

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MALİGN SEBEPLERE BAĞLI OLUŞAN OPERE
EDİLEMEYEN BİLİYER TIKANIKLIKLARIN
SEMPTOMATİK TEDAVİSİNDE METALİK STENTLEME
ÖNCESİ PERKÜTAN TRANSHEPATİK ENDOBİLİYER
MİKRODALGA VE RADYOFREKANS ABLASYON
UYGULAMASININ STENT AÇIKLIĞINA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MAHMUT DEMİRCİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. MUHAMMET ARSLAN

DENİZLİ-2021

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MALİGN SEBEPLERE BAĞLI OLUŞAN OPERE
EDİLEMEYEN BİLİYER TIKANIKLIKLARIN
SEMPTOMATİK TEDAVİSİNDE METALİK STENTLEME
ÖNCESİ PERKÜTAN TRANSHEPATİK ENDOBİLİYER
MİKRODALGA VE RADYOFREKANS ABLASYON
UYGULAMASININ STENT AÇIKLIĞINA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MAHMUT DEMİRCİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. MUHAMMET ARSLAN

DENİZLİ-2021

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde her türlü maddi manevi desteğini esirgemeyen ve beni yönlendiren tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Muhammet Arslan'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Nuran A. Sabir AKKOYUNLU, Prof. Dr. Ahmet Baki YAĞCI, Doç. Dr. Ergin Sağtaş, Doç. Dr. Duygu HEREK, Doç. Dr. Furkan UFUK, Doç. Dr. Gülay GÜNGÖR, Dr. Öğr. Üyesi Halil Serdar ASLAN, Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÇAKMAK ve Dr. Öğr. Üyesi Vefa ÇAKMAK'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyenlerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Bugünlere gelmeme vesile olan canım anne ve babama, her zaman yanımda olan ve bu süreçte büyük fedakarlıklar gösteren sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Firdevs DEMİRCİ'ye ve canım kızıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Mahmut DEMİRCİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGE ve KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY	X
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1-BİLİYER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2-BİLİYER SİSTEM HİSTOLOJİSİ	3
2.3-SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI ANATOMİSİ	5
2.4-SAFRA FİZYOLOJİSİ	7
2.5-SARILIK PATOFİZYOLOJİSİ	7
2.5.1-Prehepatik Sarılık	9
2.5.2-İntrahepatik Sarılık	9
2.5.3-Ekstrahepatik Sarılık	11
2.6-SAFRA YOLLARI GÖRÜNTÜLEME VE TANI YÖNTEMLERİ	11
2.6.1-Ultrasonografi (USG).....	11
2.6.2-Bilgisayarlı Tomografi (BT)	12
2.6.3-Manyetik Rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP).....	12
2.6.4-Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERKP).....	13
2.6.5-Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi (PTK)	13
2.6.6-Endoskopik Ultrasonografi (EUS)	13
2.6.7-İntraoperatif Kolanjiyografi	14
2.6.8-T Tüp Kolanjiyografi	14
2.6.9-Hepatobiliyer Sintigrafi.....	14

2.7-SAFRA YOLU DARLIKLARI	14
2.7.1-Benign Nedenler.....	15
2.7.2-Malign Nedenler.....	15
2.8-MALİGN SEBEPLİ TIKANIKLIKLARDA PERKÜTAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ	22
2.8.1-Perkütan Biliyer Drenaj.....	22
2.8.2-Perkütan Endobiliyer Stent Uygulamaları.....	27
2.8.3-Ablasyon Uygulamaları.....	30
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
Terimlerin Tanımlanması ve Değerlendirme.....	42
İstatistiksel Analiz	43
4-BULGULAR.....	44
4.1-OLGU ÖRNEKLERİ.....	50
5-TARTIŞMA.....	58
6-SONUÇ	70
7-KAYNAKLAR.....	71

SİMGE ve KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ELRA: Endolüminal Radyofrekans Ablasyon

ERKP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

HIFU: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason

INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

MBO: Malign Biliyer Obstrüksiyonlar

MDA: Mikrodalga Ablasyon

MR: Manyetik Rezonans

MRKP: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

MSYT: Malign Safra Yolu Tıkanıklığı

PBD: Perkutan Biliyer Drenaj

PBS: Perkutan Biliyer Stentleme

PTK: Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi

RFA: Radyofrekans Ablasyon

SYT: Safra Yolu Tıkanıklığı

USG: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil-1: Karaciğer ve biliyer sistem histolojisi.....	4
Şekil-2: Safra kesesi ve safra yolları anatomisi	6
Şekil-3: Bismuth-Corlette sınıflaması	18
Şekil-4: Perkütan biliyer drenaj işlem basamakları şematizasyonu	26
Şekil-5: Radyofrekans ablasyon jenaratörü	37
Şekil-6: ELRA probu	37
Şekil-7: Farklı enerji sağlayan ELRA prob çeşitleri.....	38
Şekil-8: Mikrodalga ablasyon anteni ve jenaratörü	39
Şekil-9: Hastaların yaşa göre normal dağılım grafiği.....	45
Şekil-10: Hastalarda işlem sonrası direkt bilirubin değerlerinin zamanla değişimi ..	47
Şekil-11: Ablasyon tedavisinin stent açıklığına etkisi.....	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo-1: Hasta dahil etme ve dışlama kriterleri	34
Tablo-2: Mikrodalga ablasyon kullanım parametreleri.....	40
Tablo-3: Hastaların demografik özellikleri, patolojik tanıları ve darlık özellikleri ..	46
Tablo-4: Almadi ve arkadaşlarının meta analiz sonuçları.....	60



ÖZET

Malign Sebeplere Bağlı Oluşan Opere Edilemeyen Biliyer Tıkanıklıkların Semptomatik Tedavisinde Metalik Stentleme Öncesi Perkütan Transhepatik Endobiliyer Mikrodalga Ve Radyofrekans Ablasyon Uygulamasının Stent Açıklığına Etkisinin Araştırılması

Dr. Mahmut DEMİRCİ

Perkütan endobiliyer ablasyon (radyofrekans ve mikrodalga ablasyon) tedavileri genellikle malign biliyer darlıklarda metalik stentleme öncesi uygulanan ve stent açık kalma süresini arttırmayı amaçlayan işlemlerdir. Çalışmamızın amacı perkütan endobiliyer ablasyon tedavilerinin uygulanabilirliği ve güvenilirliği ile stent patensi ve hasta sağkalımı üzerine etkisini değerlendirmektir.

Çalışmamızda; Eylül 2014 ile Aralık 2020 tarihleri arasında rezeke edilemeyen tümörü olan, malign biliyer obstrüksiyon gelişen ve palyatif tedavi planlanan 122 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan 13'üne mikrodalga ablasyon sonrası, 8'ine radyofrekans ablasyon sonrası ve 101 hastaya ablasyon yapılmadan metalik stentleme yapıldığı tespit edildi. Stent tıkanıklığı gelişen 4 hastaya ise stent içi mikrodalga ablasyon uygulandığı bulundu. İşlem sonrası hastaların elektronik kayıtlarından klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirilerek bilirubin değerleri, stent açık kalma süreleri, hasta sağkalımı, skopi altındaki işlem süresi ve işleme bağlı komplikasyonlar gibi bulgular çalışma cetveline kaydedildi.

Ablasyon yapılan ve yapılmayan hasta gruplarını karşılaştırdığımızda her iki grup arasında stent açıklığı ya da hasta sağkalımı arasında anlamlı fark bulunamadı. Direkt bilirubin değerlerindeki düşme oranları da her iki grup arasında benzerdi. Komplikasyon oranlarını kıyasladığımızda ise ablasyon yapılan hasta grubunda komplikasyon oranı daha yüksekti.

Elde ettiğimiz bulgularla metalik stentleme öncesi perkütan endobiliyer ablasyon tedavilerini sadece seçilmiş vakalara öneriyoruz. Perkütan endobiliyer ablasyon

tedavi yöntemlerinin hasta genel sağkalımı ve stent açık kalma süresi üzerindeki etkilerini daha net anlayabilmek için homojen özelliklere sahip daha fazla sayıda hasta içeren randomize kontrollü prospektif klinik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: mikrodalga ablasyon, radyofrekans ablasyon, biliyer metalik stent, malign biliyer obstruksiyon, stent patensi



SUMMARY

Investigation of the effect of percutaneous transhepatic endobiliary microwave and radiofrequency ablation on the stent patency before metallic stenting in the symptomatic treatment of inoperable biliary obstructions due to malignant causes

Dr. Mahmut DEMİRCİ

Percutaneous endobiliary ablation (radiofrequency and microwave ablation) treatments are generally applied before metallic stenting in malignant biliary strictures and aim to increase the stent patency time. The aim of our study is to evaluate the feasibility and safety of percutaneous endobiliary ablation treatments, and their effect on stent patency time and patient survival.

In our study; between September 2014 and December 2020, 122 patients who developed malignant biliary obstruction due to an unresectable tumor and were scheduled for palliative treatment were retrospectively evaluated. Metallic stenting was performed in 13 of these patients after microwave ablation, 8 after radiofrequency ablation, and in 101 patients without ablation. In 4 patients who developed stent occlusion, it was found that in-stent microwave ablation was applied. After the procedure, from the electronic records of the patients; clinical, laboratory and radiological findings, bilirubin values, stent open times, patient survival, duration of the procedure under fluoroscopy and procedure-related complications were recorded in the study chart.

When we compared the patient groups with and without ablation, no significant difference was found between the two groups in terms of stent patency or patient survival. The reduction rates in direct bilirubin values were also similar between the two groups. When we compared the complication rates, the complication rate was higher in the patient group who underwent ablation.

With our findings, we recommend percutaneous endobiliary ablation treatments before metallic stenting only for selected cases. In order to better understand the

effects of percutaneous endobiliary ablation treatment methods on patient overall survival and stent patency, randomized controlled prospective clinical studies with larger numbers of patients with homogeneous characteristics are required.

Keywords: microwave ablation, radiofrequency ablation, biliary metallic stent, malignant biliary obstruction, stent patency



1-GİRİŞ

Malign safra yolu tıkanıklıkları (MSYT); pankreatikobiliyer sistem malignitelerinin yaygın bir komplikasyonudur. MSYT'nin çoğu pankreatik duktal adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom ile ilişkilidir, ancak ampuller karsinom, safra kesesi karsinomu, duodenal adenokarsinom, lenfoma ve metastatik lenfadenopatiden de kaynaklanabilir (1). Doğrudan tümör infiltrasyonu, dıştan bası ve tümörlere bağlı gelişen desmoplastik-inflamatuar reaksiyonlar MSYT etiyojisinde yer almaktadır (2). Pankreas adenokarsinomlu hastaların yaklaşık % 80'inin, küratif rezeksiyonunu engelleyen tanı anında metastatik veya lokal olarak ilerlemiş hastalığa sahip olduğu bulunmuştur (3). Bunun nedeni ise pankreatikobiliyer sistem malignitelerinin genel olarak sublinik seyirli olması ve MSYT'ye neden olduğunda hastalığın ilerlemiş olmasıdır (3). Cerrahi tedavi yapılamayan bu hastalarda palyatif tedaviler önemli hale gelmektedir. Palyatif tedavi tipik olarak safra yolu tıkanıklığıyla (SYT) ilgili semptomları hafifletmeyi ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. SYT; kaşıntı, karın ağrısı, iştahsızlık ve genel halsizlik gibi zayıflatıcı semptomlara neden olarak hastalarda önemli morbiditeye neden olabilir. Aynı zamanda, hücrel bağışıklığın bozulması, karaciğer yetmezliği ve artmış kolanjit ve sepsis riski dahil olmak üzere çok sayıda sonuca yol açabilir. Rezeke edilemeyen MSYT olan hastalar, başvuru anında komplike hastalıkla birlikte cerrahi tedavi açısından yüksek riske sahip olduklarından, bu hastalarda safra drenajını sağlamak ve obstrüksiyona bağlı semptomları hafifletmek amacıyla; minimal invaziv, uygun maliyetli ve kalıcı tedavi yaklaşımları aranır (4-5).

Perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) yoluyla perkutan biliyer drenaj (PBD) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankretografi (ERKP) yoluyla endoskopik biliyer drenaj dahil olmak üzere minimal invaziv tekniklerin ortaya çıkmasından önce; cerrahi palyasyon, MSYT palyasyonu için birincil tedavi yöntemi idi. Cerrahi palyasyonun da nüks oranlarını azalttığı (<%15), ancak yüksek morbidite (% 20-% 60) ve mortalite (% 15-% 30) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (3). Endoskopik müdahalelerin ve girişimsel radyolojik işlemlerin geliştirilmesiyle, MSYT'nin tedavisi için yönelim; morbidite, mortaliteyi azaltmak ve MSYT'nin palyasyonunda maliyet etkinliğini artırmak amacıyla minimal invaziv biliyer drenaj yaklaşımlarına doğru kaymıştır (3,6).

Perkütan veya endoskopik yolla darlık bölgesine plastik ya da metalik stent yerleştirilmesi günümüzde MSYT hastalarında sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Metalik stentler (8-10 mm), plastik stentlerden (2-4 mm) daha büyük iç lümeneye sahiptir ve daha az sıklıkta tıkanma gösterir (7). MSYT’de kullanılan plastik ve metalik stentleri karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar; metalik stentlerin plastik stentlere kıyasla 4 ila 6 ay daha uzun süreli açıklığa sahip olduğunu, metalik stent kullanılan hastalarda hastaneye yeniden yatış oranlarının azaldığı ve tekrarlayan tıkanıklık için tekrarlanan endoskopik girişimlerin azaldığını göstermiştir (8-9). Metalik stentlerin tıkanması çamur birikmesinden ziyade tümörün stent içerisine büyümesinden (*ingrowth*), stentin proksimal ya da distal uçlarında aşırı tümör büyümesinden (*overgrowth*) veya inflamatuvar reaksiyona ikincil mukozal hiperplaziden kaynaklanır (10).

Radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi dokularda ısı artışı yoluyla koagülasyon nekrozu oluşturulması esasına dayanır (11). Mikrodalga ablasyon (MDA), mikrodalga enerji spektrumunda elektromanyetik mikrodalgalar üreterek çalışır. Bu mikrodalgalar, iğnenin etrafında ısı oluşturarak kanser hücrelerini yok eder (12). Son yıllarda bu ablasyon yöntemleri endobiliyer olarak da kullanılmaktadır (13).

Biz; bu çalışmamızda, malign biliyer darlıklarda metalik stentleme öncesi ablasyon tedavilerinin endobiliyer olarak uygulanabilirliğini göstermek istiyoruz. Böylelikle perkütan endobiliyer RFA ve MDA tedavilerinin teknik başarısı, major ve minör komplikasyonları, stent açık kalım sürelerine ve sağkalıma katkısını belirlemeyi amaçlıyoruz.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-BİLİYER SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

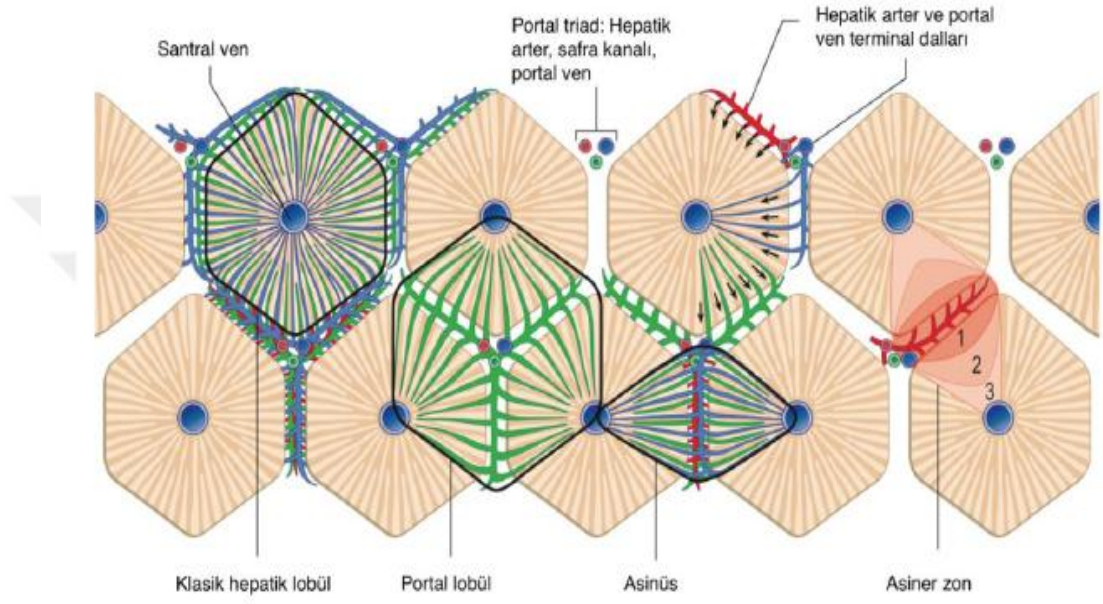
Safra yolunun anlaşılması, embriyolojik gelişiminin anlaşılmasıyla başlar. Gestasyonun dördüncü haftasından itibaren ön bağırsağın distal ucundan karaciğer tomurcuğu belirir. Bu tomurcuk septum transversuma doğru büyür ve sefalik ile kaudal kısımlara ayrılır. Sefalik kısımdan karaciğer parankimi, karaciğer vasküler yapıları ve intrahepatik safra yollarının öncü hücreleri oluşurken; kaudal kısımdan safra kesesi, sistik kanal ve diğer ekstrahepatik safra yollarının öncü hücreleri oluşur (14). Ön ve arka pankreatik tomurcuklar pankreatik yapılar ve wirsung kanalını oluştururlar. Daha sonra koledok, wirsung ile birleşerek duodenuma açılır. Böylelikle safra kesesi ve safra yolları gestasyonel hayatın yedinci haftasında duodenuma açılırlar. Koledok ilk haliyle duodenum ön duvarına açılmışken, duodenumun rotasyon hareketiyle arka duvara açılmış olur. Safra 12. gestasyon haftasında duodenuma salgılanmaya başlar (15-16).

2.2-BİLİYER SİSTEM HİSTOLOJİSİ

Karaciğerde klasik hepatik lobül, portal lobül ve hepatik asinüs olmak üzere üç farklı lobül bulunmaktadır (Şekil-1). Klasik hepatik lobül karaciğerin yapısal ve fonksiyonel ünitesidir. Her bir lobül altıgen şekilli olup lobül köşelerinde portal triad olarak adlandırılan; hepatik arterin dalı olan bir arteriol, portal venin dalı olan bir venül ve safra kanalikülü bulunur. Lobül merkezinde ise hepatik venin uzantısı olan sentrilobüler ven bulunur. Merkezden periferine doğru dizilen hepatositler Remark kordonlarını oluşturmaktadır. Bu kordonlar arasında karaciğer sinüzoidleri bulunur. Lobül içerisinde kan akımı periferden merkeze doğru olup safra akışı ise merkezden periferine doğrudur.

Portal lobül; merkezinde portal triad ve köşelerinde sentrilobüler ven bulunan fonksiyonel lobüllerdir. Hepatik asinus tanımı ise; komşu iki klasik hepatik lobülü içinde aynı hepatik arter ve portal ven dalından kanlanan hücre gruplarını ifade eder. Hepatik asinüs kanın periferden merkeze akımına göre üç bölgeye ayrılır. Periferden merkeze doğru; periportal zon arteryel kanı ilk alan bölge olup toksik durumlardan

ve biliyer darlıklardan ilk etkilenen bölgedir. Sentrilobüler zon ise iskemik nekroz ve hücre yağlanması başladığı yerdir (17-18).

