekil 4.13: Operasyon kaynaklı anatomik bozukluk nedeniyle başarısız olunan ERCP'lerdeki operasyon türleri dağılımı

Operasyondan bağımsız anatomik bozukluklarda 6 hastadan 3'ünde duodenumda apikal darlık, 1'inde kapalı perforasyon, 1'inde kaskad mide ve kalan 1 hastada da antrum ve bulbusa dıştan bası olması nedeniyle papillaya erişilememiş.



Şekil 4.14: Operasyondan bağımsız anatomik bozukluk kaynaklı başarısız olunan ERCP'lerde anatomik bozukluk nedenlerinin dağılımı

5. TARTIŞMA

Safra kanalı taşları yüksek komplikasyon riski nedeniyle asemptomatik olsa bile tedavi çıkarılması önerilmekte ve ilk tercih edilecek yöntem ERCP'dir. Ancak taşların çıkarılması her zaman kolay olmamaktadır ve zorluk çıkaran bu taşlar zor safra kanalı taşı olarak adlandırılır. Zor taşlar dünyada ERCP başarısını etkileyen en önemli etkidir. Zor taşların farklı nedenleri ortaya konmakla beraber hangi sıklıkta göstüldükleriyle ilgili kısıtlı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada kliniğimizdeki ERCP başarısına bakmak ve ERCP tekrarlama nedenlerini sıklık sırasına göre ortaya koymak amaçlanmıştır.

Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen 2 büyük çalışmada ERCP'lerin %50'sinden fazlasında (%54 ve %57,3) klinik endikasyonu safra kanalı taşları olduğu görülmüş[69,70]. ABD'de her yıl 500.000'den fazla ERCP vakası uygulanmakta olup, bunların %50'den fazlası biliyer endikasyonlar için, ağırlıklı olarak koledok taşı çıkarılması için yapılmaktadır[71]. Çalışmamızda ise yapılan ERCP'lerin %63,7'si safra kanalı taşı nedeniyle yapıldığı görülmüş olup diğer ERCP uygulamaları taş dışı ERCP endikasyonları nedeniyle yapılmıştır. Safra kanalı taşı nedeniyle ERCP yapılan olguların %90'ından fazlasının koledok taşı nedenli olduğu görülmüştür.

Safra taşı oluşumu multifaktöriyel olup kadın cinsiyet, yaş, obezite, hızlı kilo kaybetme, TPN, kullanılan ilaçlar ve hareketsiz yaşam tarzı risk faktörleri arasında yer alır[72]. Yaptığımız çalışmada hastaları cinsiyet ve yaşa göre oranlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %54,2'sinin kadın, %45,8'inin erkek olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 61,6 olarak hesaplanmıştır. Hastalar 60 yaş altındaki ve

üstünde şeklinde sıralandığında, %44,5'i 60 yaş altında, %55,5'i 60 yaşın üstünde olduğu hesaplanmıştır.

ERCP olgularında bildirilmiş olan taş temizleme başarısı, %62,3-96 arasında değişen geniş bir değişkenlik göstermektedir. Bu farklılıkları açıklayan faktörler, çalışma tasarımını (örn; daha önce ERCP geçirmiş hastaların dahil edilmesi), prospektif/retrospektif veriler, uzman olan ve uzman olmayan merkezlerin kayıtları ve uzmanların kendi bildirdiği sonuçları içerebilir. 2007'de Birleşik Krallık çapında ileriye dönük bir inceleme, ERCP için genel başarı oranlarını %70,4 olarak ve safra kanalı taşlarının tam temizlenme oranını %62,3 olarak bildirdi. İlk ERCP'deki prosedürel başarı %71,9 olmakla birlikte bu, ilk ERCP'deki safra kanalı taşı klirensini özel olarak bildirmemiştir. Prospektif bir Hollanda kayıt çalışması başarı oranı %85,2 idi, ancak bu çalışma hem ilk hem de tekrar prosedürlerini içeriyordu. Ancak dikkat çekici bir şekilde, analiz için gönderilmeyen vakalarda başarı oranı %76'ya kadar düştü. İngiliz Gastroenteroloji Derneği 2014'te "ERCP – a way forward" durum bildirisi, bir kişinin ve bir servisin pratiğinde ilk ERCP'de minimum %75 safra kanalı taşı temizlenme oranı standardı belirledi[2].