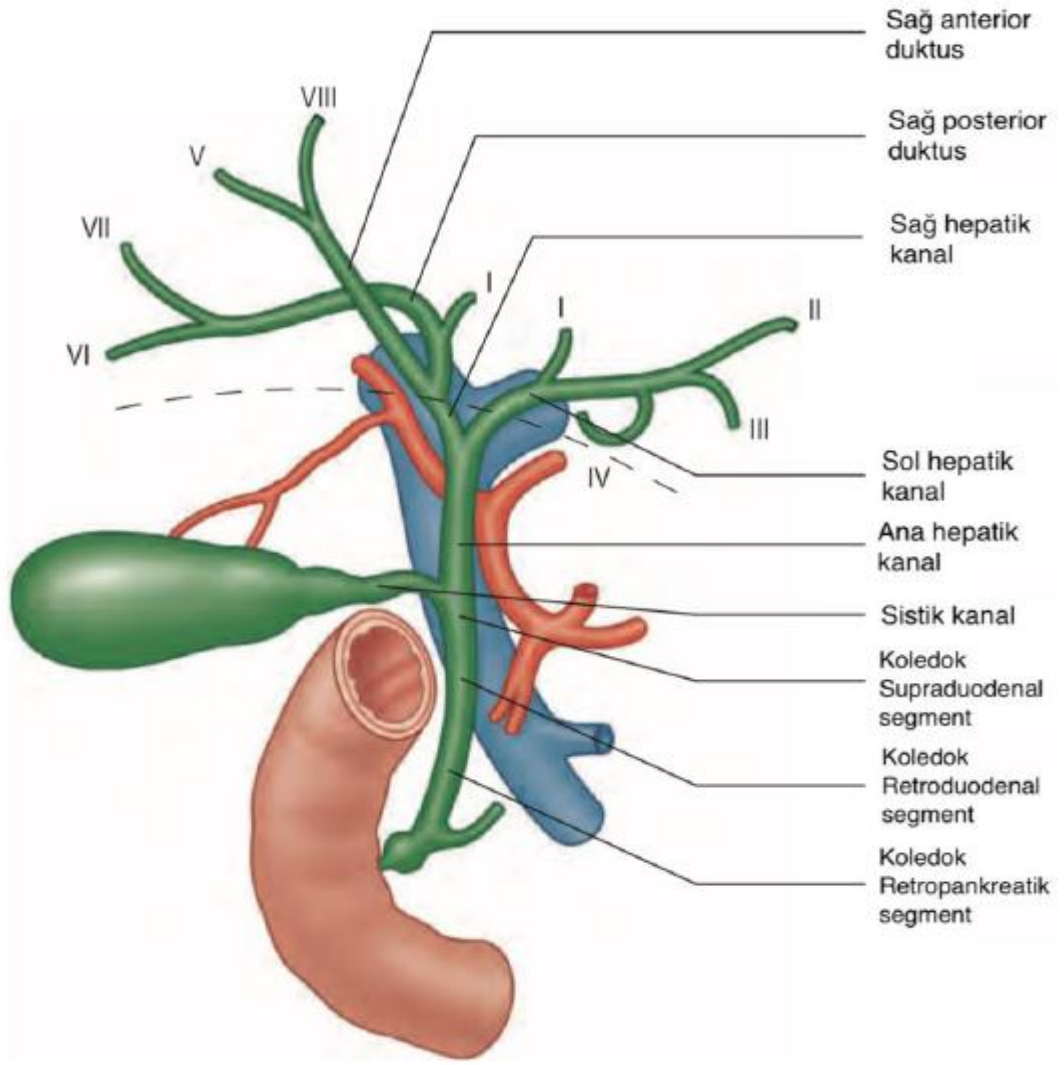


Şekil-1: Karaciğer klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asinüsü

2.3-SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI ANATOMİSİ

Safra kesesi, safranin depolandığı ve yoğunlaştırıldığı, ortalama 7-10 cm uzunluğunda ve 3 cm çapında, hacmi 30-60 ml arasında olan armut biçiminde bir organdır. Safra kesesi anatomik olarak fundus, korpus, infundibulum ve kollum olmak üzere dört kısma ayrılmaktadır. Safra kesesinin kanalı sistik kanal olarak adlandırılır ve yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda olup ana hepatik kanal ile birleşerek koledoku oluşturur.

Safra yolları intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Karaciğerin içinde olan ve porta hepatis'e uzanan kısım intrahepatik, porta hepatis sonrası ise ekstrahepatik safra yolları olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerde üretilen safra, hücreler arasındaki boşlukta bulunan Hering kanalı olarak da bilinen safra kapillerlerinde toplanmaktadır. Bu kapillerler birleşip intralobuler kanalcıkları meydana getirirler. İntralobuler kanalcıklar da birleşip periportal kanalcıkları oluşturmakta ve bunlar da Kiernan aralığında bulunan interlobuler kanallarla birleşmektedirler. İnterlobuler kanallar birleşip segmenter safra kanallarını oluşturmaktadırlar. Bir segmentten bir adet segmenter kanal çıkmaktadır. Segmenter kanallar, porta hepatis bölgesine doğru birleşirler ve sayıları azalır. Bu bölgede kanalların duvar kalınlıkları ve genişlikleri artmaktadır. Segmenter kanalların birleşmesiyle porta hepatis'te, sağ ve sol hepatik kanallar oluşmaktadır. Sağ hepatik kanal, sağ lob ve kaudat lobun sağ yarısının, sol hepatik kanal ise sol lob ve kaudat lobun sol yarısının safra drenajını sağlamaktadır. Safra kesesi ve safra yollarının anatomisi şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil-2: Safra kesesi ve safra yolları anatomisi

Karaciğer dışı safra yolları, sağ ve sol hepatik kanalın distal 0,5-1,5 cm'lik kısımları, bunların birleşmesiyle oluşan ana hepatik kanal ve koledok kanalıdır. Koledok ana hepatik kanal ve sistik kanalın birleşmesiyle oluşur. Anatomik olarak supraduodenal, retroduodenal, pankreatik ve intraduodenal kısımlara ayrılır. Koledok hepatoduodenal ligament içinde duodenuma doğru seyretmektedir. Ortalama 7,5-10 cm uzunlukta olup çapı ortalama 7 mm'dir. Kolesistektomi öyküsü var ise çap 10 mm'ye kadar genişleyebilir. İntraduodenal düzeyde koledok pankreatik kanal ile birleşerek duodenuma açılmaktadır (19-20).

2.4-SAFRA FİZYOLOJİSİ

Safra; kolesterol, yağ asitleri, safra tuzları, safra pigmentleri, inorganik tuzlar, fosfatidilkolin ve elektrolitlerden oluşan alkali bir solüsyondur. Safraya rengini veren bilirubin ve biliverdindir. Safra, hepatositler tarafından devamlı üretilir ve salgılanır. Günde ortalama 500-1500 ml civarı safra salgılanır. Salgılanan safra sistik kanal yoluyla safra kesesine geçer. Safra kesesi açlık sırasında safrayı depolar ve içeriğindeki su ve elektrolitleri emerek safrayı yoğunlaştırır. Kesede depolanan safra ilk üretildiği haline göre asidik özelliktedir. Safra, içeriğindeki safra tuzları yoluyla yağların sindirim ve emiliminde önemli rol oynar. Bu fonksiyonu dışında aynı zamanda karaciğerde oluşan metabolik son ürünler de safra aracılığıyla itrah edilmektedir.

Safra kanallarındaki epitel hücreler; safraya, mideden gelen asidik sıvıyı nötralize etmeye yarayan sodyum bikarbonat salgılarlar. Mideye asidik sıvı geldiğinde duodenum ve jejunum mukozasından sekretin hormonu salgılanır ve böylece epitel hücrelerinden sodyum bikarbonat salınımı artar. Daha az etkili olmakla birlikte glukagon, gastrin ve kolesistokinin de sodyum bikarbonat salınımını artırır.

Açlık sırasında, oddi sfinkteri kapalıdır. Yemeklerden sonra duodenuma geçen yağ partikülleri mukozadan kolesistokinin salgılatır. Kolesistokinin, safra kesesinde kontraksiyonu başlatan en güçlü uyaran olarak kabul edilmektedir. Bunun etkisiyle oddi sfinkteri gevşemekte ve safra duodenuma akmaktadır. Safra tuzları besinlerdeki yağların yüzey gerilimini azaltıp, küçük yağ damlacıklarına parçalanmalarını sağlarlar. Böylece yağları ince barsakta sindirim ve emilime hazırlamak için emülsiyon haline getirir (miçel oluşumu). Safra salgılanmazsa yağların sindirilmesi ve emilimi azalır; özellikle A, D, E, K vitaminlerin eksikliği görülür (21-22).

2.5-SARILIK PATOFİZYOLOJİSİ

Sarılığın klasik tanımı, sklera ve ciltte sararma klinik tablosu ile birlikte serum bilirubin düzeyinin 2,5-3 mg/dL 'den daha yüksek değere ulaşmasıdır (23). Bilirubin metabolizması prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olmak üzere üç aşamada gerçekleşir. Bu aşamaların herhangi birindeki işlev bozukluğu sarılığa neden olabilir.

İnsan vücudu, hem metabolizmasından günde kilogram başına yaklaşık 4 mg bilirubin üretir. Hem parçasının yaklaşık yüzde 80'i kırmızı kan hücrelerinin metabolizmasından gelirken, kalan yüzde 20'si etkisiz eritropoez ve kas miyoglobini ve sitokromlarının parçalanmasından kaynaklanır. Bilirubin, konjugasyon ve atılım için plazmadan karaciğere taşınır (24). Konjuge olmayan (indirekt) bilirubin suda çözünmez ancak yağlarda çözünür. Bu nedenle kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşabilir veya plasentaya girebilir. İndirekt bilirubin, hepatositlerin düz endoplazmik retikulumlarında mikrozomal bir enzim olan UDP-glukuronil transferaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla, glukozun glukuronik asit üzerinden yıkılımı yolunda oluşan UDP-glukuronik asitle tepkimeye girer ve glukuronik asitle konjuge olur, böylece sulu safrada çözünebilen direkt bilirubin (konjuge bilirubin) oluşur. Safrada çözüldükten sonra bilirubin, safra kesesine ve oradan da duodenuma geçer. Bağırsakların içinde, bir miktar bilirubin dışkı ile atılırken, geri kalanı bağırsak florası tarafından ürobilinojenlere metabolize edilir ve daha sonra yeniden emilir. Ürobilinojenlerin çoğu, böbrekler tarafından kandan süzülür ve idrarla atılır. Ürobilinojenlerin küçük bir yüzdesi bağırsaklarda yeniden emilir ve safra ile yeniden atılır.

Sarılıklı hastalar hiçbir semptom göstermeyebilir veya yaşamı tehdit eden bir durumla gelebilir. Geniş olasılıklar yelpazesi, altta yatan nedenlerin çeşitliliğine ve hastalığın başlangıcının hızlı mı yoksa yavaş mı olduğuna bağlıdır. Sıklıkla enfeksiyondan kaynaklanan akut hastalıkla başvuran hastalar ateş, titreme, karın ağrısı ve grip benzeri semptomlar nedeniyle başvurabilirler. Enfeksiyöz olmayan sarılık hastaları kilo kaybı veya kaşıntıdan şikayet edebilir. Karın ağrısı, pankreas veya safra yolu kanserli hastalarda en sık görülen semptomdur (25). Kronik enfeksiyöz hepatiti olan veya kronik alkol kullanan hastalar depresyon gibi spesifik olmayan bir şikayet ile gelebilir (26).

Sarılık, bilirubin üretiminin üç aşamasından herhangi birinde meydana gelen bir bozukluktan kaynaklanabilir. Yalancı sarılık; kabak, kavun veya havuç gibi beta karoten bakımından zengin gıdaların aşırı tüketilmesiyle ortaya çıkabilir. Gerçek sarılıktan farklı olarak, skleral sarılık veya bilirubin seviyesinde yükselme ile görülmez (27).

2.5.1-Prehepatik Sarılık

İndirekt hiperbilirubinemi, hepatositlerde yeterli bilirubin konjugasyonunun yapılamamasından kaynaklanır. Bu sorun, bilirubin hepatosite girmeden önce veya içinde ortaya çıkabilir. Aşırı hemolizden veya büyük bir hematoma'nın yeniden emilmesinden kaynaklanan aşırı hem metabolizması, bilirubinde önemli artışlara neden olur, bu da konjugasyon sürecini aşabilir ve indirekt hiperbilirubinemi durumuna yol açabilir (28). Hemolitik anemiler genellikle klinik sarılık olsun veya olmasın, hafif bilirubin yükselmesine neden olur. Hemolitik anemiler, anormal kırmızı kan hücresi hayatta kalma sürelerinden kaynaklanır. Bu anemiler, membran anormallikleri (örn. Kalıtsal sfersitoz) veya enzim anormallikleri (örn., Glukoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliği) nedeniyle meydana gelebilir. Diğer hemoliz nedenleri arasında otoimmün bozukluklar, ilaçlar ve hemoglobin yapısında bozukluklar ile karakterize orak hücre anemisi veya talasemiler bulunur (29).

2.5.2-İntrahepatik Sarılık

2.5.2.1-İndirekt Hiperbilirubinemi

Çeşitli enzim metabolizması bozuklukları, hepatosit içindeki konjugasyon sürecini etkiler ve böylece tam konjugasyonu engeller. Enzim inhibisyonunun ciddiyetine bağlı olarak, her hastalıkta değişen derecelerde indirekt hiperbilirubinemi vardır. Gilbert sendromu, toplumun yaklaşık %5'ini etkileyen yaygın, iyi huylu, kalıtsal bir hastalıktır. UDP-Glukuronosiltransferaz enziminin aktivitesinde hafif bir düşüşe neden olur. Gilbert sendromu tipik olarak, bilirubin seviyesi hafifçe arttığında ve diğer tüm karaciğer fonksiyon değerleri normal sınırlar içinde olduğunda, rutin karaciğer fonksiyon testlerinde rastlantısal olarak bulunur. Sarılık ve bilirubin seviyesinin daha fazla yükselmesi stres, açlık veya hastalık dönemlerinde ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bu değişiklikler genellikle geçicidir ve tedaviye veya karaciğer biyopsisine gerek yoktur (24).

2.5.2.2-Direkt Bilirubinemi

İntrahepatik kolestaz ve safra yolunun ekstrahepatik alanda tıkanması direkt bilirubineminin başlıca nedenleridir. Virüsler, alkol ve otoimmün bozukluklar, hepatitin en yaygın nedenleridir. İntrahepatik inflamasyon, konjuge bilirubin

taşınmasını bozar ve sarılığa neden olur. Hepatit A, genellikle akut başlangıçlı sarılık ile ortaya çıkan kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hepatit B ve C enfeksiyonları genellikle ilk aşamalarda sarılığa neden olmaz, ancak kronik enfeksiyon karaciğer sirozuna neden olduğunda ilerleyen sarılığa yol açabilir. Epstein-Barr virüs enfeksiyonu (enfeksiyöz mononükleoz) bazen hastalık geçtikçe düzelen geçici hepatite ve sarılığa neden olur (30).

Alkolün safra asidi alımını ve sekresyonunu etkilediği ve kolestaza neden olduğu gösterilmiştir. Kronik alkol kullanımı, çeşitli sarılık seviyelerinde yağlı karaciğer, hepatit ve siroz ile sonuçlanabilir. En yaygın patolojik karaciğer bulgusu olan yağlı karaciğer, genellikle sarılık olmaksızın hafif semptomlarla sonuçlanır, ancak bazen siroza ilerler. Alkole bağlı hepatit tipik olarak akut başlangıçlı sarılık ve daha şiddetli semptomlarla kendini gösterir. Karaciğer hücre nekrozu, oldukça yüksek serum karaciğer transaminaz seviyeleri ile gösterilir (31).

Otoimmün hepatit, genellikle gençleri, özellikle kadınları etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, akut ikterik hepatit ile başvuran yaşlı hastalarda da bu tanının dikkate alınmasını önermektedir (32). Çok fazla hepatite neden olmadan safra sistemini doğrudan etkileyen iki ciddi otoimmün hastalık, primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjittir. Primer biliyer siroz, tipik olarak orta yaşlı kadınlarda görülen, nadir, ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Yorgunluk ve kaşıntı sık görülen ilk şikayetler olup sarılık daha sonra ortaya çıkan bir bulgudur. Primer sklerozan kolanjit ise erkeklerde daha yaygındır ve hastaların yaklaşık yüzde 70'i ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığına sahiptir. Primer sklerozan kolanjit, kolanjiyokarsinoma yol açabilir (27). Dubin-Johnson sendromu ve Rotor sendromu, konjuge bilirubinin hepatositte taşınmasını bozan nadir kalıtsal metabolik bozukluklardır (27).

Pek çok ilacın kolestatik sarılığın gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. İlaça bağlı karaciğer hastalığı ile klasik olarak tanımlanan ajanlar, asetaminofen, penisilinler, oral kontraseptifler, klorpromazin (thorazine) ve östrojenik veya anabolik steroidlerdir. Kolestaz, oral kontraseptif kullanımının ilk birkaç ayında gelişebilir ve sarılığa neden olabilir (33).

2.5.3-Ekstrahepatik Sarılık

Direkt hiperbilirubinemi, bilirubin karaciğerde konjuge olduktan sonra ortaya çıkan sorunlardan da kaynaklanabilir. Bu karaciğer sonrası nedenler, drenajı sağlayan yolakta meydana gelen tıkanmalardır (27). Safra kesesi taşları, obstrüksiyon semptomları olan veya olmayan yetişkin hastalarda nispeten yaygın bir bulgudur (34). Safra kanalı sistemindeki tıkanma, kolesistit veya safra kesesinin iltihaplanmasının yanı sıra kolanjit veya enfeksiyona yol açabilir. Kolanjit, klinik olarak Charcot triadı olarak bilinen ateş, ağrı ve sarılık gibi semptomlarla teşhis edilir. Kolanjit en sık impakte bir safra taşı nedeniyle oluşur (35).

Safra yolu tümörleri nadirdir ancak posthepatik sarılığın ciddi nedenleridir. Safra kesesi kanseri klasik olarak sarılık, hepatomegali ve sağ üst kadranda bir kitle (Courvoisier'in işareti) ile kendini gösterir. Tümör evresine göre hayatta kalma oranları yüzde 2 ila 85 arasında değişmektedir. Başka bir safra sistemi kanseri olan kolanjiyokarsinom tipik olarak sarılık, kaşıntı, kilo kaybı ve karın ağrısı şeklinde kendini gösterir (36-37).

Sarılık, pankreatite ikincil olarak da ortaya çıkabilir. Pankreatitin en yaygın nedenleri safra kesesi taşları ve alkol kullanımıdır. Safra taşları, safra ve pankreas sistemlerini drene eden ortak kanalın tıkanmasından kaynaklanan akut pankreatit vakalarının yarısından fazlasından sorumludur (34).

2.6-SAFRA YOLLARI GÖRÜNTÜLEME VE TANI YÖNTEMLERİ

Safra hastalığı şüphesi olan hastalarda, birkaç görüntüleme tekniği en iyi tedavi stratejisinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

2.6.1-Ultrasonografi (USG)

Transabdominal ultrason, akut biliyer hastalık teşhisi için sıklıkla kullanılan ilk görüntüleme tekniğidir. Görüntüleme genellikle; safra kesesinin dolmasını sağlamak ve üst abdominal gazı azaltmak amacıyla 4-8 saatlik bir açlıktan sonra yapılır. Normal, kontrakte olmayan bir safra kesesinin duvar kalınlığı 3 mm'nin altındadır ve pürüzsüzdür. Ultrason dinamik bir değerlendirmeye izin verir ve hastayı hareket ettirerek taşları, çamuru ve polipleri ayırt etmeye yardımcı olur. Doppler ultrason vasküleritenin değerlendirilmesine izin verirken fokal safra kesesi hassasiyeti prob

basıncı kullanılarak anlaşılabilir. Normal sistik kanal görünmeyebilir; bununla birlikte ekstrahepatik safra kanalı, portal venin önünde tübüler bir yapı olarak ve dopplerde kan akışının olmamasıyla ayırt edilebilir. İkinci nesil mikro kabarcık ajanları kullanan kontrastlı ultrason, transabdominal, endoskopik ve intraoperatif olarak yapılabilir. Kontrastlı ultrason; çamur-tümör ayırımında, kolesistite bağlı perforasyonun tanımlanmasında ve hiler kolanjiyokarsinomun daha iyi gösterilmesinde seçilmiş hastalarda yararlıdır (38-39).

2.6.2-Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Safra kesesi ve safra yollarının görüntülemesinde spesifik olmamakla birlikte çok kesitli BT; safra yollarını değerlendirmede, patolojilerini saptamada kullanılabilecek önemli bir görüntüleme yöntemidir. İntravenöz kontrast verilen hastalarda kese duvarını ayırt etmek mümkündür. İntra-ekstrahepatik kolestazi ve darlık seviyesini değerlendirmede yararlıdır. Safra kesesindeki ve safra yollarındaki taşlar görülebilir. Karaciğerin primer veya metastatik tümörlerinin tanı ve izleminde BT kullanılabilir.

Ayrıca intravenöz yol ile verilen biliyer kontrast ajanı infüzyonu sonrasında yaklaşık 30 dakika sonra elde edilen görüntüler ile BT kolanjiyografi yapılabilir. Bu kontrast ajanı safra yolu ile atıldığından safra yolları görüntülenerek darlık bölgesi ve nedeni tespit edilebilir. Biliyer kontrast madde büyük oranda hepatobiliyer sistemden ve daha az miktarda böbreklerden atılmaktadır. Bilirubin düzeyi 3mg/dl üzerinde ise tetkikin tanısız değeri düşeceğinden BT kolanjiyografi yapılmamalıdır. BT kolanjiyografinin distal safra yollarını, safra yollarındaki taşları ve safra sızıntısını göstermede MRKP'ye göre daha iyi olduğu bildirilmektedir (40-41).

2.6.3-Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRKP)

Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP), diyagnostik PTK ve ERKP'nin yerini büyük ölçüde almıştır. Radyasyon içermemesi, biliyer ağacı iyi göstermesi, anestezi ihtiyacının olmaması ve noninvaziv olması nedeniyle MRKP sıklıkla tercih edilmektedir. Safra gibi durağan suyu yüksek sinyal olarak gösteren ağır T2 ağırlıklı sekanslar kullanılır. Hızlı spin-eko teknikleri kullanılarak çok düzlemli ince ve kalın kesitler elde edilir. Konvansiyonel MRKP kontrast atılımına

bağlı olmadığından BT kolanjiografi ile karşılaştırıldığında sarılıklı hastalarda kullanılabilmesi açık bir avantajdır. MRKP sadece tanısal amaçla kullanılan tedavide yeri olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Uzun tetkik süresi nedeniyle solunum artefaktlarına neden olabilmesi, pahalı inceleme oluşu, açlık gerektirmesi, kloströfobili olgularda uygulanamaması MRKP'nin başlıca dezavantajlarıdır (42-43).

2.6.4-Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERKP)

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi rehberliğinde oddi sfinkterinden geçilip koledok ve pankreatik kanallara kontrast madde verilerek skopik inceleme yapılması esasına dayanır. Tanısal işlemlerin yanında; biyopsi almak, sfinkterotomi ve taş çıkarılması, biliyer stentleme ve safra darlığı dilatasyonu gibi tedavi edici prosedürlere de olanak sağlar. ERKP'ye bağlı komplikasyon oranları, işlemin endikasyonuna, bir arada bulunan hastalığın varlığına ve endoskopistin deneyimine bağlı olarak değişir. Ciddi komplikasyon oranları % 0,9 ila 2,3 ve toplam komplikasyon oranları % 8,4-11,1 olup, en sık görülen önemli komplikasyon akut pankreatittir (44(45)).

2.6.5-Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi (PTK)

Perkütan yolla ultrason veya floroskopi rehberliğinde 22G ince iğne kullanılarak intrahepatik safra yollarına girilip kontrast madde verilerek safra yollarının floroskopi eşliğinde görüntülenmesi işlemidir. Günümüzde tanısal amaçla kullanımı azalmış olup özellikle malign nedenlere bağlı safra yolu darlıklarında palyatif tedavi öncesinde her zaman yol göstericidir (46).

2.6.6-Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Endoskopik erişimle kullanılan ultrason; ekstrahepatik tıkanıklık sebeplerini saptamada oldukça başarılıdır. Özellikle periampuller bölge değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Pankreas kanserinde %100'e varan doğrulukta sonuçlar sağlayarak diğer tüm tanısal yöntemlerin önüne geçmiştir. Eş zamanlı biyopsi alma imkanı sunmasıyla tanıya hızlıca götürebilmektedir (38).

2.6.7-İntraoperatif Kolanjiyografi

Kolesistektomi sırasında koledok taşlarını saptamak ve safra kanalı hasarı riskini en aza indirmek amacıyla anatomiye tasvir etmek için intraoperatif kolanjiyografi rutin veya seçilen hastalarda yapılır (47).

2.6.8-T Tüp Kolanjiyografi

Kolesistektomi sırasında ana hepatik kanaldan koledoka uzanan T şeklinde tüp yerinde bırakılır ve çıkarılmadan önce yaklaşık 7 gün sonra bu tüp aracılığıyla kolanjiyografi yapılır. Kolanjiyografi, taş temizliğini ve kontrast maddenin duodenuma serbest geçişini doğrulamalıdır (48).

2.6.9-Hepatobiliyer Sintigrafi

Hepatobiliyer iminodiasetik asit (HIDA) sintigrafisi, ^{99m}Tc ile etiketlenmiş bir bilirubin analogu olan bir iminodiasetik asit türevini kullanılarak total biliyer obstrüksiyonu diğer kolestatik hastalıklardan ayırmak için yapılan nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Tıkanıklığın yeri hakkında bilgi vermemekle birlikte barsağa geçişin görülmesi obstrüksiyonu dışlamaktadır (49).

2.7-SAFRA YOLU DARLIKLARI

Safra yolunda darlık oluşturan sebepleri benign ve malign olarak ayırt etmek klinik olarak önemlidir ve bu genellikle önemli bir tanısal zorluk oluşturur. Bu ayrımı yapmak, iki durum arasında belirgin farklılık gösteren tedaviyi belirlemede oldukça önemlidir. Kolanjiyokarsinom ve pankreas adenokarsinomunu safra darlıklarının en yaygın genel sebebidir ve vakaların yaklaşık % 72'sini oluşturur (50). Safra tıkanıklığının benign nedenleri daha az yaygın olmakla birlikte, günümüzde çok sayıda farklı neden olduğu kabul edilmektedir. Kesitsel görüntüleme, benign ve malign nedenleri ayırt etmede, cerrahi öncesi planlama yapmada ve metastatik veya rezeke edilemeyen tümörlerin tanınmasında önemli bir rol oynar (51).

2.7.1-Benign Nedenler

Çok çeşitli enfeksiyöz, enflamatuvar, konjenital, otoimmün hastalıklar ve cerrahi sonrası komplikasyonlar benign darlıklara neden olur. En yaygın nedenler, karaciğer transplantasyonu veya kolesistektomi sonrası iyatrojenik safra kanalı yaralanmalarıdır ve batı dünyasındaki tüm benign darlıkların % 80'ini oluşturur (52). Safra darlığı ile ilişkili otoimmün ve inflamatuvar durumlar arasında primer sklerozan kolanjit, eozinofilik kolanjit ve IgG4 ile ilişkili sklerozan kolanjit bulunur (53). Mirizzi sendromu; kronik pankreatit (hastaların% 8.2-13.9'unda) veya ortak hepatik kanalın kronik basısına bağlı fibrozisi ile komplike olduğunda safra darlıklarına neden olur (54). Enfeksiyöz bakteriyel ve viral nedenler arasında tekrarlayan piyogenik kolanjit ve HIV kaynaklı kolanjiyopati bulunur. Eşzamanlı enfeksiyon veya otoimmün reaksiyon ile ilişkili enflamatuvar psödötümör vakaları da bildirilmiştir (55). Primer ve sekonder vasküler sebeplere bağlı oluşan biliyer tıkanıklıklar; genellikle karaciğer transplantı veya vaskülit ile ilişkili hepatik arter oklüzyonunun sebep olduğu iskemiye takiben gelişir (56).

2.7.2-Malign Nedenler

Safra yollarının malign darlıkları, safra ağacının herhangi bir yerinden kaynaklanan tümörlere ya da safra dışı kitlelerin obstrüktif etkisine ikincil gelişebilir. Kolanjiyokarsinomlar, safra yollarının epitelinden köken alır. Safra yolunun primer tümörlerinin yanı sıra ampuller ve periampuller bölgeye uzanan diğer maligniteler; duodenum karsinomu, pankreas başının adenokarsinomu ve bu bölgedeki lenfadenopatilerdir.

2.7.2.1-Kolanjiokarsinom(KK)

Hepatobiliyer sistemin ikinci en sık görülen malignitesidir. Genellikle 65 yaş civarında tanı alır ve erkeklerde hafifçe daha fazla görülür. Vakaların çoğunda etiyoloji bilinmemekle birlikte, primer ve sekonder sklerozan kolanjit ve hepatolitiazis (intrahepatik safra kanallarında, özellikle sağ ve sol hepatik kanalların birleşimine yakın olan safra kanalı, taşların varlığı) gibi safra yollarında kronik inflamasyona neden olan faktörler risk faktörleri olarak kabul edilir (57). Caroli hastalığı ve koledok kistleri gibi konjenital bozukluklar, KK gelişimi ile ilişkilidir.

Bu hastalarda yaşam boyunca KK olma riski yaklaşık %15'tir (58). Hepatit C enfeksiyonu, alkol alışkanlığı ve herhangi bir etiolojinin neden olduğu karaciğer sirozu KK riskini artırır (59).

➤ **Morfolojik Sınıflama**

Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu tarafından önerilen morfolojik sınıflandırmaya göre, KK; kitle benzeri form, periduktal infiltratif ve intraduktal polipoid olarak sınıflandırılır (60).

• **Kitle benzeri form:**

Periferik safra yollarından kaynaklanır. Karaciğer parankiminde düzensiz ancak iyi sınırlı, periferik ve geç fazda heterojen kontrastlanma gösteren kitleler şeklindedir. Eşlik eden satelit nodül bulunabilir. Sıklıkla kapsüler retraksiyon izlenir. Kitlenin çevresindeki safra yolları genişlemiştir (61).

• **Periduktal infiltratif form:**

Safra yolunun duvarları boyunca büyür. Kitle formasyonu olmaksızın stenoz veya obstrüksiyonlarla giden konsantrik duvar kalınlaşması oluşturur. BT ve US'de saptanması zor olabilir. Periduktal bağ dokusu yoluyla lenfatik ve perinöral yayılım diğer tiplere göre daha sık görülür (61).

• **İntraduktal polipoid form:**

Genişlemiş bir safra kanalının mukoza yüzeyi boyunca yayılır ve küçük polipoid lezyonlar oluşturarak parsiyel obstrüksiyon yapabilirler. Bazı durumlarda, bu intraduktal tümörler, tümörün distalinde belirgin safra yolları genişlemesi ile birlikte büyük miktarda müsin üretirler. US'de müsin ekojen izlenir (62).

KK'de safra yolları boyunca olan longitudinal büyüme morfolojik alt tiplere göre farklılık gösterir. Mukoza uzantısı şeklinde intraduktal büyüme kitle benzeri formda görülürken; submukozaya doğru büyüme periduktal infiltratif tipte görülür (62).

➤ Anatomik Sınıflama

KK ayrıca safra ağacındaki lokalizasyonuna göre intrahepatik, perihilar, ve distal olmak üzere üç grupta incelenebilir. İntrahepatik ile perihiler tipi ayırt etmek için referans noktası ikinci dereceden safra kanallarıdır. Sağ, sol veya ortak hepatik kanallardan kaynaklanan tümörler perihiler olarak kabul edilir. Sistik kanalın bitiminden itibaren ise distal tip olarak kabul edilir (63).

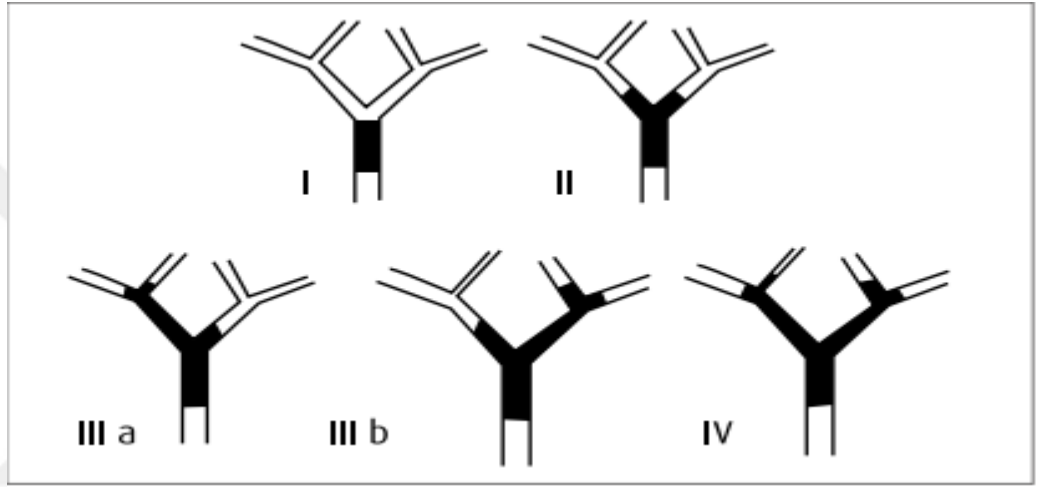
• İntrahepatik Kolanjiokarsinom

Vakaların % 20-25'ine karşılık gelir. En sık görülen morfolojik tipi % 86 sıklıkta görülen kitle benzeri formdur (64). Ultrasonda belirgin sınırları olan homojen bir kitle şeklinde gözlenir. 3 cm'nin üzerindeki tümörler genellikle yüksek ekojeniteye ve daha küçük boyutlu olanlar düşük ekojeniteye sahiptir (65). BT'de, arteriyel fazda tam olmayan periferik kontrastlanma ile düzensiz ancak iyi tanımlanmış kenarları olan homojen, düşük yoğunluklu bir kitle olarak ortaya çıkarlar. Kitlenin santralindeki fibroz stromaya bağlı kontrast uygulanmasından 5 ila 10 dakika sonra santralde geç kontrastlanma izlenir (66). Diğer bulgular, olguların % 21'inde görülen kapsüler retraksiyon ve lezyona komşu intrahepatik periferik safra yollarında genişlemedir. Bu neoplazinin vasküler yapıları çevrelemesi yaygındır, ancak intravasküler tümöral trombüsler nadirdir (61). MR'de genellikle T1 düşük T2 yüksek sinyal özelliğine sahip olup kontrastlanma paternleri bilgisayarlı tomografide tarif edilene benzerdir. Difüzyon serilerinde, merkezi fibrotik alanda difüzyon kısıtlaması gözlenmezken, periferik bölge daha yüksek hücresellliği nedeniyle kısıtlama gösterir (67). PET / BT'nin duyarlılığı intrahepatik kolanjiyokarsinomun saptanmasında perihiler ve distalden daha iyidir. Bununla birlikte, tanı için BT veya MR açısından avantaj sağlamaz, avantajı ganglionik ve metastatik yayılmanın tespitinde daha hassas olmasıdır (68).

• Perihiler Kolanjiokarsinom

Vakaların % 50'sine karşılık gelir. Bunlar sağ, sol ve ortak hepatik kanallarda yerleşimli tümörlerdir. Klatskin tümörü olarak da bilinir. En sık görülen form periduktal infiltratiftir. Bimusth-Corlette tarafından safra tıkanıklığının seviyesine göre sınıflandırılmıştır. Şekil-3'te şematize edilmiştir.

- I: Ortak hepatic kanalın hiler konfluense 2 cm'den fazla uzaklıkta tutulumu
- II: Ortak hepatic kanalın hiler konfluense 2 cm'den az uzaklıkta tutulumu
- IIIA: Hiler konfluens ve sağ hepatic kanal tutulumu
- IIIB: Hiler konfluens ve sol hepatic kanal tutulumu
- IV: Multifokal ya da hiler konfluensten her iki safra kanalına uzanan tutulum



Şekil-3: Bimusth-Corlette sınıflaması

Ultrasonda karakteristik bulgu intrahepatik safra yollarının genellikle ekstra hepatic dilatasyon olmaksızın genişlemesidir. BT ve MR'da safra yollarında kalınlaşmaya eşlik eden daralma ya da tıkanıklıklarla karakterize proksimal safra yollarında genişleme görülür. Safra kanalları boyunca çevresel büyümeye sahiptir. Safra yolundan hepatic parankime lokal uzantısı sıktır (69). T1 ve T2 ağırlıklı MR sekanslarında, genellikle tümör zorlukla görülebilir. T1'de karaciğer parankimiyle izo- hafif hipointens, T2'de ise hafif-orta hiperintens olarak görülür. Kontrastlı serilerde geç fazlarda artan kontrastlanma gösterir. MRKP serilerinde sinyalsiz bir bölge olarak görülebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde tümör dokusu difüzyon kısıtlaması gösterir. Difüzyon sekansının pozitif tahmin değeri % 100 ve negatif tahmin değeri % 91,3'tür (70). ADC, tümör farklılaşmasının derecesi ile doğrudan ilişkilidir (71). KK'nin perinöral invazyon yapma eğilimi nedeniyle tümör büyüklüğü

önemsenmeyebilir. Bununla birlikte, periduktal kontrastlanma, infiltratif yayılımı düşündürür (72).

Safra yolundaki protezlerin, hatalı bir şekilde tümoral yayılma olarak yorumlanabilen ve lezyonun genişlemesini abartan enflamatuvar değişikliklere neden olduğu dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, kolanjiyokarsinom şüphesi olan her hastada, herhangi bir safra müdahalesi öncesinde bir MR yapılmalıdır (73).

PET / BT, düşük FDG tutulumu nedeniyle primer tümörün saptanmasında düşük hassasiyete sahip olup metastaz ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi için uygundur (74).

- **Distal Kolanjiokarsinom**

Sistik kanal ile ampulla vateri arasında koledoktan kaynaklanır ve KK'nin yaklaşık % 20-40'ını oluşturur (75). Perihiler KK'ye benzer radyolojik özelliklere sahip olup, koledok duvarında kalınlaşma, geç kontrastlanma ve lümende ani sonlanma ile birlikte, proksimal safra yollarında genişleme ile ilişkilidir. Duvarın infiltratif kalınlaşması gözlenebilir veya daha az sıklıkla intraduktal papiller bir kitle ya da nodüler kalsifikasyon olabilir (76).