Almadi ve ark. yaptığı çalışmada ilk ERCP'de %80,8 oranında safra kanalı klirensi sağlanmış olup geri kalan hastalara yedi adede kadar ek girişim uygulanmış[73]. Brown ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise ilk ERCP sonrası başarı oranı %79,1 bulunmuş be bununla birlikte diğer hastalara ortalama $2\pm0,7$ kez ERCP uygulandığı belirtilmiş[74]. Bizim çalışmamızda koledok taşı nedeniyle yapılan tüm ERCP'lerdeki ve yapılan ilk ERCP'lerdeki başarı oranları hesaplanmıştır. Çalışmamıza katılan tüm ERCP'lerdeki başarı oranının %79,4 olarak bulunmuştur. Yapılan ilk ERCP uygulamalarındaki taş çıkarma oranı ise %81,5 olduğu görülmüştür. İlk ERCP'de taş çıkarılamayan hastalara ise en fazla 5 taneye kadar ERCP tekrar

uygulanmıştır. Bizim kliniğimiz tersiyer merkez olduğundan dolayı dış merkezde ERCP yapıp taş çıkartılamayan hastalar da tarafımıza yönlendirilmektedir. Bu, kliniğimizde yapılan tekrarlayan işlem sayısını arttırmakta ve başarı oranını da düşürmektedir. Buna rağmen kliniğimizin ERCP uygulamalarındaki başarı oranı diğer çalışmalarda belirtilen başarı oranıyla benzerlik göstermiştir. Çıkarılması zor olan taşlar için tekrarlayan ERCP sayısı açısından da benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Standart endoskopik yöntemler (ERCP, EST, balon/basket kateter) dışında ek müdahalelere ihtiyaç duyulan ya da tekrarlayan ERCP uygulamaları gerektiren safra kanalı taşları zor taş olarak kabul edilmektedir. Bunlardan bazıları büyük taşlar, impakte taşlar, intrahepatik taşlar, divertikül gibi anatomik anomalisi olan, operasyonla anatomisi değiştirilmiş (Billroth II, Roux-en-Y gastrojejunostomisi vb.) olan, kanama diatezi veya genel durum bozukluğu olan hastalardaki taşlardır[71,75]. Yaptığımız çalışmada olguların %44,6'sı taş özelliklerine bağlı, %31,2'si prosedüre bağlı, %12,9'u hastalara bağlı ve %11,5'i anatomik zorluklara bağlı nedenler nedeniyle başarısız olunmuş. En sık ERCP tekrarlama nedeni taşa ait özelliklere bağlı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda ortaya konan tüm başarısızlık nedenleri sıklık sırasına göre koledogun kanülize edilememesi (%23), impakte taş (%20,9), multipl taş (%12,8), büyük taş (%10,8), operasyona sekonder anatomik bozukluk (%7,4), hastaların tolere edememesi (%6,1), koledok darlığı (%6,1), operasyon dışı anatomik bozukluklar (%4,1), yüksek kanama riski (%4,1), hastaların genel durum bozukluğu (%2,7), koledok kanalında kateterin ilerletilememesi (%1,4), kanama nedeniyle papillanın görülmemesi (%0,7) olarak sıralanmıştır. Çalışmamızdaki nedenler literatürde zor taş tanımına uyan nedenler olduğu görülmüştür.

Teknik yeniliklere, yapılandırılmış eğitim programlarına ve geliştirilmiş endoskopik görüntülemeye rağmen, ERCP sırasında tüm vakaların %5-20'sinde başarısız safra kanülasyonu meydana gelir. ASGE, ERCP ile ilgilenen tüm endoskopistler için >%85'lik bir biliyer kanülasyon oranının hedef olması gerektiğini önermektedir[76]. Yaptığımız çalışmada başarısız olunan ERCP uygulamalarının %23'ünde koledok kanüle edilemediği görülmüştür. Ancak bu orana başarılı ERCP uygulamaları ve koledok taşı nedeniyle ERCP yapıp taş görülmediği için dışlanan vakalar dahil edilmemiştir. Tüm koledok taşı nedenli yapılan ERCP'ler dahil edilmediğinde dolayı kanülasyon başarısızlığı yüksek çıktığı düşünülmüştür. Tüm koledok taşı nedenli ERCP yapılan vakalar dahil edildiğinde gerçek kanülasyon başarısızlık oranının %4 olduğu hesaplanmıştır. Kliniğimiz biliyer kanülasyon açısından %96'lık başarı oranına erişerek literatürdeki diğer çalışmalardan daha başarılı bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada ERCP sonuçlarında kanülasyon başarısızlığı nedenleri belirtilmemiş olduğu görülmüştür. Nedelerin ortaya konması açısından ERCP raporları incelendiğinde 9 ERCP uygulamasında periampuller divertikül, 1 tanesinde duodenum 3. kıta açılım anomalisi, 1 tanesinde duodenum 1. kıta açılım anomalisi ve post-apikal darlık, 1 hastada da yoğun peristaltik hareketler olduğu bulunmuştur. Diğer hastalarda bir neden bulunamamıştır.