MRKP ve dinamik MR sekansları, malign tıkanıklıkları benign nedenlerden ayırt etmeyi sağlayan darlık bölgelerinin daha iyi değerlendirilmesine izin verir. Malign tıkanıklıklar, portal ve geç fazda daha fazla duvar boyanmasına, daha uzun darlık bölgesi uzunluğuna ve daha fazla proksimal safra yolu genişlemesine sahiptir (77). Perihiler KK'ye benzer şekilde difüzyon kısıtlaması gösterir (70). PET / BT kullanımı, primer tümörün değerlendirilmesi için sınırlıdır, ancak ganglionik ve uzak metastaz tespiti için yararlıdır.

2.7.2.2-Safra Kesesi Karsinomu

Safra ağacının en sık görülen karsinomudur. Yaşlı kadınlarda daha yaygındır. Genellikle komşu yapıların ve lenf nodlarının tutulumu ile tanı anında geç evrelerdedir. USG, ileri evre karsinomun saptanmasında yüksek duyarlılığa sahip ilk görüntüleme modalitesidir, ancak erken lezyonların tespitinde performansı düşüktür. Ultrason, safra kesesinin yerini alan fokal intralüminal, duvar tutulumu veya büyük kitle benzeri lezyonu gösterebilir. Tümör genellikle düzensiz ve kötü sınırlara sahip

olup heterojen hipoeoik yapıda görünür. Kitle içinde, muhtemelen safra kesesi taşlarını veya safra kesesi duvar kalsifikasyonlarını (porselen kese görünümü) gösteren akustik gölgesi bulunan hiperekoik odaklar görülebilir (78). BT’de tipik olarak safra kesesi taşlarına veya nekroz alanlarına sahip olabilen büyük heterojen kitleler olarak görünür. Genellikle düzensiz orta derecede kontrastlanma görülür. Dinamik MR, ileri safra kesesi karsinomunun evrelendirilmesinde yararlı ve güvenilir kabul edilir. MRKP ile kombine MR, tıkanma sarılığı ve karaciğer invazyonunun yanı sıra hepatik ve lenf nodu metastazının saptanmasında duyarlıdır. Duodenuma herhangi bir invazyonu tanımlamak veya omental metastazı tespit etmek MR ile daha zor olabilir. MR’de doğrudan hepatik invazyon % 100 ve lenf nodu invazyonu % 92 gibi yüksek doğruluk oranlarıyla tespit edilebilir (79).

PET / BT’de F18-FDG birikimi maligniteyi düşündürür. Bununla birlikte, primer tümörün tespiti için BT veya MR karşısında üstünlüğü yoktur. Başlıca avantajı, lenfadenopatilerin ve uzak metastazların tespiti için daha yüksek duyarlılığı olmasıdır (80).

2.7.2.3-Ampulla Vateri Karsinomu

Ampulla vateri epitelinden kaynaklanan, genellikle ortaya çıkardığı erken obstrüktif semptomlar nedeniyle lezyonlar henüz küçük olduğu dönemde saptanan bir malignitedir. Lezyonların çoğu, pankreatikobiliyer bileşkenin distal kenarında düzensiz bir dolma kusuru oluşturan nodüler bir kitle olarak ortaya çıkar (81). Ampullar neoplazilerin enflamatuvar durumlarla ayrımı zor olabilir. Safra yolunun ve pankreas kanalının genişlemesi, hem malign patolojide hem de benignde görülebildiği için spesifik değildir. İnfiltratif veya hipovasküler polipoid kitle, papillada düzensiz şişkinlik ve konturda nodülarite, 3 mm’nin üzerinde duvar kalınlaşması maligniteyi düşündüren görüntüleme bulgularıdır (82). ERKP, ampulla’nın doğrudan gösterilmesine ve biyopsi alınmasına izin veren kesin bir tanı prosedürüdür. Bununla birlikte, normal duodenal mukusla kaplanmış açıkta olmayan lezyonlarda kesin olmayabilir.

Henüz papilladan çıkmayan küçük ampuller tümörlerin tespiti için endoskopik ultrason en iyi tanı tekniğidir (82).

2.7.2.4-Duodenal Adenokarsinom

Duodenal adenokarsinom, ince bağırsakta görülen malignitelerin yaklaşık % 50'sini oluşturur. Hastalar genellikle ileri evrelerde, tanı anında metastazla kendini gösterir (83). Düzensiz sınırları olan anüler darlık, nodüler lezyon veya ülser lezyon olarak görülür. Tümör periampuller bölgede lokalize ise, obstrüktif etkiyle safra yolları ile pankreas kanalının genişlemesine neden olur. BT ve MR'da genellikle kısa segmentleri etkileyen, lümen darlığı ve prestenotik dilatasyonun eşlik ettiği tıkanmaya neden olan infiltratif lezyonlar olarak görülür. Lümen içi polipoid kitlelerin varlığı daha nadirdir. Kontrast verilmesini takiben hipovasküler lezyonlar gibi orta derecede heterojen kontrastlanma gösterir. Bağırsak duvarına ve mezenterik yağa uzanma eğilimindedirler, bu da lokal desmoplastik reaksiyona neden olur (84).

2.7.2.5-Pankreatik Adenokarsinom

Tüm malign pankreas neoplazilerinin % 85-90'ını oluşturur ve ikinci en sık görülen gastrointestinal malignitedir (85). % 60-70 oranında pankreasın başında lokalize olup safra yolunda obstrüktif bir etkiye neden olur. BT, tanı ve evrelemede ana yöntemdir. Tümörlerin çoğu, kontrast madde ile zayıf ve heterojen boyanma gösteren hipodens kitleler olarak karşımıza çıkar. Pankreas parankimine benzer yoğunluktaki küçük tümörlerde. MR; daha yüksek kontrast çözünürlüğü nedeniyle daha iyi bir tanısal performansla sahiptir (85). Pankreas adenokarsinomlarının çoğu, T1 ağırlıklı serilerde düşük, T2 ağırlıklı serilerde orta veya hafif yüksek sinyal özelliklerine sahiptir. Pankreas konturunda lobülasyon oluştururlar. Kontrast madde sonrasında alınan görüntülerde önemli bir boyanma göstermezler ve bu nedenle hipo vasküler tümörler sınıfında yer alırlar. Çift kanal işareti denilen, ana pankreas kanalının ve koledokun genişlemesine neden olurlar.

Evre belirleme; tümör boyutuna, lokal invazyona, vasküler invazyona ve metastaz yapma durumuna bağlıdır. Metastaz varlığı, süperior mezenterik arter ve çölyak arterin tümör tarafından 180 derecenin üzerinde sarılması, süperior mezenterik ven ve portal venin cerrahi olarak düzeltilemeyen oklüzyonu inoperabilite kriterleridir (86). Tedavi cerrahidir, ancak vakaların % 75'i tanı anında cerrahi kriterleri karşılamamaktadır.

2.7.2.6-Lenfadenopatiler

Pankreatikoduodenal ve peripankreatik lenfadenopatiler, safra yolu üzerinde tıkaçıcı bir etki oluşturabilir. Periportal lenfadenopatiler sıklıkla ekstrahepatik safra yolunun tıkanmasına neden olur. Bu seviyedeki lenfadenopatilerin kaynağı safra kesesi, safra yolları, meme, akciğer, kolon, pankreas, mide, karaciğer ve lenfoma olabilir (87).

2.8-MALİGN SEBEPLİ TIKANIKLIKLARDA PERKÜTAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.8.1-Perkütan Biliyer Drenaj (PBD)

Safra yollarına perkütan yolla girilip drenaj kateteri yerleştirilmesi işlemidir. İki yöntemi vardır. Kateter darlığın proksimaline yerleştirilip safra vücut dışına alınıyorsa eksternal drenaj; darlık bölgesi çeşitli manipülasyonlarla geçilip kateterin bir ucu darlık düzeyinin distaline bırakılıyor ve böylece hem barsağa hem de vücut dışına safra drenajı sağlanıyorsa eksternal-internal drenaj yöntemi uygulanmış olur (88). Başlıca; safra yolu obstrüksiyonu, safra kaçağı, kaşıntı, kolanjit, anoreksiya, kemoterapiye hazırlık, iyatrojenik striktürler, cerrahi öncesi drenaj, lokal tedavilerde yaklaşımı sağlamak gibi durumlarda uygulanmaktadır (89). 1970'lerden beri uygulanan bir yöntem olup, ERKP'nin başarısız olduğu durumlarda, hiler seviyedeki obstrüksiyonlarda ve bilio-enterik anastomoz problemlerinde oldukça başarılı bir tedavi şeklidir (90).

İşlem Öncesi Hazırlık

Her invazif işlemde olduğu gibi biliyer drenaj işlemlerinde de girişim öncesi kanama parametreleri incelenmelidir. Hastanın trombosit sayısı 50.000 / dL'nin üstünde ve INR değeri 1.5'in altında olmalıdır. Hepatorenal sendrom riskini azaltmak için yeterince hidrasyon sağlanmalıdır (91). İşlem planlaması için hastaların güncel görüntüleri kullanılır. Hastaların güncel yüksek kaliteli ince kesitli BT veya kontrastlı MR tetkiki olması gerekir (92). Bu görüntüleri gözden geçirmenin amacı, tıkanma düzeyini belirlemek ve fonksiyonel hepatik parankimi değerlendirmektir. Tümör tarafından büyük oranda infiltrate edilen veya sağlam bir portal veni olmayan karaciğer, fonksiyonel olarak kabul edilmez. Bunun nedeni,

portal venin karaciğer beslenmesinin % 80'ini karşılaması ve tıkanması halinde etkilenen segmentin atrofiye gitmesidir (93). Fonksiyonel olmayan karaciğer parankiminin veya karaciğerin, sağlam bir portal venöz besleme olmaksızın drenajı, karaciğer fonksiyonunda iyileşme ile sonuçlanmayacaktır. Kemoterapi almayan ve sirotik olmayan hastalarda, fonksiyonel karaciğer parankiminin % 30 kadarının drenajı bile yeterli olabilir.

Kesitsel görüntüler, hangi kanalların drenaj için en uygun olduğunu ve istenen sonucu vermesinin muhtemel olduğunu belirlemeye yardımcı olur. Maksimum fonksiyonel hepatik parankimi drene eden safra kanalı hedeflenmelidir. Sağ karaciğerin hacmi genellikle sol taraftan daha büyük olduğu için, sıklıkla sağdan drenaj yapılmaktadır. Bununla birlikte, sol ana hepatik duktus düzeyinde obstrüksiyon olması, sağ lobun primer ya da sekonder tümör tarafından yaygın infiltrasyonu durumunda soldan drenaj yapılabilir. Ayrıca asit varlığında sol lobun anteriorundaki sıvı miktarı sağ lob ile karın duvarı arasındaki sıvı miktarından çok daha az olacağı için soldan drenaj tercih sebebidir (94).

Safra drenajı yapılan tüm hastalara, işlemin başlangıcından itibaren 1 saat içinde intravenöz profilaktik geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir. Çünkü bu hastalarda işlem sırasında veya sonrasında geçici bakteriyemi meydana gelebilir (95).

Ultrason, özellikle soldan girişlerde ve safra kanalları genişlediğinde ilk ponksiyona yardımcı olabilir. Sağdan girişler için ultrason kullanırken, transplevral geçme riskini azaltmak için, girişin 11. kosta seviyesinde veya daha altından giriş yapmak önemlidir. Hedeflenen kanala erişildikten sonra, prosedürün geri kalanı floroskopi kılavuzluğunda gerçekleştirilir.

PBD, sedasyon gerektiren bir işlemdir. Kısa etkili bir benzodiazepin ve narkotik ilaç kullanılarak yapılan bilinçli sedasyon, safra müdahalesi için hekime ve hastaya yeterli konforu sağlayabilir (96). Hastaların işlem öncesi ve sırasında iyi hidrate edilmesine de özen gösterilmelidir.

Teknik

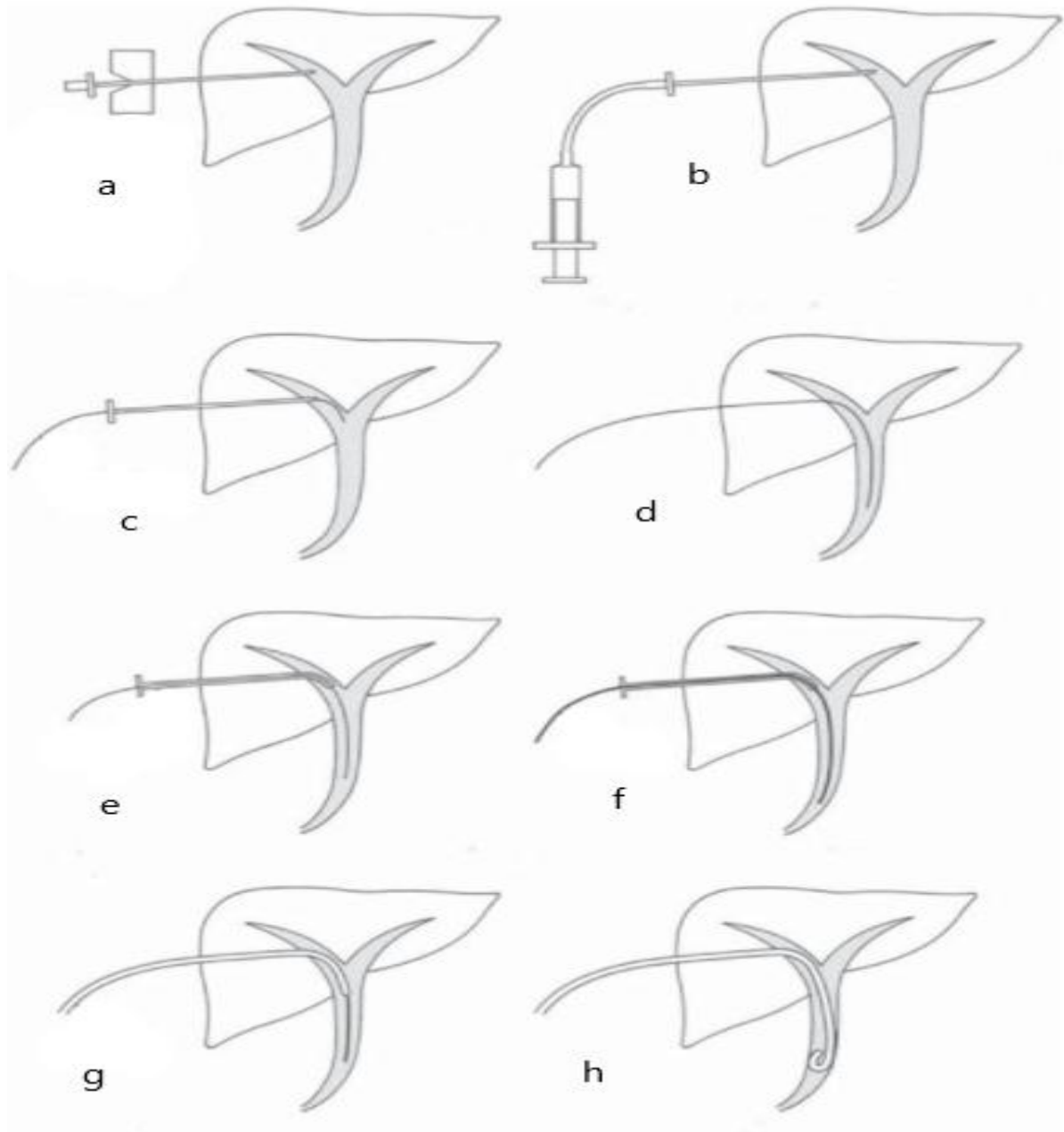
Sağ taraflı yaklaşım için midaksiller çizgide 11. interkostal aralıktan ve sol taraflı yaklaşım için ksifoidin yaklaşık üç parmak altından girilmesi uygundur (97).

Bununla birlikte, görüntülerin gözden geçirilmesinden sonra, hedeflenen kanalın konumuna göre en iyi yaklaşım planlanmalıdır. Örneğin hedef kanal daha posterior ise midaksiller çizginin daha posteriorundan bir yaklaşım kullanılmalıdır. Kısmi hepatektomi geçiren ve rejenere karaciğeri sol üst kadranda olan hastalara sol interkostal yaklaşım en uygun olabilir.

Cilt giriş yeri hazırlanır, temizlenir ve örtülür. Dermatotomi bölgesine lokal anestezi enjekte edilir. Bazı hastalarda nörovasküler tutulumu bağlı henüz işlem öncesinde şiddetli ağrılar olabilmektedir. Böyle hastalara ultrason kılavuzluğunda uzun etkili lokal anesteziklerle (bupivakain) geçici çölyak ganglion blokajı yapılabilir. 22G veya 21G'lik Chiba iğnesi, ultrason veya floroskopi kılavuzluğunda görülerek ilerletilir. Verilen kontrast madde karaciğer parankiminde ise duman şeklinde yayılır. Hepatik arter veya portal ven lümeninde kontrast maddenin santralden periferik doğru yıkanması izlenir. Hepatik ven lümenine girişim yapıldığında ise yıkanma periferden merkeze ve kraniyale doğru izlenir. Safra yollarına yapılan erişimde ise periferden karaciğer hilusuna doğru bir dolum görülür ve kontrast madde biliyer sistem içerisinde bir süre kalır. Safra yoluna girildiği anlaşıldığında iğnenin iç delicisi çıkarılır ve safra kanalı opaklaşana kadar nazikçe kontrast madde enjekte edilir. Sonra iğne içerisinde ilerletilen 0,018 inch kılavuz tel, floroskopi kılavuzluğunda, hilusa ve mümkünse ana safra kanalına ulaştırılır. Bu tel üzerinden genellikle koaksiyel dilatör/kılıf sistemi safra yoluna ilerletilerek gerekli ulaşım sağlanmış olur. Kanama riskini en aza indirmek ve kateterin; tıkanıklığın proksimalinde kalan kısmındaki yan deliklerinin sayısını arttırmak için mümkün olan en periferik safra yolundan girişim yapılmalıdır. Periferik bir safra kanalına erişmeye çalışırken santral yerleşimli kanala girilirse buradan kontrast madde verilerek, periferik safra yolları opasifiye edilir, böylece ikinci bir girişim için rehber görüntü sağlanabilir. Hedef safra kanalına erişildikten sonra, 0.018 inç tel koaksiyel sistem aracılığıyla 0.035 inç hidrofilik kılavuz tel ile değiştirilir. Kılavuz tel ile darlık geçilmeye çalışılır ve başarılı olunursa tel üzerinde kateter ince barsağa kadar gönderilir. (İşlemin şematik anlatımı Şekil-4'te gösterilmiştir.) Ampulla'yı geçen ve ince bağırsakta sonlanan kateterler, safranin hem dışarıdan bir torbaya hem de kateterin içinden ince bağırsağa drenajına izin verdikleri için "internal-eksternal" kateter olarak adlandırılır. Darlık çeşitli tel manipülasyonlarına rağmen geçilemezse

kateter darlığın proksimalinde bırakılır ve safra sadece dışarıya drene olabilir. Bu tarz yerleştirilen kateterlere ise “eksternal” kateter denir. Safra ile yoğun elektrolit ve mineral kaybı olması ve safranin sindirimdeki rolü nedeniyle uzun süre eksternal kateter takibi istenmemektedir. Belli bir süre beklenip işleme bağlı hematoma ve darlık bölgesindeki sekonder ödemin çözülmesini takiben mevcut kateter içerisinden yapılacak girişimlerle darlık geçilmeye çalışılır ve böylece safranin normal anatomik akışının sağlanması amaçlanır. İnternal drenaj kateteri aynı zamanda endobilyer stent uygulama aşamasında girişimsel radyoloğun işini kolaylaştıran ve işlem süresini oldukça kısaltan bir fonksiyon göstermektedir (98).