İmpakte taşlar terminal safra kanalına sıkıca otururlar ve çıkarılmasına yönelik standart endoskopik yöntemler genellikle başarısız olur. Çünkü taşların baskete başarılı bir şekilde hapsedilmesi teknik olarak zordur. Bir kılavuz tel bile çoğu zaman impakte taşın yanından geçemez. Bu nedenle daha ileri tetkiklere ihtiyaç duyulur[60]. Bizim çalışmamızda taşa bağlı nedenler arasında en sık, tüm nedenlerde ise 2. sıklıkta olan başarısızlık nedeni impakte taş olduğu görülmüştür. Çalışmamızda koledok dışı

safra kanalı taşları dışlanması nedeniyle dahil ettiğimiz impakte taşların hepsi koledoka impakte olan taşlar olduğu görülmüştür.

Çapı 10 mm olan taşlar genellikle EST'den sonra bozulmadan çıkarılabilir. Bununla birlikte, başarılı çıkarma oranı, taşların boyutu arttıkça giderek azalmaktadır. Kim ve ark., endoskopik tedavi sırasında teknik zorluklara katkıda bulunan faktörleri prospektif olarak değerlendirmiş ve daha büyük taş boyutunun (>15 mm) endoskopik çıkarılmasını zorlaştıran faktörlerden biri olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca 20 mm çapındaki büyük taşların çıkarılmadan önce parçalanması gerekmektedir[60]. Bu çalışmada bakılan taş çaplarında başarısız olunan ERCP'lerdeki ortalama taş çapı büyüklüğü başarılı ERCP'lerden daha büyük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda başarısız ERCP'lerde 15 mm'den büyük taşların oranı, başarılı olunan ERCP uygulamalarından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Başarılı olunan ERCP'ler içinde en büyük taş çapı 40 mm iken, başarısız olunanlarda 50 mm olarak kaydedilmiştir.

Çalışmamıda büyük taş başarısızlık nedenleri arasında 4. sırada olduğu görülmüş olup ERCP başarısızlığının önemli bir nedeni olmuştur. Büyük taş nedeniyle ERCP tekrarı gerektiren olgularda ortalama taş çapı 32,31 mm olarak hesaplanmış olup en küçük taş 20 mm, en büyük taş 50 mm olarak bulunmuştur.

Koledokta multipl taş olması zor safra kanalı taşı nedenlerinden biridir. Çalışmamızda multipl taş, taşa bağlı nedenlerden biri olarak görülmüş olup en sık 3. başarısızlık nedeni olduğu görülmüştür. Yapılan ERCP'lerde multipl taş olan olgularda çok sayıda taş olduğu ifade edilmekle birlikte sayıları hesaplanamamıştır.

Daha önce gastrektomi geçirmiş hastalarda ERCP için endoskopik erişim genellikle zordur ve sınırlı başarı sağlar. Billroth-I rekonstrüksiyonu olan hastalarda, geleneksel bir duodenoskop papillaya ulaşabilir ve normal anatomiye sahip hastalara

göre biraz daha zor olsa da ERCP genellikle mümkündür. Billroth-II rekonstrüksiyonu olan hastalarda papillaya afferent loop ile ulaşılır. Roux-en-Y anastomozu ile papillaya geleneksel bir gastroskop veya duodenoskop ile yaklaşmak da imkansızdır. Bu tür hastalarda perkütan transhepatik veya cerrahi girişimler yapılmıştır[60]. Çalışmamızda operasyona bağlı anatomik bozukluklar nedenli başarısızlık en sık 5. neden olarak görülmüş. Yapılan operasyonlara bakacak olursak en sık karaciğer transplantasyonu, sonrasında Billroth-2 ve Braun anastomozu, daha az olarak Roux-en-Y ve Whipple operasyonları olduğu görülmüştür. 2 hastanın geçirdiği operasyonlar sistemde bulunamamıştır.

Operasyon yapılmasa dahi hastada mevcut olan üst gastrointestinal sistemdeki anormallikler (örn; darlıklar) ERCP yapılmasında zorluklar yaratacaktır. Yapılan çalışmada operasyon dışı anatomik zorluklar arasında apikal darlık, kaskad mide, mideye dıştan bası ve barsak perforasyonu olduğu görülmüştür. Nedenlerin hepsi papillanın proksimalinde olup bu ERCP'lerde papillaya ulaşılamamıştır.

Biliyer darlıklar genel olarak benign ve malign biliyer darlıklar olarak sınıflandırılabilir. Benign biliyer darlıklar, her birinin farklı bir doğal seyri olan ve her biri tedaviye farklı bir yanıt gösteren çeşitli kökenlere sahiptir. Kolesistektomi ve ortotopik karaciğer transplantasyonu gibi iyatrojenik nedenler, benign biliyer darlıkların en yaygın nedenleridir. Postoperatif biliyer darlıklar ayrıca anastomozlu ve anastomozsuz olarak sınıflandırılabilir. Diğer nedenler arasında enflamatuvar, otoimmün veya immünoglobulin G₄ ile ilişkili kolanjiyopati, radyasyona bağlı sklerozan kolanjit, iskemi ve enfeksiyonlar yer alır. Malign biliyer darlıklar ise genellikle lokal maligniteden kaynaklanır. Darlığın genişletilmesi için tekrarlayan stent uygulamaları gerekebilmektedir[77]. Yaptığımız çalışmada başarısız ERCP

uygulamalarında, koledok darlığı 9 olguda gösterilmiştir. Bunlardan 3'ü operasyona bağlı anastomoz darlığı iken diğer 5'i benign/malign lezyonlar olduğu görülmüştür.

Anti-trombotik ve anti-koagülan ajan kullanana hastalar EST sonrası kanama riski mevcuttur. Hastalara EPBD veya EST yapılmadan stentleme yapılması önerilmekte olup ilaçlar yeteri süre bırakıldıktan sonra tekrar ERCP ile taş temizliği yapılabilir[78]. Karaciğer sirozu, hemodiyaliz hastaları gibi kanama bozukluğu olan hastalar da EST açısından riskli hastalardır[79,80]. Çalışmamızda 6 hastaya anti-trombotik ve anti-koagülan kullanımı olması nedeniyle EST yapılmadan biliyer stentleme yapılmış.

ASGE, prosedürün uzunluğunu veya karmaşıklığını artırmak için derin sedasyonun düşünülmesini önermesine rağmen, hiçbir kılavuz ERCP'ler için derin sedasyon veya genel anestezi kullanımını özel olarak önermemektedir. Yapılan tek merkezli bir çalışmada gastroenterologlar tarafından midazolam ve fentanil ile sedasyon yapılan hastalardan %14'ü tolere edememesi nedeniyle işlem tamamlanamamış[81]. Bizim çalışmamızda tüm hastalar anestezi doktoru eşliğinde propofol verilerek işleme alınmıştır. 9 vakada hastaların tolere edememesi nedeniyle ERCP tamamlanamamıştır. Bu olgulardan 5'inin (%55,5) kadın, 4'ünün (%45,5) erkek olduğu görülmüştür. Yaş ortalaması $62,33 \pm 17,861$ olarak hesaplanmıştır. Bu olgulardan sadece 1 tanesinde arrest gelişmiş olup hastanın exitus olduğu görülmüştür. Bu hastayla kliniğimizin 3 yıl içindeki koledok taşı nedenli yapılan ERCP'lerdeki mortalite oranı %0,11 olarak hesaplanmıştır. Bu oran literatürde görülen mortalite oranından daha düşük olduğu görülmüştür.

Yaşlı, genel durumu bozuk ve yoğun bakım yatışı gerektiren hastalarda ERCP yapılırken EST komplikasyonları hastanın durumunu komplike edebileceğinden geçici biliyer stentleme önerilmektedir[60]. Yaptığımız çalışmada da 4 hastaya genel durum

bozukluğu nedeniyle biliyer stent konularak işlem sonlandırılmıştır. Bu hastaların 3'ünün erkek, 1'inin kadın olduğu görülmüştür. Bu hastaların yaş ortalamaları $60,75 \pm 26,133$ olarak bulunmuştur. Hastaların 2'si sepsis, 1'i sepsis ve pankreatit, 1'i kolesistektomi sonrası safra kaçağı nedeniyle hastanede yatmaktaymış.