Şekil-4 a: USG eşliğinde periferik safra yoluna girilmesi **b:** Kontrast madde ile safra yollarının opasifikasyonu **c-d:** Kılavuz telin distale ilerletilmesi **e-f:** Trakt dilatasyonu **g-h:** Kateterin yerleştirilmesi

Komplikasyonlar

Biliyer sistemin girişimsel işlemlerine bağlı gelişen en sık komplikasyonlar safra kaçağına bağlı peritonit (%1-2), sepsis (%1-3) ve kanamadır (%0,5-4). Asitli hastalarda işlem sonrası safra peritoniti riski artar. Kanama riski daha çok santrale yakın safra yolu girişimlerinde artmakta olup USG kılavuzluğunda yapılan girişimlerde daha az sıklıkla görülmektedir. Hemobili çoğunlukla venöz olup takip eden günlerde kaybolur. Kateter yerleştirilirken olası arteriyel yaralanma daha ciddi sonuçlara sebep olabilir. Hastanın klinik durumu ve kan sonuçları değerlendirilerek masif kanama düşünülürse hasarın tespiti ve gerekirse onarılması amacıyla çölyak anjiyografi yapılmalıdır. Biliyer sepsis; sıklıkla enfekte sisteme fazla miktarda ve basınçlı kontrast madde verilmesine ikinci gelişir. Kontrast madde verilmeden önce bir miktar safra drenajının sağlanması ve kontrast maddenin nazıkçe verilmesi sepsis riskini azaltır. İşlem öncesi özellikle biliyoenterik anastomozu bulunan hastalara profilaktik antibiyotik uygulanmasıyla septik komplikasyonlar azalacaktır. Safra kaçağı ve biloma; girişim için fazla manipülasyon yapılması ve kateterin yanlış konumlandırılmasına bağlı gelişir. Biloma oluştuğu görülürse drenaj sağlanmalıdır. Aksi takdirde hepatik apse oluşabilir. Drenaj kateterinin pankreatik kanalın ağzını tıkaması sonucu pankreatit gelişebilir (99).

2.8.2-Perkütan Endobiliyer Stent Uygulamaları

Malign biliyer obstrüksiyonu olan hastalar, aylarla ifade edilen kısa bir yaşam beklentisine sahiptir ve bu hastalara dışarıdan kateter takılması; kateterin özenle kullanılması gerekliliği nedeniyle hasta konforunu bozması, hastaya ek zorluk oluşturmaması, kateter bakım ve değiştirme gereklilikleri gibi nedenlerle zaten halihazırda oldukça zor hastalığı olan bu kişilerde hayat kalitesi bozulabilir. Darlık bölgesine normal safra akışını sağlamaya yönelik stent yerleştirilme işlemi; 1974 yılında Molnar ve Stockum tarafından (100) ilk defa internal drenaj kateteri takılması ve sonrasında 1978 yılında Pereiras tarafından (101) daralmış safra yoluna geniş çaplı politetrafloroetilen endoprotez takılması işlemleriyle başlamıştır.

Biliyer malignitelerin tedavisindeki ilk seçenek cerrahi olarak tümörün çıkarılması ve biliyoenterik anastomoz yapılmasıdır. Ancak bu hastaların çoğunun cerrahi şansı bulunmamaktadır. Safra akışını palyatif sağlamak amacıyla biliyer

stentlemeler tercih edilebilir. Endobiliyer stentler plastik ve metalik olabilir. Metalik stentlerin plastik stentlere göre patensileri daha uzundur (102).

Safra yollarına en uygun plastik stentler poliüretan ve silikondan üretilenlerdir. Plastik stent çapları 7F-12F arasında değişmektedir. Stent çeperine yapışan bakteriler bilirubininin kalsiyum bilirübinata yıkılması sağlayarak çamur oluşturur ve sonuç olarak stentin tıkanması tetiklenir. Plastik stentlerin metalik stentlere göre iç çaplarının dar olması ve bakteriyel kolonizasyona daha açık olması erken ve kolay tıkanmasına dolayısıyla daha sıklıkla kolanjite neden olmasına yol açar. Bu nedenle sık değişim gerektirir. Ayrıca plastiğin rijit yapısı nedeniyle küçük safra kanallarının ve pankreatik kanalın tıkanması kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenlerle benign nedenli darlıklarda ve palyatif cerrahiye köprüleme amacıyla malign darlıklarda kısa süreli kullanılırlar. Maliyet açısından metalik stentlere göre uygun olması nedeniyle yaşam beklentisi az olan distal koledok darlıklarında da tercih edilmektedir (103).

Metalik stentlerin çapı daha geniş olup daha uzun süre açıklığı korur. İlk metalik stentler paslanmaz çelikten yapılırken, günümüzde biyouyumluluğu daha iyi olan nitinolden imal edilmektedir. 6 ila 10 mm arasında çapa ve 4 ila 12 cm arasında değişen uzunluklara sahiptir. Kaplı, yarı kaplı ve çıplak stent çeşitleri vardır. Kaplı stentler silikon, politetrafloroetilen ve poliüretan gibi maddelerle sarılıdır.

Çıplak stentler açık hücreli olup zamanla stent içerisinde epitelizasyon izlenir. Tümör hücreleri açık hücrelerden lümene doğru büyüyerek (*ingrowth*) obstrüksiyon oluşabilmektedir. Ayrıca tel örgü yapısı safra kanal duvarına gömüldüğünden dolayı yerinden çıkarılamaz. Kaplı stentlerin içerisinde epitelizasyon gelişmez ve tümör stent lümenine doğru büyüyemez. Ancak yine de tümör büyümesi engellenemez ve dıştan bası nedeniyle stent tıkanabilir. Ayrıca yan safra dalları ve pankreatik kanal tıkanıklıklarına sebep olabilirler. Duvara tam olarak yerleşememeleri nedeniyle de migre olabilir. Kaplı ve çıplak stentler karşılaştırıldığında stent açıklığı, komplikasyon ve hasta sağkalımı arasında anlamlı fark yoktur (104). Yarı kaplı stentler migrasyonu önlemek için her iki uçları çıplak bırakılmış tarzda geliştirilmiştir.

Stentleme işlemi genellikle biliyer drenaj yapılmasını takip eden birkaç günde yapılır. Bu süre zarfında safra yollarındaki ödemin ve işleme bağlı gelişen hematomun gerilemesi beklenir. Nadiren bazı hastalarda ilk girişimde drenaj ile birlikte stentleme yapılabilir. Mevcut drenaj kateterinin distal kıvrımdaki kilidi açılıp cilt sütürü serbestleştirildikten sonra içerisinden kılavuz tel gönderilerek duodenuma geçilir. Drenaj kateteri çıkarılır. Karaciğer kapsülüne çoklu girerek zedelemekten kaçınmak ve sonrasında yapacağımız işlem basamaklarını kolaylaştırmak amacıyla kılavuz tel üzerinden vasküler kılıf yerleştirilir. Daha önceden darlık bölgesi ölçülerek boyutları hazırlanmış olan stent; darlığın distal ve proksimalinde 1-2 cm mesafe olacak şekilde ilerletilir ve uygun düzeyde açılır. Distal düzeydeki darlıklarda darlığın distalinde yeterince alan kalmazsa stentin distal ucu karşı duvara değmeyecek şekilde duodenuma uzatılabilir. Distal darlıklarda genellikle tek stent ile açıklık sağlanabilirken; klatskin tümörleri gibi daha proksimal düzeylerde darlıklarda çoklu stentlemeler gerekebilir. Çoklu stent uygulanacak hastalarda Y veya T konfigürasyonları uygulanabilir. T konfigürasyonunda tek perkütan girişimle her iki lobun stentlenmesi sağlanabilir. İlk stent sağdan veya soldan girilerek koledoka uzatılır ve özelleşmiş orta kesimindeki açıklıktan geçirilip karşı lobun safra yollarına ikinci bir stent uzatılarak uygulanır. Tek girişle iki stent takılabilmesi bu yöntemin avantajıdır. Y konfigürasyonlu stentlemede; iki ayrı perkütan girişimle sağ ve sol safra yollarından koledoka ve duodenuma iki stent aynı anda uygulanır. Bu teknikte iki stent gerekirse iki ayrı girişimsel radyolog tarafından aynı anda açılmalıdır. Aksi takdirde ikinci stent açılırken birincisinin yerinden çıkmasına neden olunabilir.

Metalik stentler kendiliğinden açılabilir ya da balon şişirilerek yerleştirilebilir. Stent yerleştirilmesini takiben stent açıklığını değerlendirmek için vasküler kılıftan kontrast madde verilir ve görüntüler alınır. Barsaklara yeterli kontrast geçişi görülürse güvenlik teli ve vasküler kılıf çekilerek işlem sonlandırılabilir. Ancak çoğunlukla; özellikle hematoma bağlı erken tıkanmaları engellemek ve gerekirse sonradan kolayca stent lümenine müdahale etmek amacıyla kontrol güvenlik kateteri stent içerisinde bırakılıp dış drenaj kapalı şekilde takip edilir. Birkaç gün sonra kateter kenarından sızma olmaz, bilüribin değerleri artmaz ve çekilen kontrol kolanjiyografide stent patent izlenirse kateter çıkarılır. Olası stent tıkanma durumunda var olan traktan stent lümenine balon dilatasyon ve stent açma işlemleri

uygulanabilir. Son zamanlarda tıkalı stentlerin ablasyon yöntemleri kullanılarak açılması da sağlanabilmektedir.

Endobiliyer stentleme işlemi sonrası oluşan komplikasyonların çoğunun nedeni transhepatik yaklaşımdan kaynaklıdır. Stent konulmasıyla ilgili olarak da stentin kayması, stentin yeterince açılmaması sayılabilir. Stent migrasyonu metalik stentlerde oldukça nadir iken, plastik stentlerde zaman zaman karşımıza çıkmaktadır. Metalik stentlerin safra yolu epiteli ile bütünleşmesi stent migrasyonunu engeller. İşleme bağlı en sık görülen erken komplikasyonlar hemoraji, kolanjit ve safra kaçağıdır. Hematoma bağlı oluşabilecek erken stent tıkanmasını engellemek için bırakılan güvenlik kateteri sık sık yıkanmalıdır. Safra kaçağı düşünülürse öncelikle kolanjiografi ile doğrulanmalı ve stent patensisi değerlendirilmelidir. Eğer intraperitoneal alana safra sızıntısı olursa irritasyona bağlı hastalarda şiddetli ağrılar olabilir ve zamanında müdahale edilmezse apseleşebilir. Sızıntı ciltten açılan trakt boyunca ilerleyerek dışarıya da akabilir (105).

Stentlerde görülen en sık geç komplikasyon tıkanmadır. Plastik stentlerde safra çamuru ve metalik stentlerde tümöral büyüme sebebiyle olur. Plastik stentler tıkanığında perkütan veya endoskopik girişimle çıkarılır ya da barsağa düşürülerek yenisi takılabilir. Metalik stentlerde ise tıkanma durumunda lümene balon dilatasyon, endoluminal ablasyon veya stent içine yeni bir stent koyulma işlemleri yapılabilir. Stent materyalinin neden olduğu inflamatuvar cevap da oklüzyona neden olabilir. Metalik stentin yerleştirilmesini takiben birkaç gün içinde stentin çevresindeki dokuda yüzeysel nekroz gelişir. Birkaç hafta içinde de inflamasyona bağlı gri-beyaz eksuda ve kolajen oluşur (106).

2.8.3-Ablasyon Uygulamaları

Tümör ablasyonu, kimyasal veya termal tedavilerin bir tümöre doğrudan uygulanarak tümörün tamamının ya da büyük kısmının yok edilmesinin sağlanması olarak tanımlanır. Tümör ablasyon prensibi 100 yılı aşkın süredir bilinmektedir (107). Görüntüleme kılavuzluğunda ablatif tedavilerin geleneksel kanser tedavilerine kıyasla avantajları arasında morbidite ve mortalitenin azalması, daha düşük maliyet, eş zamanlı görüntüleme için uygunluk, ayaktan tedavi şansı, diğer kanser tedavileriyle kombine edilmesi ve tekrarlanabilirlik bulunmaktadır (108). Günümüz

teknolojisinde kriyoablasyon, etanol ablasyon, lazer ablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), İrreverzibl elektroporasyon, radyofrekans ablasyon ve mikrodalga ablasyon kullanıma girmiştir. Girişimsel radyoloji alanında özellikle primer ve kolorektal kanser metastazlarına bağlı karaciğer tümörleri ve endobilyer tümörlerde radyofrekans ve mikrodalga ablasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

2.8.3.1-Perkütan Endobilyer Radyofrekans Ablasyon

RFA işleminde kapalı bir elektrik devresi oluşturularak dokuda elektromanyetik enerji birikimi meydana gelir. Yüksek frekansta (375-500 kHz aralığında) üretilen bir elektrik akımı; görüntüleme rehberliğinde, bir iğne elektrot vasıtasıyla dokuya iletilir ve ısı oluşturularak termal hasar ile nekroza neden olur. Isı; dokularda bulunan iyonların titreşimi ve oluşan sürtünmeler sonucu çıkan açığa çıkar. Oluşan sıcaklık 60 ° C ila 100 ° C arasında değişir ve hücrelerde dehidratasyona yol açarak koagülasyon nekrozu yapar. RF probuna yakın alanda termal hasar daha fazla gelişir ve uzaklaştıkça etki azalır. Tümörün çevresindeki normal parankimden de 5-10 mm lik alan tedaviye etkin cevap alınabilmesi için ablasyon alanı içerisinde olmalıdır. Dokuda yüksek sıcaklığa bağlı buharlaşma, gaz oluşumu, kuruma ve son olarak kömürleşme meydana gelir. Kömürleşen doku iletken özelliğini kaybeder ve ablasyon alanının daralmasına neden olur. Ablasyon alanı komşuluğunda büyük damar yapıları var ise sürekli kan akımı soğumaya yol açar ve gerekli sıcaklıklara ulaşılamaz, dolayısıyla ablasyon sınırlı kalır. Kan akımına bağlı oluşan bu etkiye "heat sink" etkisi denir.

Endobilyer RFA perkütan ya da endoskopik yolla safra yollarına ulaşarak buradaki darlık bölgesine ablasyon işlemi uygulanmasıdır. İlk olarak ERKP eşliğinde güvenli ve etkin bir şekilde kullanılmıştır (109). Safra yollarına stent konulmadan önce ablasyon işlemi yapılarak stent patensini uzatmak amaçlanmaktadır (13).

2.8.3.2-Perkütan Endobilyer Mikrodalga Ablasyon

Mikrodalga enerjisi; kızılötesi radyasyon ve radyo dalgaları arasında bulunan elektromanyetik spektrumun 900 ila 2450 MHz frekanslı bölgesinde yer alır. Bu frekans aralığındaki radyasyondan salınan bir elektrik yükü bir su molekülü ile etkileşime girdiğinde, molekülün dönmesine neden olur. Mikrodalga enerjisi, bu

etkileşimi en üst düzeye çıkarmak için su moleküllerinin doğal frekansına özel olarak ayarlanmıştır. Moleküllere çarpan enerjinin bir sonucu olarak, su molekülü üzerindeki elektrik yükü, mikrodalga enerjisinin frekansına bağlı olarak saniyede 2-5 milyar kez ileri geri hareket eder. Su moleküllerinin kuvvetli hareketi suyun sıcaklığını yükseltir. Bu nedenle, elektromanyetik mikrodalgalar, çevreleyen dokudaki su moleküllerini hareket ettirerek sürtünme sonucu ısı üretir maddeyi ısıtır, böylece koagülasyon nekrozu yoluyla hücrel ölümüne neden olur (12).

RF ablasyonunda olduğu gibi, mikrodalga ablasyon, perkütan, laparoskopik ve açık cerrahi erişim dahil olmak üzere esnek tedavi yaklaşımlarına izin verir. Perkütan mikrodalga ablasyonu genellikle hasta bilinçli sedasyon altında yapılır, ancak ağrının sorun olduğu bazı durumlarda genel anestezi gerekebilir. Hastalar sürekli nabız oksimetresi ve elektrokardiyografi ile izleme ve her 5 dakikada bir kan basıncı ölçümüne tabi tutulur. Standart cerrahi hazırlık yapılır. Lokal anestezi, hem intradermal olarak hem de daha derin dokulara % 1 lidokain hidroklorür solüsyonu enjeksiyonu ile sağlanır. Karaciğer, akciğer, renal, adrenal ve kemik tümörlerinde mikrodalga ablasyon tedavisi uygulanabilmektedir. Lokal tümör tedavisi BT veya ultrason kılavuzluğunda yapılır. İnce (14-19 gauge) bir mikrodalga anten daha sonra doğrudan tümörün içine yerleştirilir. Endobiliyer tedavi yönteminde ise safra yollarına girişim yapıldıktan sonra ablasyon uygulanacak bölgeye prob ilerletilir ve yakma işlemi gerçekleştirilir. Endobiliyer uygulamayla ilgili ilk yayınlar 2020-2021 yıllarında yayınlanmıştır (110-111). Burada amaç takılacak stentin açık kalma süresini arttırmaktır. Ayrıca tıkalı stentlerde tedavi amacıyla stent içi ablasyon yapılabilmektedir (110). Anten, bir koaksiyel kabloyla mikrodalga jeneratörüne bağlandığında, antenin açıkta kalan, yalıtılmamış kısmından bir elektromanyetik mikrodalga yayılır. Elektromanyetik dalganın doğal özelliklerinden dolayı, cihazın topraklanmasına gerek yoktur, böylece topraklama yastığı yanıkları problemi olmaz. İntratümoral sıcaklıklar, ayrı olarak yerleştirilmiş bir termoelektrik cihazla ölçülebilir (12). Kalp pili, metalik implant gibi nedenlerle RF uygulamasından çekindiğimiz hastalarda MDA güvenle kullanılabilir. Ayrıca daha hızlı ablasyon yaptığı için “*heat sink*” etkisi daha azdır (112).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08/12/2020 tarih ve 23 sayılı kararı ile bu tez çalışması için onay alınmıştır. Çalışmamız sırasında Helsinki Deklarasyon ilkelerine uyulmuştur. Eylül 2014 ile Aralık 2020 tarihleri arasında cerrahi olarak küratif rezeksiyon düşünülmeyen safra yollarını daraltan tümörü olan ve malign biliyer obstrüksiyon nedeniyle palyatif tedavi amaçlı metalik stent takılan hastalar ile endobiliyer RFA ve MDA sonrası metalik stent takılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların elektronik medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, tanıları, işlem öncesi ve işlem sonrası direk ve indirek bilirubin düzeyleri, işlem bilgileri, işlem komplikasyonları, stent açıklık süreleri, sağ kalım süreleri ve radyasyona maruz kalma süreleri çalışma çizelgesine kaydedildi.

Hasta Seçimi

Merkezimizden veya dış merkezlerden malignite tanısı almış, safra yollarında maligniteye bağlı tıkanıklığı ve buna bağlı sarılığı olan, direkt ve total bilirubin yüksekliği olan, histopatolojik tanı ve görüntüleme bulgularına göre değerlendirilerek opere edilemeyen 122 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta seçim ve dışlama kriterlerimiz tablo-1’de belirtilmiştir.

Tablo-1: Hasta dahil etme ve dışlama kriterlerimiz

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Unrezektabl tümör nedeniyle malign biliyer obstrüksiyonu olan hastalar	Hamilelik
Histopatolojik olarak malignite tanısı olan hastalar	Malignite tanısı olmayan hastalar
Hiperbilirubinemi olması	Düzeltilemeyen koağülopati
18-85 yaş arası	Endoskopik yolla endobiliyer ablasyon yapılan ya da metalik stent yerleştirilen hastalar
Yaşam beklentisi 3 aydan uzun olan hastalar	
Perkütan endobiliyer metalik stent yerleştirilen hastalar	
Perkütan endobiliyer RFA ve MDA yapılan hastalar	

RFA, radyofrekans ablasyon ; MDA, mikrodalga ablasyon

İşlem Öncesi Hazırlık ve Hasta Değerlendirilmesi

Girişimsel radyoloji birimimize işlem yapılması amacıyla yönlendirilen malign biliyer obstrüksiyon tanısı olan hastalara safra yollarının genişliği ve işlem planlanması amacıyla tarafımızca USG inceleme yapıldı. Cilt giriş yeri uygunluğu, asit varlığı, hastanın yatış postürünün uygunluğu değerlendirildi. Hastaların laboratuvar değerleri (koagülasyon parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, bilirubin değerleri, enfeksiyon belirteçleri, tümör belirteçleri) ve patoloji sonuçları değerlendirildi. Kullanılan ilaçlar, geçirilmiş cerrahi öyküsü, ek hastalıklar, kardiyak pil öyküsü sorgulandı. Antikoagülan, antiagregan ilaç kullanan hastaların ilaçları düzenlendi. Kanama parametrelerinde bozukluk olan hastalara destek tedavisi verilerek uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinin 1,5'in altında ve trombosit değeri 50.000'in üstünde olması sağlandı. Hastalara yapılacak işlem ile ilgili bilgilendirme yapıldı, kendilerinden veya vasilerinden sözlü ve yazılı onamlar alındı.

İşlem Basamakları

Perkütan Biliyer Drenaj

Stentleme yapılacak hastalara; işlem öncesinde safra yollarında ödemi azaltmak, dekompresyonu sağlamak, kullanılacak stenti planlamak, ikinci aşama için yol haritası oluşturmak için ilk aşamada biliyer drenaj kateteri takılması planlandı. Hastalar işlemden önce USG ile muayene edildi. İşlem öncesi hastalara 6-8 saat açlık uygulandı. Biliyer girişimden bir saat öncesinde hastalara profilaksi amacıyla 3. kuşak sefalosporin intravenöz olarak uygulandı. Sterilite kuralları uygulanarak işlem bölgesinde iyot içerikli antiseptik solüsyonla deri temizliği yapıp hasta örtüldü. Kısmi sedasyon ve karaciğer kapsülüne ulaşan lokal anestezi altında supin pozisyonunda işleme başlandı. Sağdan girişlerde interkostal aralıktan arkadan öne, lateralden mediale; soldan girişlerde subkostal alandan önden arkaya soldan sağa yönelinecek şekilde girişim planlandı. USG rehberliğinde perkütan yolla mümkün olan en perifer safra yoluna 21 gauge Chiba iğnesi ile girildi. Kontrast madde verilerek safra ağacı görüntülendi. Bu aşamada iğnenin sabit kalabilmesi için özellikle hastanın solunum hareketlerine dikkat edildi. İğnenin iç mandreni çıkarılarak içerisinden 0,018 inç yumuşak uçlu kılavuz tel hilusa ve santrale doğru

floroskopi eşliğinde gönderilip iğne çıkarıldı. Daha sonra kılavuz tel üzerinden 6F kılıflı koaksiyel dilatör sistemi ile safra yoluna girildi. Safra yoluna ulaşıldığında en içteki metalik sertleştirici ve sonrasında plastik dilatör sabit tutularak dış kılıf safra yolu içerisine ilerletildi. Dış kılıf yeterince ilerletildiğinde kılavuz tel ve iç aksam çıkarıldı. Enjektör yardımıyla bir miktar safra sıvısı örnek olarak alındı. Koyulaşmış safra ya da enfekte görünümde geleni olursa kültür amaçlı işlem sonrası kültür antibiyogram gönderildi. Bu aşamada gerekirse yerleştirilen kılıf içerisinden kontrast madde tekrar verilerek darlık bölgesi net olarak ortaya kondu. Kılıf içerisinden 0.035 inç düz ya da J uçlu hidrofilik kılavuz tel ile darlık bölgesine ulaşıldı ve bu aşamada çeşitli kateter ve tel manipülasyonlarıyla darlık geçilerek duodenuma ulaşıldı. Kılavuz tel üzerinden 8F 40 cm internal-eksternal biliyer drenaj kateteri distal ucu duodenum içerisinde kalacak şekilde ilerletilip pigtail formasyonunda yerleştirildi. Kontrol kolanjiyogramda yeri uygunsa kateter kilitlendi ve kilitleme ipi kesilerek 1,0 ipek sütür ile kateter cilde sabitlendi. Darlık bölgesi geçilemeyen hastalarda darlığın proksimaline 8F 25 cm eksternal drenaj kateteri bırakılarak safra yollarının dekompresyonu ve ödem çözülmesinin ardından daha sonra darlık bölgesi geçilerek stentleme işlemi planlandı.

Metalik Stentleme

Kateter yerleştirilmesinde sonraki günlerde işlemin ikinci aşaması olan stentleme işlemine geçildi. Steril şartlar sağlandıktan sonra sedasyon ve lokal anestezi altında mevcut drenaj kateterinden kontrast madde verilerek kolanjiyografik görüntüler elde olundu. Kateterin kilidi açılıp içerisinden düz uçlu 0.035 inç hidrofilik kılavuz tel ilerletildi ve kateterin distal pigtail kısmı düzleştirilerek kateter çekildi. Tel üzerinden 7-10F vasküler kılıf safra yoluna ilerletilerek yerleştirildi. Daha önceden takılması planlanan stent tel üzerinden taşınarak darlık bölgesine ulaştırıldı. Stentin distal ve proksimal markırları darlık bölgesinin her iki ucunda 1-2 cm normal lümen sarkacak şekilde özenle yerleştirildi. Kısmi açılmama durumlarında stent içi balon dilatasyon uygulandı. Vasküler kılıftan verilen kontrast madde ile alınan görüntülerde stent patensisi teyit edildi. Erken dönemde hematoma ve debrislere ikincil stentte tıkanıklık oluşmaması için kısa süreli biliyer drenaj kateteri bırakıldı. Birkaç gün sonra mevcut drenaj kateterinden kontrast madde

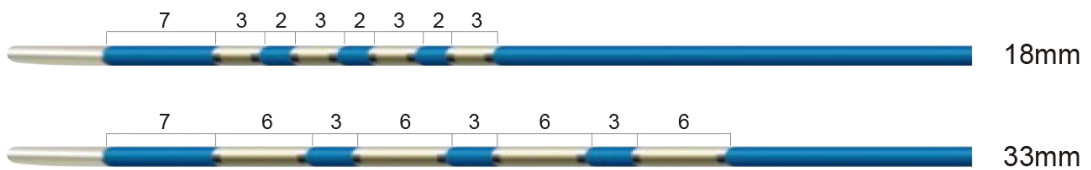
verilerek yapılan kolanjiografik incelemede stent açıklığı ve distale geçiş teyit edildiği takdirde drenaj kateteri çekildi.

Radyofrekans Ablasyon

Sekiz hastada darlık bölgesine metalik stentleme öncesinde RFA uygulandı. RFA için kullanılan jenaratör Güney Kore menşeli STARmed Co., Ltd. firmasınca üretilen Taewoong Medical'in distribütörlüğünü yaptığı VIVA COMBO RF JENERATÖR VCS10 modelidir (şekil-5). Kullanılan RF probu aynı firmanın ELRA TM electrode (Taewoong Medical) bipolar kateteridir. Kateterin 4 adet elektrodu vardır. Toplam elektrod uzunluğu 33 ve 18 mm olmak üzere 2 farklı çeşidi mevcuttur (şekil-6).

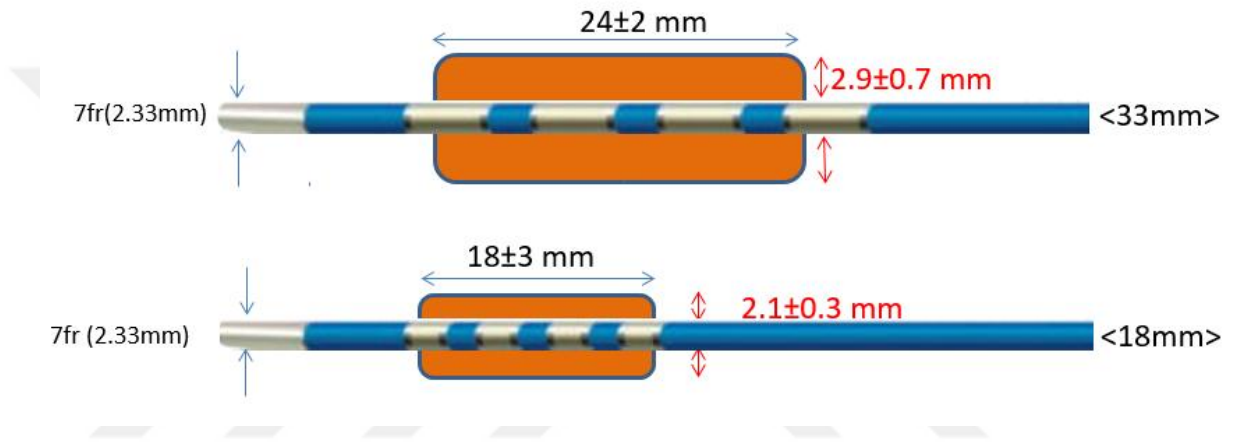


Şekil-5: Radyofrekans jenaratörü



Şekil -6: Endolüminal radyofrekans ablasyon probu

ELRA (Endolüminal radyofrekans ablasyon) bipolar bir probdur. Topraklama pedine ve soğutma sistemine gerek yoktur. Prob üzerinde bulunan sensörler sayesinde dokunun direncini (Empedans), doku ısınıp anlık olarak işlem esnasında ekranda gösterir. Cihaz 2 dk boyunca enerji verir. Isı derecesi hangisine ayarlanır ise doku o ısıya ulaştığında ayarlanan gücü keser. Doku ısısı ayarlanan değerden 5 derece düşünce tekrar ayarlanan gücü vermeye başlar. Otuz üç milimetre uzunluktaki elektrot 10 watt güç uygulayarak 2 dakikada $24(\pm 2)$ mm uzunluk ve $2,9(\pm 0,7)$ mm çapında; 18 mm uzunluğunda olan ise 7 watt güç uygulayarak 2 dakikada, $18(\pm 3)$ mm uzunluk ve $2,1(\pm 0,3)$ mm çapında düz lümen şeklinde ablasyon yapar (Şekil-7).



Şekil-7: Üstteki 33 mm uzunluktaki prob 10 watt güç uygularken, 18 mm uzunluktaki prob 7 watt güç uygulamaktadır.

Stentlemeden önce ablasyon yöntemleri kullanılacaksa işleme genel anestezi altında başlandı. Benzer hasta hazırlığı ve işlem basamaklarının ardından vasküler kılıf içerisinden tel üzerinden RF ablasyon probu ile darlık bölgesine ulaşıldı. RF jeneratörüne bağlanmış olan prob markırlarının uygun yerleşimi teyit edildikten sonra ablasyon işlemi gerçekleştirildi. Dar segmentin uzunluğuna göre bazı hastalarda rekürren ablasyon uygulandı. Olası striktürlerden kaçınmak için papilladan güvenli şekilde uzak duruldu. Daha sonra RF probu çıkarılarak aynı tel üzerinden darlık düzeyine uygun şekilde stent yerleştirildi.

Mikrodalga Ablasyon

Ablasyon sistemi, bir mikrodalga jeneratörü (AveCure Intelligent Controller, MedWaves Inc, CA, ABD) ve 14 G 120 cm'lik bir mikrodalga anteninden (AveCure SuperFlex Smart Catheter, MedWaves Inc, CA, ABD) oluşmaktadır (Şekil-8).



Şekil-8: Mikrodalga anteni ve jeneratörü

Ablasyon anteninin; içinde lümen olmayan 120 cm'lik esnek bir shaftı vardır ve ucunda enerji vererek dokuda elipsoid şekilli yakma işlemini sağlayan standart 2,5 cm uzunluğunda elektrod bulunur. Antenin iç yapısının delikli olmaması nedeniyle bu sistem tel üstünden çalışmamaktadır. Anten 7F vasküler kılıf ya da kateter içerisinden gönderilebileceği gibi kılavuz telin yanından da işlem bölgesine ilerletilebilir. Bu nedenle kılavuz telin işlem sırasında yerinde olduğu sıklıkla kontrol edilmeli ve ekstra özen gösterilmelidir. Bizim çalışmamızda MDA uyguladığımız hastalardan sadece 2'sinde vasküler kılıf içerisinden ilerletilmiş olup diğer hastalarda kılavuz tel yanından çalışıldı.

Mikrodalga jeneratöründe sıcaklık ve ablasyon süresi ayarlanabilir. Bu iki parametre, ablasyon bölgesinin boyutunu belirler. Örneğin; 80 derece sıcaklıkta 60 saniye boyunca ablasyon işlemi gerçekleştirilirse sistem 1,2 kJ enerji üretir ve 1,0x1,9 cm alanda etkili olur (Tablo-2). Aynı bölgeye ya da çevresine tekrarlayan ablasyon işlemleri uygulanabilir.

Tablo-2: Mikrodalga ablasyon parametreleri

Zaman (sn)	Sıcaklık (°C)	Ablasyon alanı Uzunluk x genişlik (cm)	Enerji (kJ)
15	80	0,5*1,2	0,03
30	80	0,6*1,5	0,06
45	80	0,9*1,7	0,09
60	80	1,0*1,9	1,2
90	80	1,0*2,4	1,8
120	80	1,1*2,5	2,2
180	100	1,5*2,5	4,0
300	100	1,8*3,0	6,0
450	100	2,0*3,5	8,5

Sistem, 902–928 MHz dalga boyunda mikrodalgalar üretir ve gücü dokuya 6–10 watt aralığında otomatik olarak aktarır. Antenin distal ucuna yerleştirilmiş sensör, ablasyon bölgesindeki sıcaklık değişikliklerini algılar böylece jeneratör, güvenli ablasyon için güç çıkışını kontrol eder. Enerji, hedef sıcaklık ayarlanarak sıcaklık kontrollü modda verilebilir. Sistem, dokuya iletilen enerji yüzdesini ileri ve geri güç ölçümleriyle ölçer. Dokuya iletilen enerji azaldığında; örneğin, mikrodalga kateter doku ile temas halinde olmadığında, enerji transferi otomatik olarak kesilir. Sistem ayrıca sürekli sıcaklık, enerji ve zaman kontrolleri gerçekleştirir. Tüm bu özellikler safra yollarında ve bağırsak lümeninde perforasyon gibi komplikasyonlara karşı koruyucu olup, enerjinin maksimum verimlilik ve güvenlikle dokuya iletilmesini sağlar.

Diğer işlemlerde de olduğu gibi MDA+stentleme yapılacak hastalara da işlemten önce safra yollarındaki ödemi azaltmak ve dekompresyonu sağlamak için perkütan biliyer drenaj kateteri takıldı. Ortalama 7-15 gün sonra hastalar ikinci seans

işleme alındı. Mevcut kateterden öncelikle son durumu görmek amacıyla kontrast madde verilerek kolanjiografi elde edildi. Daha sonra kateter içerisinden hidrofilik kılavuz tel ilerletilerek drenaj kateteri çıkarıldı ve tel üzerinden vasküler kılıf yerleştirildi. Vasküler kılıf mümkün olduğunca hilusa ilerletilmeye çalışıldı. İşlem bölgesine ablasyon amacıyla MD anteni ile ilerlerken kolanjiografi görüntüleri rehber olarak kullanıldı. Çoğu hastada MD anteni kılavuz telin yanından uygun pozisyonuna kolaylıkla ilerletilebildi. Yalnızca 2 hastada uzun vasküler kılıf kullanılarak, anten kılıf içerisinden ilerletildi. MD anteni uygun pozisyona konumlandırılınca ablasyon işlemi yapıldı. Daha sonra MD anteni çıkarılarak vasküler kılıf içerisinden balonla açılan ya da kendiliğinden açılabilir metalik stent darlık bölgesine yerleştirildi. Ablasyon tedavilerinin ardından olası komplikasyonların tespiti (perforasyon, fistül..) ve stent patensisinin kontrolü amacıyla vasküler kılıftan verilen kontrast madde ile kolanjiografik görüntüler elde edildi. İşleme bağlı hematoma ve debrislerin stentte erken tıkanmaya yol açmaması ve olası ikincil girişimlere rehberlik etmesi amacıyla birkaç günlüğüne biliyer drenaj kateteri yerleştirildi. Kontrol kolanjiyogramda stent patensi ve normal safra akışı görülünce kateter çıkarıldı.

İşlem Sonrası Takip

Tüm hastalar işlemle ilgili oluşabilecek herhangi bir komplikasyon için 24 saat gözlendi. İşlem sonrası bir doz seftriakson verildi ve taburcu olana kadar intravenöz hidrasyona devam edildi. İlk ay haftada bir, ardından ayda bir fizik muayene, laboratuvar analizi ve ultrasonografi ile takip edildi. Takip sırasında hastaların genel durumu, işlem komplikasyonları, stent açıklığı, sağkalım süresi, serum bilirubin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri ve diğer laboratuvar değerleri kaydedildi. Takiplerde progresif bilirubin yüksekliği olan hastalarda stent tıkanıklığını değerlendirmek amacıyla kolanjiografi yapılarak gerek görülen hastalara aynı seansta girişim planlandı.

Terimlerin Tanımlanması ve Değerlendirme

Teknik başarı: Ablasyon sonrasında ya da ablasyon yapılmaksızın metalik stent uygulamasını takiben verilen kontrast maddenin distale geçişinin gösterilmesi

Klinik başarı: İşlem sonrası bilirubin değerlerinde progresif azalma ve hiperbilirubinemi klinik bulgularında gerileme

Erken dönem komplikasyonlar: İşlem sonrası 30 gün içinde gelişen komplikasyonlar

Geç dönem komplikasyonlar: İşlem sonrası sonrası 30 gün ve sonrasında gelişen komplikasyonlar

Kolanjit: Sarılık, titremenin eşlik ettiği aralıklı ateş ve sağ üst kadranda bulguları ve bilirubin artışı saptanması

Tümöral ingrowth: Tümör dokusunun stent deliklerinden stent lümenine doğru büyümesi

Tümöral overgrowth: Tümör dokusunun stentin distal veya proksimal ucundan lümenine doğru büyümesi

Sağkalım süresi: İşlemden ölüme kadar geçen süre

Stent patensi: İşlemden sonra stentin tıkanmasına kadar geçen süre

Stent tıkanıklığı: İşlemden sonra tekrar sarılığın ortaya çıkması, total bilirubin değerinin progresif artması ve/veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile stent içerisinde kontrast madde geçmediğinin gösterilmesi.