Diğer başarısızlık nedenlerinde biri kanama nedeniyle papillanın görülememesi olup hastaya 2 hafta öncesinden ERCP işlemi yapıp EST uygulandığı görülmüştür. Post-ERCP kanamaların 2 haftaya kadar görülebileceği bilinmekte olup vakamızda literatüre uygun bir zamalamada kanama görülmüştür.

Diğer neden ise koledokta kateterin efektif ilerletilememesi olduğu görülmüştür. Bu vakalarda koledok selektif olarak kanülide edilebilmiş olmasına rağmen kateter ilerletilememiş. Bunlardan birinde koledok mukozası akordiyon şeklinde olduğu belirtilmiş olup diğeri için herhangi bir sebep belirtilmemiştir.

6. SONUÇLAR

Koledok taşlarının tedavisinde ön planda biliyer drenajın sağlanması önemli olmakla beraber mümkün olan en kısa sürede taşların çıkarılması önerilmektedir. Uzun süreli biliyer stentlemenin komplikasyon riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, yapılan ERCP uygulamalarının taş çıkarılmasına engel olan durumların anlaşılması önemlidir. Çalışmamızda kliniğimizde yapılan ERCP'lerde ilk uygulamalarda taşların çıkarılamama nedenleri ortaya çıkarılmış ve görülme sıklıklarına göre sıralanmıştır. Aynı zamanda kliniğimizin başarı oranı bulunarak literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Koledok taşı nedeniyle ERCP yapılan hastalarda başarısızlık nedenleri bilinmekle birlikte bu nedenlerin sıklıklarını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda kliniğimizde ERCP tekrarına neden olan durumlarla birlikte bunların ne sıklıkta görüldükleri de incelenmiştir.

Çalışmamız retrospektif bir araştırma olup ERCP raporlarına bağımlı şekilde gerçekleşmiştir. Bu da raporda yazılmayan nedenlerin (taşın şekli, koledok açılanması vb.) atlanmasına neden olmuştur.

Yapılan ERCP raporlarında taş çıkarılması için yapılan işlemler (balon/basket kateter, litotripsi vb.) belirtilmiş olup çalışmamızın amacı başarı oranını belirleyip başarısızlık oranlarını ortaya koymak olduğundan bu işlemler amacımızın dışında kalmış ve çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda koledok taşlarının ERCP ile tedavisinin önemi vurgulanmıştır. Endoskopistler ERCP başarısızlık nedenlerini gözden geçirmelidir. Bu nedenlere yönelik alınacak önlemlerle ERCP tekrarlarının azalacağını öngörmektediriz.

7. KAYNAKÇA

1. Göral V, Safra Taşı Etyopatogenezi, LITH ve MUCIN Genleri ve Tedavi. Güncel Gastroenteroloji. Aralık 2015; 19(4):285-294
2. Martin H, Sturgess R, Mason N, Ceney A, Carter J, Barca L, et al. ERCP for bile duct stones across a national service, demonstrating a high requirement for repeat procedures. Endosc Int Open. 2023 Feb 2;11(2):E142-E148
3. Greenberger NJ, Paumgartner G(Çev. Paköz B). Safra Kesesi ve Safra Yollarının Hastalıkları, In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors(Çev. Editörü Biberöğlu K). Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014;1991-2001
4. Mutlu N, Bolat R, Yorulmaz F, Uysal S, Yüksel O, Oğuz D. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP). Güncel Gastroenteroloji. Mart 2006; 10(1):120-123
5. Özer Sarı S, Paköz ZB, Binici ÖB. Başarısız Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Nedenlerinin Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi. Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J 2020; 25(4):169-172
6. Tingali A, Loperfido S, Costomagna G. Overview of endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP) in adults. Uptodate. Jun 2023, Web.
7. Coté GA, Imler TD, Xu H, et al. Lower provider volume is associated with higher failure rates for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Med Care 2013; 51: 1040–1047
8. Han JY, Lee DH, Jeong S, Choi HJ, Moon JH, Hanll JH, et al. Clinical Features and Outcomes of Endoscopic Treatment for Stones in Stemware-Shaped Common Bile Ducts: A Multicenter Data Analysis. Gut and Liver. November 2015; 9(6):800-804
9. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA. Safra kesesi ve Safra Yolları Anatomisi. Cerrahi Sanatlar Dergisi. 2009; 2(2):12-19
10. Arıncı K, Elhan A, Anatomi (Cilt 1). Ankara:Güneş Kitabevi;1995
11. Putman CE. Textbook of Diagnostic Imaging. Philadelphia:W.B.Saunders, 1994; 908-959
12. Kozan BR. Biliyer Sistemin Anatomik Varyasyonlarında Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi Bulguları. Uzmanlık Tezi. İstanbul:Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006
13. Stringer MD. Gallbladder and biliary tree, In: Standring S. editor, Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41th ed., New York:Elsevier Health Books, 2016; 1173-1179
14. Jones MW, Small K, Kashyap S, Deppen JG. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.2023 May 1
15. Üçok K, Mollaoğlu H, Genç A, Akkaya M, Şener Ü. Safra Sistemi Fizyolojisi. Cerrahi Sanatlar Dergisi. 2010; 3(1):1-8