İstatistiksel Analiz

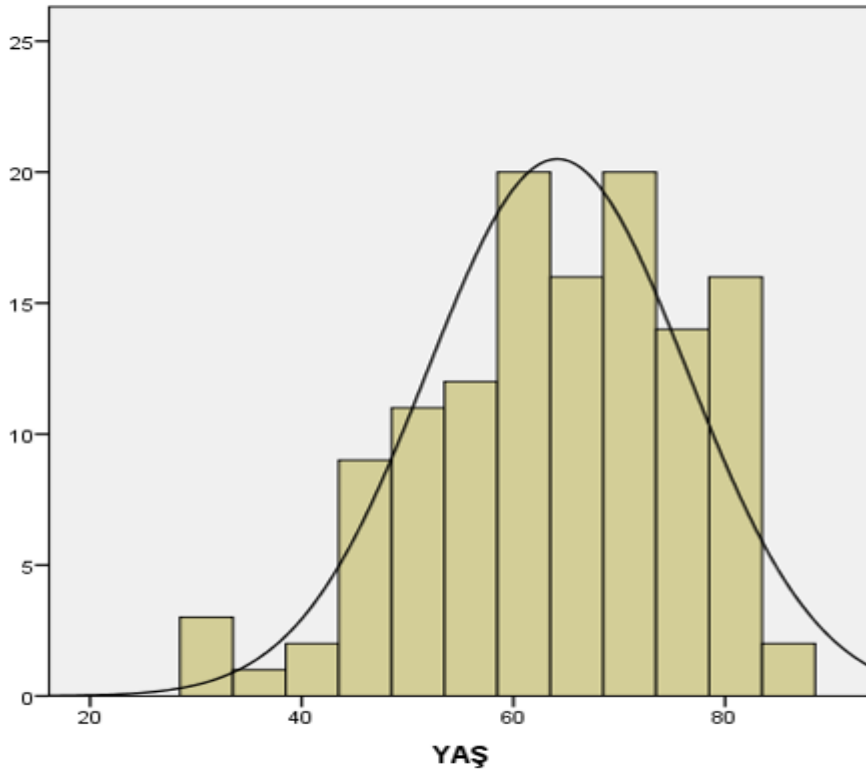
Veriler SPSS 22.0 paket programıyla analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu ‘One-Sample Kolmogorov Smirnov’ testiyle test edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise ‘Ki Kare Analizi’ ile incelendi. Risk faktörlerinin incelenmesinde ise ‘Lojistik Regresyon Analizi’ kullanıldı. İşlem öncesi ve sonrası bilirubin değerlerini kıyaslamak için ise ‘Paired Sample T Test’ kullanıldı. Hastaların sağ kalım ve stent açık kalım süreleri ‘Kaplan-Meier’ eğrileri ile değerlendirildi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Eylül 2014 ile Aralık 2020 tarihleri arasında unrezektable tümörü olan ve malign biliyer obstrüksiyonu nedeniyle palyatif tedavi amaçlı metalik stent takılan toplam 122 hastamız mevcuttu. Bunlardan toplamda 101 hastaya darlık bölgesine ablasyon yapılmadan metalik stent uygulandı. Ablasyon yapılan 21 hastamızın 13 tanesine MDA ve 8 tanesine RFA uygulandı. Ablasyon yapılmadan sadece metalik stent takılan 2 hastaya instent oklüzyon nedeniyle stent içi MDA uygulandı. MDA sonrası stent takılan 1 hastaya ve RFA sonrası stent takılan 1 hastaya da stent içi oklüzyonlar nedeniyle endobiliyer MDA uygulandı. Stent içi MDA uygulanan bu 4 hastadan ikisine tekrar stent takılırken diğer iki hastaya tekrar metalik stent takılmasına gerek görülmedi. Stentleme öncesi çoğu hastamızda metalik stentleme ve ablasyon öncesi biliyer drenaj kateteri takılarak dekompresyon ve girişime ikincil ödemin gerilemesi beklendi. Sadece 3 hastaya drenaj işlemi sırasında uygun görülerek aynı seansta stentleme yapıldı.

Hastaların Demografik Özellikleri

İşlem yapılan hastaların 52'si kadın (%42,6) 70'i erkek (%57,4) olup yaşları 31 ile 85 (ortalama 64,2) arasında değişmekteydi. Kadın hastaların yaşları 33 ile 85 arasında olup ortalama 66,26; erkek hastaların ise 31 ile 83 aralığında olup ortalama yaşları 62,7 idi. Yaşa göre normal dağılım grafiği şekil-9'da gösterilmiştir.



Şekil-9: Verilerin normal dağılıma uygunluğu One-sample Kolmogorov Smirnov testiyle test edildiğinde normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Yaşa göre normal dağılıma uyduğu grafikte belirtilmiştir.

Hastalarımızda görülen en sık patolojik tanılar kolanjiokarsinom ve pankreas kanseri olarak bulundu. Hastaların safra yolundaki hesaplanan darlık uzunlukları ortalama 28,75 (5-96) mm olarak hesaplandı. Darlık bölgelerine göre incelendiğinde hastalarda en sık görülen darlık tipleri sırasıyla; distal koledok (n=46), multisegment darlıklar (n=32), proksimal koledok (n=28), koledok orta kesim (n=13), stent içi (n=4) ve anastomoz hattı (n=3) darlıkları idi. Perihiler kolanjiokarsinomu olan 32 hastadan Bismuth sınıflamasına göre hasta sayıları sırasıyla tip-1 (n=11), tip-2 (n=6), tip-3a (n=4) tip-3b (n=5) ve tip-4 (n=6) şeklindeydi.

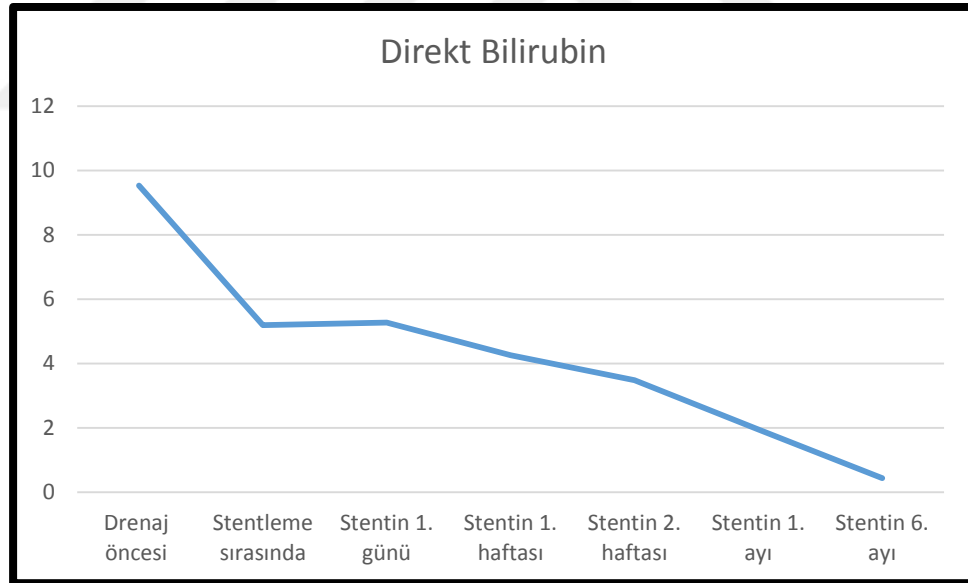
Hastalarımızın demografik özellikleri, patolojik tanıları ve darlık özellikleri Tablo-3'te belirtilmiştir.

Tablo-3: Hastalarımızın demografik özellikleri, patolojik tanıları ve darlık özellikleri

Hasta Sayısı	122
Cinsiyet Kadın Erkek	52 70
Yaş(aralık, ortalama) Kadın Erkek	33-85 (62,26) 31-83 (62,7)
Malignite Kolanjiokarsinom Perihiler Bismuth-1 Bismuth-2 Bismuth-3a Bismuth-3b Bismuth-4 Distal İntrahepatik Pankreas Kolon Mide Safra Kesesi HCC Akciğer Duodenum Meme Over Serviks RCC GİST Mesane	11 6 4 5 6 6 2 34 18 12 4 4 2 2 1 1 1 1 1 1 1
Darlık Bölgesi Proksimal Orta Distal Multisegment Anastomoz Stent içi	28 13 46 32 3 4
Darlık Uzunluğu(mm) Aralık Ortalama	5-96 28,63

Ablasyon zamanlarına bakıldığında RFA yapılan hastaların ortalama ablasyon zamanı 240 (120-360) saniye ve MDA yapılanlarda 323 (60-750) saniye olarak hesaplandı.

Biliyer drenaj kateteri takılmasından önce başvuru anında hastaların ortalama direkt bilirubin değerleri ortalama 9,53 bulundu. Biliyer stentleme yapılmadan önce hastaların ortalama direkt bilirubin değerleri ortalama 5,20, stentleme sonrası birinci gün bakılan ortalama direkt bilirubin değerleri 5,27, birinci hafta bakılan direkt bilirubin değerleri ortalama 4,26, ikinci hafta bakılan direkt bilirubin değerleri ortalama 3,48, birinci ay bakılan direkt bilirubin değerleri ortalama 1,95, altıncı ay bakılan direkt bilirubin değerleri ortalama 0,44 bulundu. (Grafik halinde şekil-10'da gösterilmiştir). Ablasyon yapılan ve yapılmayan grupların direk bilirubin değerlerindeki zamanla değişimin 1.hafta, 1.ve 6. aylarda her iki grupta anlamlı farklı olmadığını bulduk (p değerleri sırasıyla; 0,152, 0,093 ve 0,453).



Şekil-10: Direkt bilirubin değerlerinin zamanla değişimi

Ablasyon yapılmadan metalik stent takılan 101 hastanın 11'inde işleme bağlı komplikasyon gelişti. Dört hastada işlem sırasında hemobili, 2 hastada erken dönemde kolanjit, 1 hastada işlemden iki gün sonra karaciğer apsesi gelişti. İşlem

sonrası 2 hastada peritona safra kaçağı gelişti ve bunlardan birinde apse oluşurken diğer hastada kaçak kendiliğinden geriledi. İşlem sonrası ikinci haftada bilirubin değerleri düşmeyen bir hastanın yapılan kontrollerinde stentin papilladan yukarıya doğru tümöral overgrowtha bağlı migre olduğu görüldü. Bir hastada ise işlem sonrası 70. günde geç dönem karaciğer apsesi gelişti.

Ablasyon yapılan 25 hastanın birinde MDA sonrasında alınan kolanjiografik incelemede duodenuma fistül geliştiği görüldü. Hastada sonrasında tekrarlayan inatçı hepatik, kolanjitik, peritoneal ve ciltaltı apseler oluştu. Multipl kateterizasyon, çoklu antibiyotik tedavileri altında hasta kolanjiyosepsis nedeniyle 5. ayda kaybedildi. Bilioenterik anastomozu da olan bir hastada işlem sonrası 18. günde erken dönem kolanjitik apse gelişti ve hasta kolanjiyosepsis nedeniyle kaybedildi. Bir hastada işlemden sonra erken dönemde geçmeyen karın ağrısı ve ateş nedeniyle yapılan incelemede karaciğerde subkapsüler apse görüldü. Bir hastada işlemden sonra cilt altına safra sızıntısına bağlı koleksiyon oluştu ve drenaja yanıt verdi. Bir hastada ise geç dönemde işlemden 72 gün sonra kolanjiyosepsis gelişti.

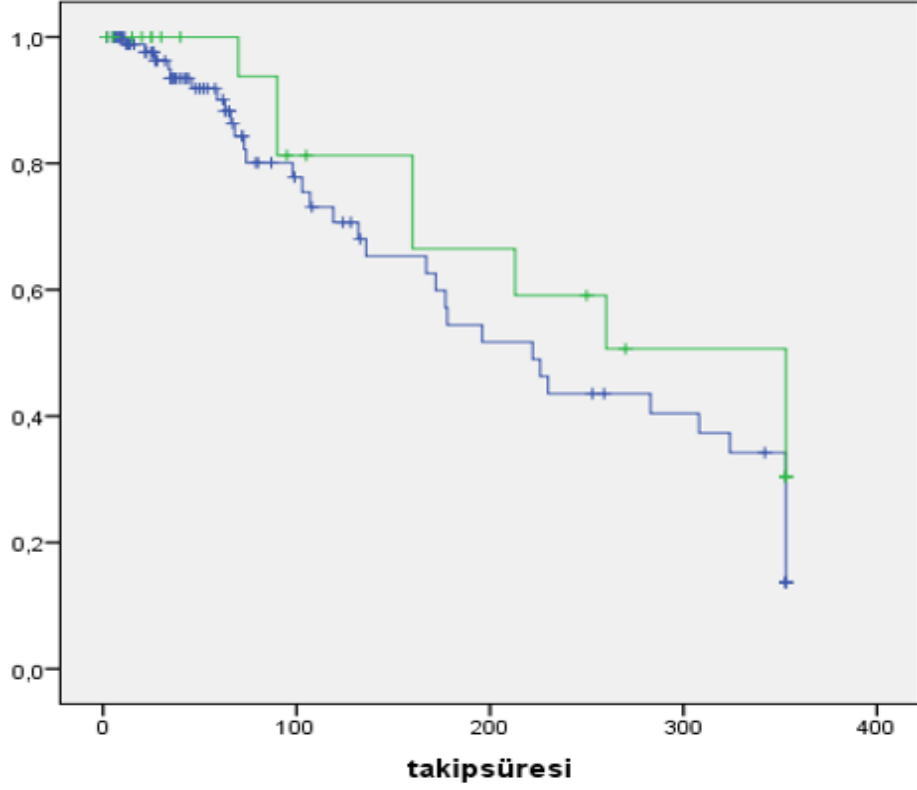
Ablasyon yapılmadan stent takılan hastalarda komplikasyon oranı yaklaşık %11, ablasyon yapılanlarda %20 bulunmuş olup yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,023$).

İşlem sürelerini kıyasladığımızda ablasyon kullanılan hastalarda ortalama işlem süreleri 47 (19-105) dk ve ablasyon kullanılmayan hastalarda 28 (5-98) dk olarak bulundu. Her iki yöntemin işlem süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,683$).

Sağkalım sürelerine bakıldığında hastalarda ortalama ölüm zamanı 123 (2-1055) gün bulundu. Ablasyon yapılan 2 hastamız ve ablasyonsuz stent takılan 3 hastamız yaşamına devam etmektedir. Ablasyon ve sadece metalik stent karşılaştırıldığında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,105$).

Stent açıklık süreleri değerlendirildiğinde ablasyon yapılanlarda ortalama açıklık süresi 255,7 (+/- 30,1) gün ve sadece metalik stent yapılanlarda stent açıklık süresi ortalama 219,6 (+/- 17,8) gün bulunmuş olup her iki grup karşılaştırıldığında

stent açık kalma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,218$). Stent açıklık süreleri şekil-11’de gösterilmiştir.



Şekil-11: Ablasyonun stent açıklığı üzerine etkisi. Üstteki grafik ablasyon yapılan hastalar, alttaki grafik sadece metalik stent takılan hastalar.

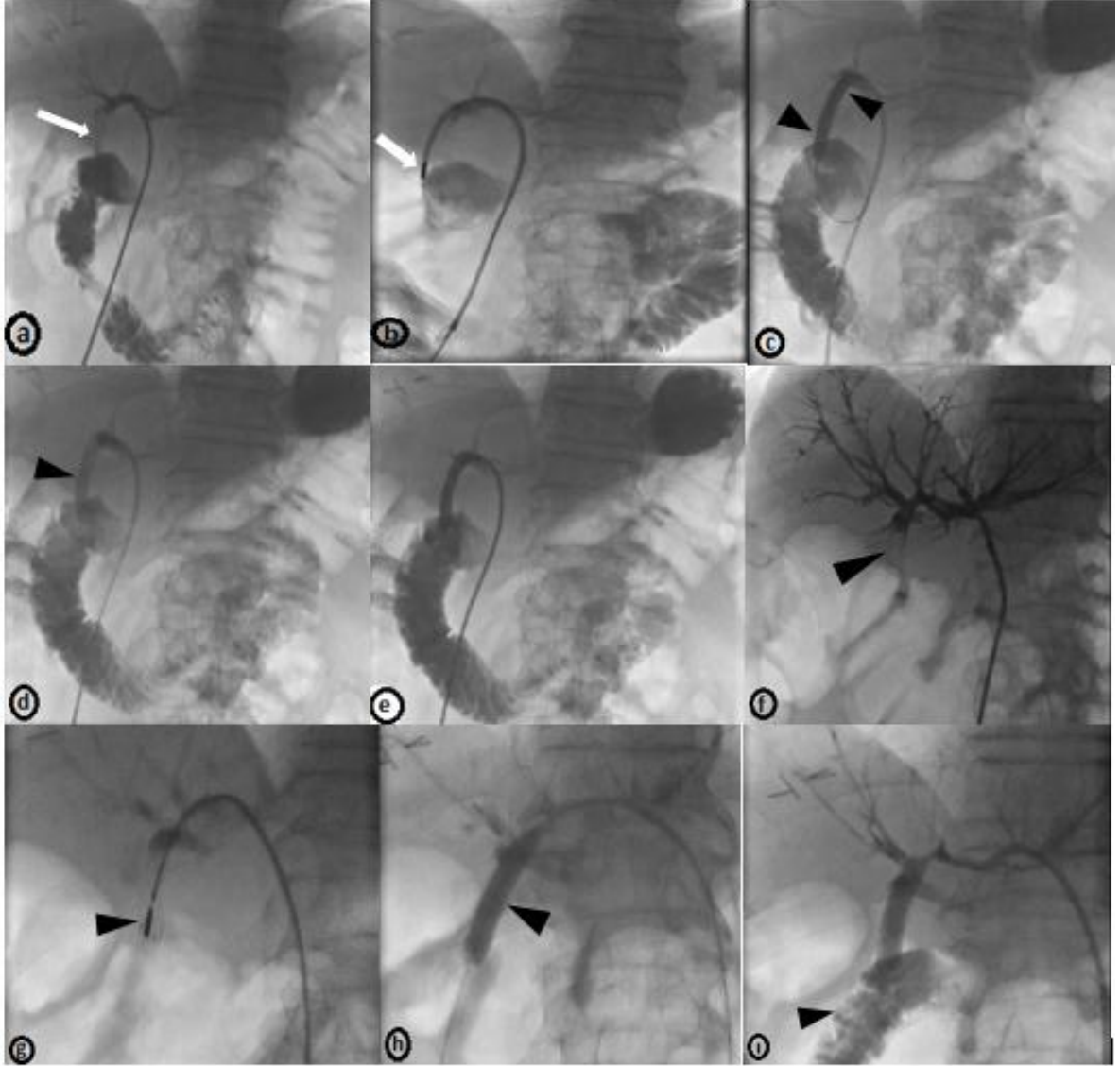
4.1-OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu-1: 37 yaşında mide adenokarsinomu nedeniyle gastrektomize kadın hastanın operasyon bölgesinden karaciğer hilusuna uzanan nüks kitlesi mevcuttu. Hastada ekstrahepatik basıya ikincil safra yollarında dilatasyonu olması nedeniyle hastaya tarafımızca RFA ablasyon sonrası metalik stentleme yapıldı. Hastanın işlem sonrası karın ağrısının geçmemesi ve sağ kadranda ele gelen şişlik olması nedeniyle yapılan incelemede subkapsüler apse izlendi.