16. Almajid AD, Sugumar K. Physiology, Bile. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.2022 Sep 12.
17. Marschall H-U, Einarsson C. Gallstone disease. Journal of Internal Medicine. Jun 2007; 261(6):511-610. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01783.x
18. Öztürk H, Beyler AR. Safra kesesi taşlarında epidemiyoloji ve tedavi. Güncel Gastroenteroloji. Temmuz 1997; 1(2):254-262
19. Sanders G, Kingsnorth AN. Hallstone. BMJ. 2007;335:295-299. doi:10.1136/bmj.39267.452257.AD
20. Schoenfield LJ, Goldstein LI, Panish J, Shore JM. Gallstones. Western Journal of Medicine. 1976 Apr; 124(4): 299–315
21. Wang HH, Portincasa P, Afdal NH, Wang DQ. Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone formation. Gastroenterology Clin North Am 2010 Jun; 39(2):185-207
22. Efe E, Kütükçü D, Türkdogan MK. Safra Taşı Hastalığında Tıbbi Beslenme Tedavisi: Geleneksel Derleme. Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi. 2021; 6(3):124-127. doi: 10.5336/intermed.2021-83835
23. Egbert AM. Gallstone symptoms. Postgraduate Medicine. 1991; 90(5):119-126. doi: 10.1080/00325481.1991.11701076
24. Friedman LS(Çev. Kekilli M). Karaciğer, Safra Yolları ve Pankreas Hastalıkları, In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors(Çev. Editörleri Tanoğlu A, Demir ME, Bardak S, Çifci A). Lange Güncel Tanı ve Tedavi, 59. Baskı. Ankara:Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, 2021; 691-753
25. Williams RA, Wilson SE. Cholecystitis and Cholangitis. In Infectious Diseases. USA:W.B. Saunders Company, 1998; 884-890
26. Aydın Ç. Çocuklarda Safra Kesesi Taşı: Klinik ve Cerrahi Bulguların Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Bursa:Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 2016
27. Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. World Journal of Gastroenterology. 2021 July 28; 27(28): 4536-4554. doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4536
28. Lehmann BE, Adrales G, Schwartz RW. Choledocholithiasis-principles of diagnosis and management. Current Surgery. 2004 May-Jun;61(3):290-293. doi: 10.1016/j.cursur.2003.07.014
29. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, Lastours VD. Acute cholangitis: Diagnosis and management. Journal of Visceral Surgery. 2019 Dec;156(6):515-525, doi: 10.1016/j.jvisurg.2019.05.007. Epub 2019 Jun 24.
30. Küçük A. Laparoskopik Kolesistektomide Açığa Dönülen Olgularda Hastaya Ait Faktörlerin Belirlenmesi ve Tokyo Kılavuzu İle Beraber Bu Faktörlerin Preoperatif Belirteç Olabilme Özelliklerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2017

31. Chen H, Siwo EA, Khu M, Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi Syndrome: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(4):e9691, doi: 10.1097/MD.0000000000000961
32. Erpecum KJV. Complications of bile-duct stones: acute cholangitis and pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006; 20(6):1139e1152. doi:10.1016/j.bpg.2006.03.0120
33. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary Pancreatic Science*. 2018 Jan;25(1):31-40
34. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science*. 2018 Jan;25(1):17-30
35. Uyanıkoğlu A. Akut pankreatit. *Güncel gastroenteroloji*. Eylül 2019; 23(3):118-125
36. DiMarino AJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Review and Assessment. 9th ed. Philadelphia:Elsevier Health Sciences, 2010
37. Üstündağ G, Girgin N. Çocukluk çağı safra kesesi hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji*. 2007;11(4):235-239
38. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel J-F, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016 Apr; 28(2):16024 doi: 10.1038/nrdp.2016.24.
39. Fidler J, Paulson EK, Layfield L. CT evaluation of acute cholecystitis: findings and usefulness in diagnosis. *American journal of roentgenology*. 1996; 166(5):1085-1088
40. Chen W, Mo J-J, Lin L, Li C-Q, Zhang J-F. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography in choledocholithiasis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 Mar 21; 21(11): 3351–3360. doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3351
41. Attasaranya S, Fogel EL, Lehman GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. *Medical Clinics of North America*. 2008 Jul;92(4):925-60
42. Gyawali CP, Patel A(Çev. Cengiz M). Gastroenteral hastalıklar, In: Bhat P, Dretler A, Gdowski M, Ragopal R, illiams D, editors(Çev. Editörü Tunçkale A). *Washington Manual Tıbbi Tedavi El Kitabı*, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri, Mart 2018;538-575
43. Wu Y, Xu CJ, Xu SF. Advances in Risk Factors for Recurrence of Common Bile Duct Stones. *International Journal of Medical Sciences*. 2021; 18(4):1067–1074. doi: 10.7150/ijms.52974
44. Baiu I, Visser B. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *JAMA*. 2018;320(19):2050. doi:10.1001/jama.2018.14481
45. Tokmak S, Torun S. ERCP'nin tarihçesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2021;20:1-2, doi: 10.17941/agd.936799
46. Kılınç OC, Okçu N, Evaluation Of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Procedures: A Retrospective Study. *Acta Oncologica Turcica*. 202; 53(3):415-421

47. Ryozaawa S, Itoi T, Katanuma A, Okabe Y, Kato H, Horaguchi J, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for endoscopic sphincterotomy. *Digestive Endoscopy*. 2018 Mar;30(2):149-173. doi: 10.1111/den.13001. Epub 2018 Jan 18
48. Chen Q, Jin P, Ji X, Du H, Lu J. Management of difficult or failed biliary access in initial ERCP: A review of current literature. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019 Aug;43(4):365-372. doi: 10.1016/j.clinre.2018.09.004. Epub 2018 Oct 9.
49. Mukai S, Itoi T. Selective biliary cannulation techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures and prevention of post- endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 10(6):709-722. doi:10.1586/17474124.2016.1143774
50. Jeong SU, Moon S-H, Kim M-H. Endoscopic papillary balloon dilation: Revival of the old technique. *World Journal of Gastroenterology*. 2013 Dec 7; 19(45): 8258–8268
51. Sharma R, Sharma V, Singhal U, Sanaka M. Outcomes of balloon vs basket catheter for clearance of choledocholithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open*. 2022 Nov 15;10(11):E1447-E1453. doi: 10.1055/a-1905-0251
52. Binmoeller KF, Schafer TW. Endoscopic Management of Bile Duct Stones. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001; 32(2):106-118. doi:10.1097/00004836-200102000-00004
53. Leung JW, Tu R. Mechanical lithotripsy for large bile duct Stones. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004; 59(6):688-690
54. Troncone E, Mossa M, Vico PD, Monteleone G, Blanco GDV. Difficult Biliary Stones: A Comprehensive Review of New and Old Lithotripsy Techniques. *Medicina(Kaunas)*. 2022 Jan; 58(1): 120. doi: 10.3390/medicina58010120
55. McHenry L, Lehman G. Difficult Bile Duct Stones. *Curr Treat Options Gastroentero*. 2006 Apr;9(2):123-32. doi: 10.1007/s11938-006-0031-6
56. Parlak E. Biliyer Darlıklarda ERCP. *Güncel Gastroenteroloji*. Haziran 2018; 22(2):87-94
57. Schepis T, Boskoski I, Tringali A, Costomagna G. Role of ERCP in Benign Biliary Strictures. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2022 Jul; 32(3):455-475
58. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic Management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy(ESGE) guideline *Endoscopy*. 2020; 52(02):127-149
59. Podboy A, Gaddam S, Park K, Gupta K, Liu Q, Lo SK. Management of Difficult Choledocholithiasis, *Digestive Diseases and Sciences*. 2022 May;67(5):1613-1623. doi: 10.1007/s10620-022-07424
60. Yasuda I, Itoi T. Recent advances in endoscopic management of difficult bile duct stones. *Dig Endosc*. 2013 Jul;25(4):376-85. doi:10.1111/den.12118. Epub 2013 May 8
61. Rác I, Rejchrt S, Hassan M. Complications of ERCP: Ethical Obligations and Legal Consequences, *Digestive Diseases*. 2008; 26(1):49–55. doi:10.1159/000109387
62. Guda NM, Reddy DN, Kumar A. Complications of ERCP. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2013; 33(1):1–9. doi:10.1007/s12664-013-0383-5

63. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Complications of ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003; 57(6):633-638. doi:10.1053/ge.2003.v57.amge03057
64. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017; 85:32–47. doi: 10.1016/j.gie.2016.06.051
65. Cohen SA, Siegel JH, Kasmin FE. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP. *Abdominal Imaging*. 1996; 21(5):385–394. doi:10.1007/s002619900089
66. Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, Thandassery R, Jamidar P, Goyal H, et al. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A “Scoping” Literature Review. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020 Feb;65(2):361-375. doi:10.1007/s10620-019-05970-3
67. Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography–Related Adverse Events. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2015; 25(1):97–106. doi:10.1016/j.giec.2014.09.005
68. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2016; 30(5):793–805. doi:10.1016/j.bpg.2016.10.007
69. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Are we meeting the standards set for endoscopy? Results of a large-scale prospective survey of endoscopic retrograde cholangio-pancreatograph practice. *Gut*. 2007; 56:821–829
70. Bodger K, Bowering K, Sarkar S, Thompson E, Pearson MG. All-cause mortality after first ERCP in England: clinically guided analysis of hospital episode statistics with linkage to registry of death. *Gastrointest Endoscopy*. 2011; 74:825–833
71. Aburajab M, Dua K. Endoscopic Management of Difficult Bile Duct Stones. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Mar 23;20(2):8. doi: 10.1007/s11894-018-, 0613-1
72. Koç EM, Safra Kesesi ve Safra Yolu Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri*. 2015;6(4):69-77
73. Almadi MA, Eltayeb M, Thaniah S, Alrashed F, Aljebreen MA, Alharbi OR, et al. Predictors of failure of endoscopic retrograde cholangiography in clearing bile duct stone on the initial procedure. *Saudi Journal of Gastroenterologys*. 2019 Mar-Apr;25(2):132-138
74. Brown NG, Camilo J, Nordstrom E, Yen RD, Fukami N, Brauer BC, et al. Advanced ERCP techniques for the extraction of complex biliary stones: A single referral center’s 12-year experience. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53:626-631
75. Üsküdar O, Parlak E, Dişibeyaz S, Köksal AŞ, Çiçek B, Kılıç ZMY, et al. Major predictors for difficult common bile duct stone. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2013; 24(3):260-265
76. Swan MP, Bourke MJ, Williams SJ, Alexander S, Moss A, Hope R, et al. Failed biliary cannulation: Clinical and technical outcomes after tertiary referral endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol*. 2011 December 7; 17(45):4993-4998
77. Kapoor BS, Mauri G, Lorenz JM. Management of Biliary Strictures: State-of-the-Art Review. *Radiology*. 2018 Dec; 289(3):590-603

78. Parras FA, Valenzuela JE, Álvarez FC. Bleeding risk in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Impact of the use of antithrombotic drugs. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2017 Mar; 109(3):202-210
79. Park DH, Kim M-H, Lee SK, Lee SS, Choi JS, Song MH, et al. Endoscopic sphincterotomy vs. endoscopic papillary balloon dilation for choledocholithiasis in patients with liver cirrhosis and coagulopathy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004; 60(2):180–185. doi:10.1016/s0016-5107(04)01554-8
80. Takahara N, Isayama H, Sasaki T, Tsujino T, Toda N, Sasahira N, et al. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones in patients on hemodialysis. *Journal of Gastroenterology*. 2012; 47(8):918–923. doi:10.1007/s00535-012-0551-x
81. Chawla S, Katz A, Attar BM, Go B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography under moderate sedation and factors predicting need for anesthesiologist directed sedation: A county hospital experience. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2013 Apr, 16;5(4):160-164.