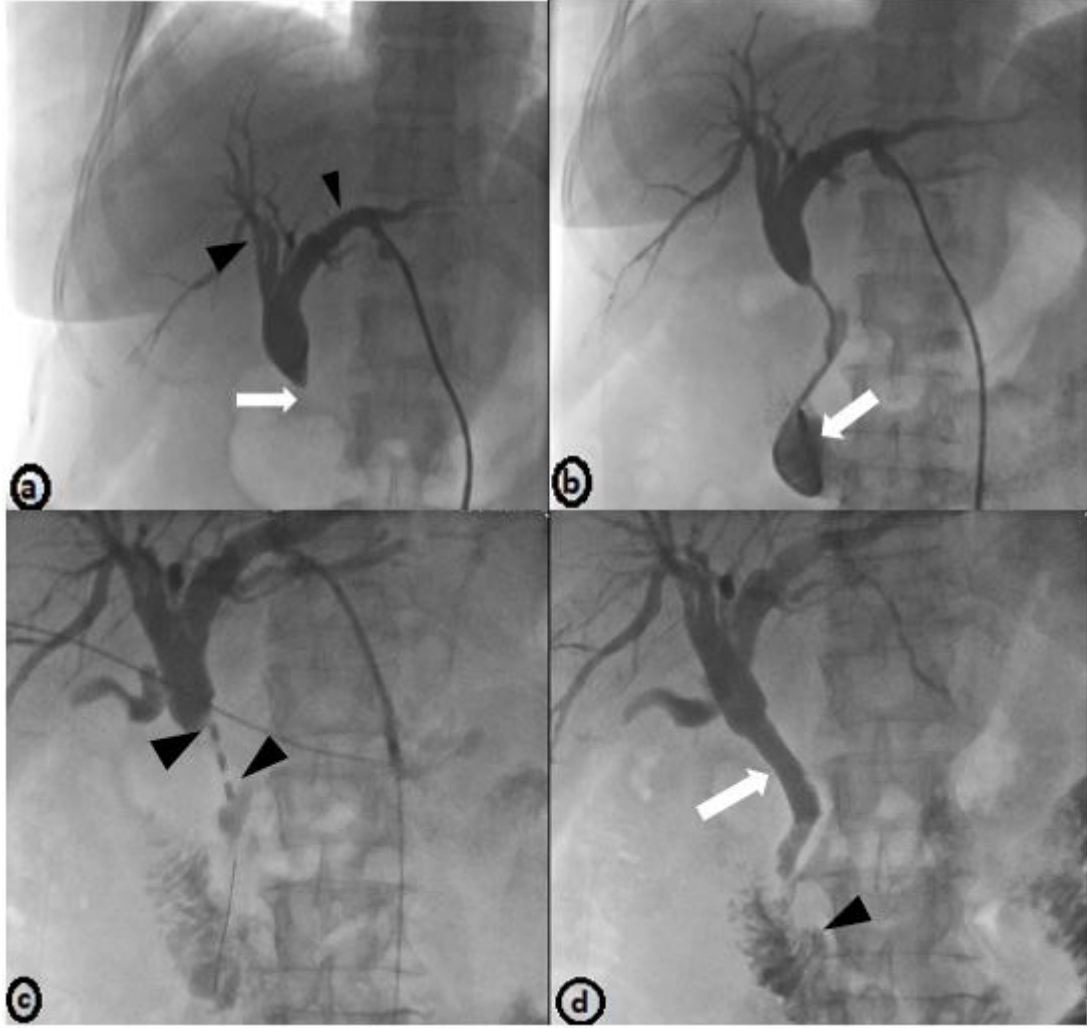
a: Perkütan transhepatik kolanjiografide koledok orta-distal kesimde darlık (ok) ve intrahepatik safra yollarında genişleme mevcut (ok başları) **b:** Darlık geçilerek internal- eksternal biliyer kateter(ok) takılması **c:** Darlık bölgesinin balon (ok başları) ile dilatasyonu **d:** Darlık bölgesine radyofrekans ablasyon uygulanması (ok) **e:** Ablasyon bölgesine balon expandible stent yerleştirilmesi (ok başları) **f:** Kontrast maddenin duodenuma geçişinin gösterilmesi (ok) **g:** İşlemden sonra subkapsüler alanda hava dansitesi içeren (ok başı) apse ile uyumlu koleksiyon (ok) **h:** Distal koledoktan duodenuma uzatılmış stent görüntüsü (ok başı).

Olgu-2: 69 yaşında primer kolon adenokarsinomu ve karaciğerde yaygın metastazları olan erkek hastanın tetkiklerinde safra yollarında genişleme ve koledok orta kesimde malign darlık izlenmesi üzerine inoperabl kabul edilerek, darlık bölgesine MDA ve stentleme yapıldı. Yaklaşık 3,5 ay sonra bilirubin değerlerinin yükselmesi nedeniyle yapılan kolanjiografide stent içi tıkanıklık izlendi. Hastaya stent içi MDA ve re-stent yapıldı.



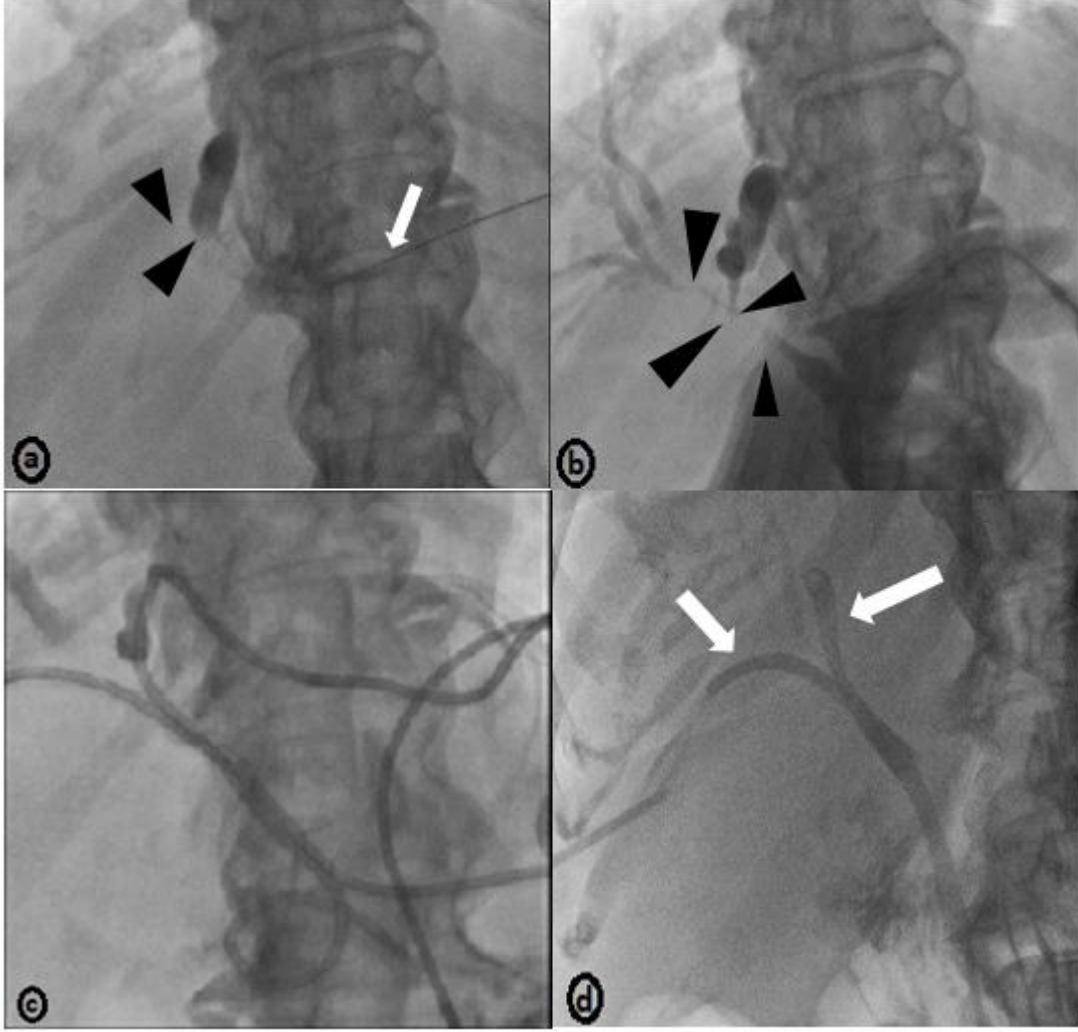
a: Perkütan transhepatik kolanjiografide koledokta darlık mevcut (ok) **b:** Darlık bölgesine MDA işlemi uygulanması (ok başı) **c:** Ablasyon işleminden sonra darlık bölgesine balon uygulanması (ok başları) **d:** Ablasyon bölgesine balon expandible stent yerleştirilmesi (ok başı) **e:** Kontrast verilerek stent açıklığının görülmesi **f:** Takipte stent tıkanıklığının gösterilmesi (ok başı) **g:** Stent içerisine MDA uygulanması (ok başı) **h:** Ablasyon sonrası balon expandible re-stent uygulanması (ok başı) **i:** Kontrast madde verilerek lümen açıklığının gösterilmesi, duodenuma kontrast geçişi (ok başı)

Olgu-3: 70 yaşında pankreatik adenokarsinom tanılı kadın hastanın koledok distalinde tümöral obstrüksiyon ve buna bağlı safra yollarında genişleme mevcuttu. İlave hastalıkları ve tümör yükünün fazla olması, eşlik eden invazyon bulguları nedeniyle hasta inoperabl kabul edilerek palyasyon amacıyla tarafımızca RFA sonrası metalik stentleme yapıldı.



a: Perkütan transhepatik kolanjiyografide koledok distal kesimde darlık (ok) ve intrahepatik safra yollarında genişleme (ok başları) mevcut. **b:** Darlık geçilerek internal- eksternal biliyer drenaj kateteri (ok) takılması **c:** Darlık bölgesine radyofrekans ablasyon işlemi uygulanması (ok başları) **d:** Ablasyon işleminden sonra darlık bölgesine balon expandible stent (ok) uygulanması ve duodenuma kontrast madde (ok başı) geçişinin gösterilmesi.

Olgu-4: 71 yaşında, perihiler bölgede bismuth sınıflamasına göre tip 4 kolanjiokarsinomu bulunan kadın hasta inoperabl kabul edilerek, darlık bölgelerine sağdan ve soldan Y konfigürasyonlu metalik stentleme işlemi yapıldı.



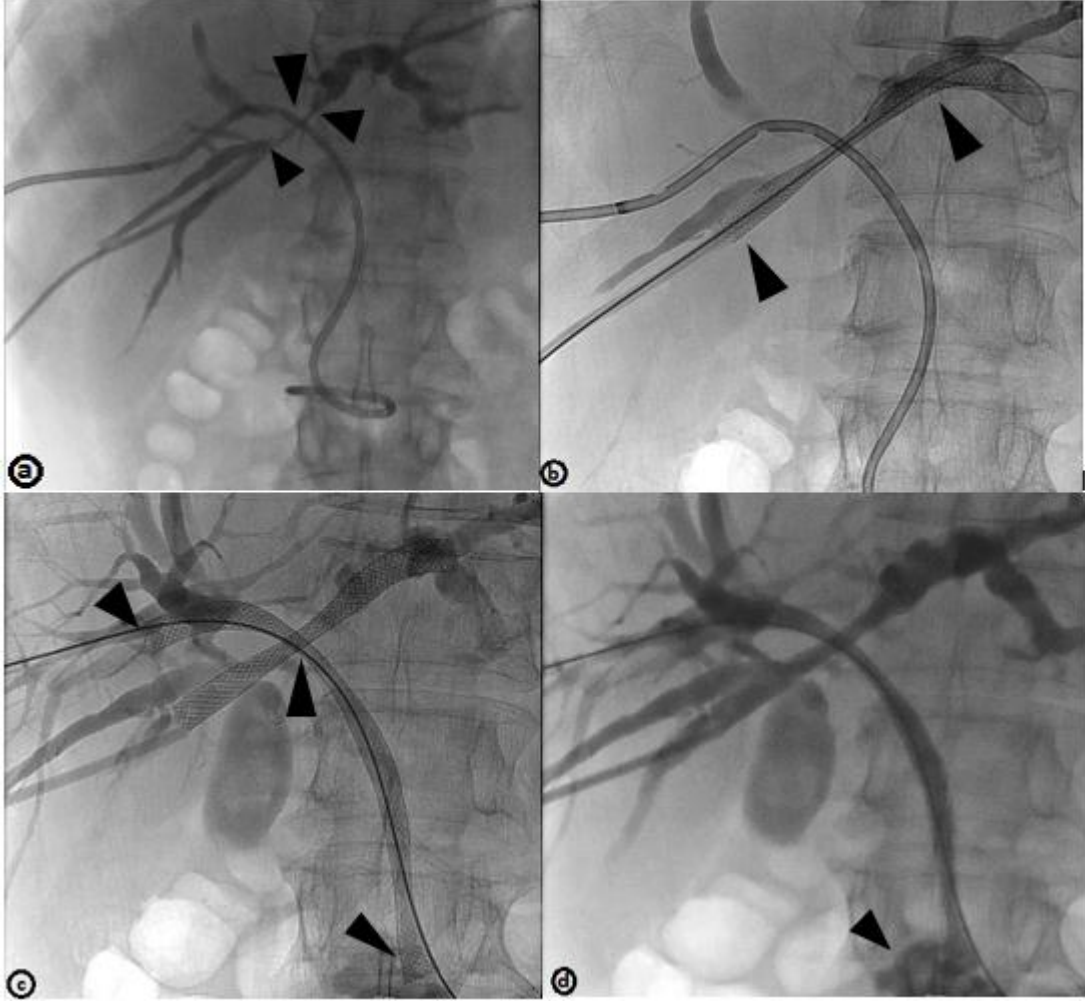
a: Soldan yapılan perkütan transhepatik kolanjiografide (ok) koledoğa ve sağ safra yollarına geçiş izlenmedi (ok başları) **b:** Perihiler bölgede Bismuth-4 kitleye ikincil ana ve her iki hepatik kanala uzanan darlık görünümü (ok başları) **c:** Sağ ve sol safra yollarına bilateral internal- eksternal biliyer drenaj kateteri takılması **d:** Sağdan ve soldan koledoğa uzatılan Y konfigürasyonlu metalik stentler (oklar).

Olgu-5: 71 yaşında kolon adenokarsinomu olan erkek hastanın karaciğerde yaygın metastazları ve kitle etkisiyle koledok distal kesimde darlık mevcuttu. İnoperabl kabul edilen hastaya metalik stentleme yapıldı. Yaklaşık bir ay sonra takipte stentin tıkandığı görüldüğü üzerine instent MDA ve re-stent yapıldı.



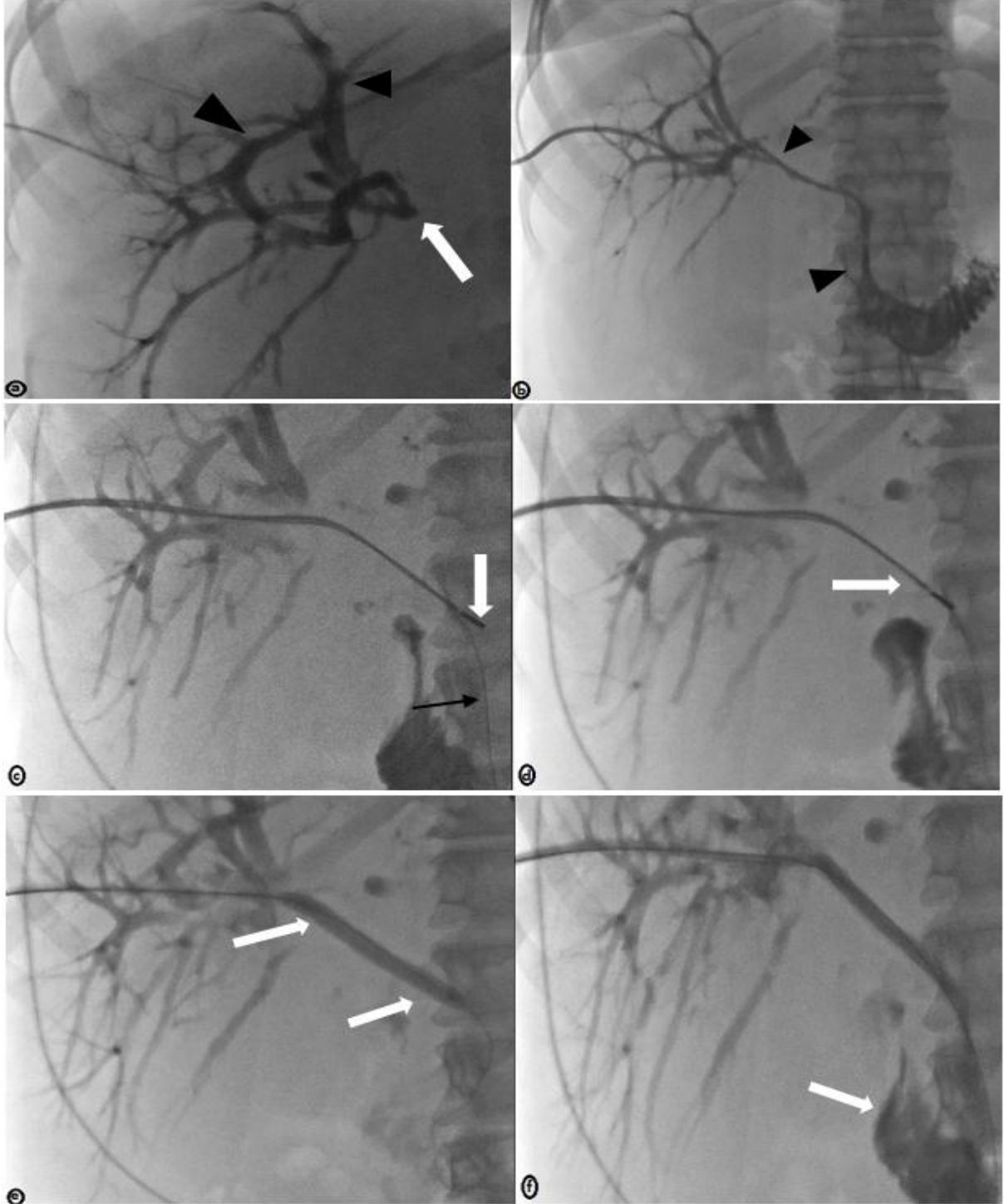
a: Perkütan transhepatik kolanjiografide koledok distal kesimde darlık (ok başı) ve intrahepatik safra yollarında genişleme (ok) mevcut **b:** Darlık bölgesine kendiliğinden genişleyebilen wall stent (ok başları) koyulması **c:** Takipte instent minimal kontrast geçişine izin veren tıkanıklığının gösterilmesi (ok) **d:** Kateter içerisinden (siyah ok) MDA probunun (beyaz ok) stent distaline konumlandırılması **e, f:** Stent distaline ve stent içerisine MDA uygulanması (ok başları) **g:** Ablasyon sonrası kendiliğinden genişleyebilen stent içi stent uygulanması (ok) **h:** Kontrast madde verilerek lümen açıklığının ve duodenuma kontrast geçişinin gösterilmesi (ok başları)

Olgu-6: 71 yaşında, perihiler bölgede bismuth sınıflamasına göre tip 2 kolanjiokarsinomu bulunan erkek hasta inoperabl kabul edilerek, darlık bölgelerine sağdan koledoğa ve sağdan sola T konfigürasyonlu metalik stentleme işlemi yapıldı.



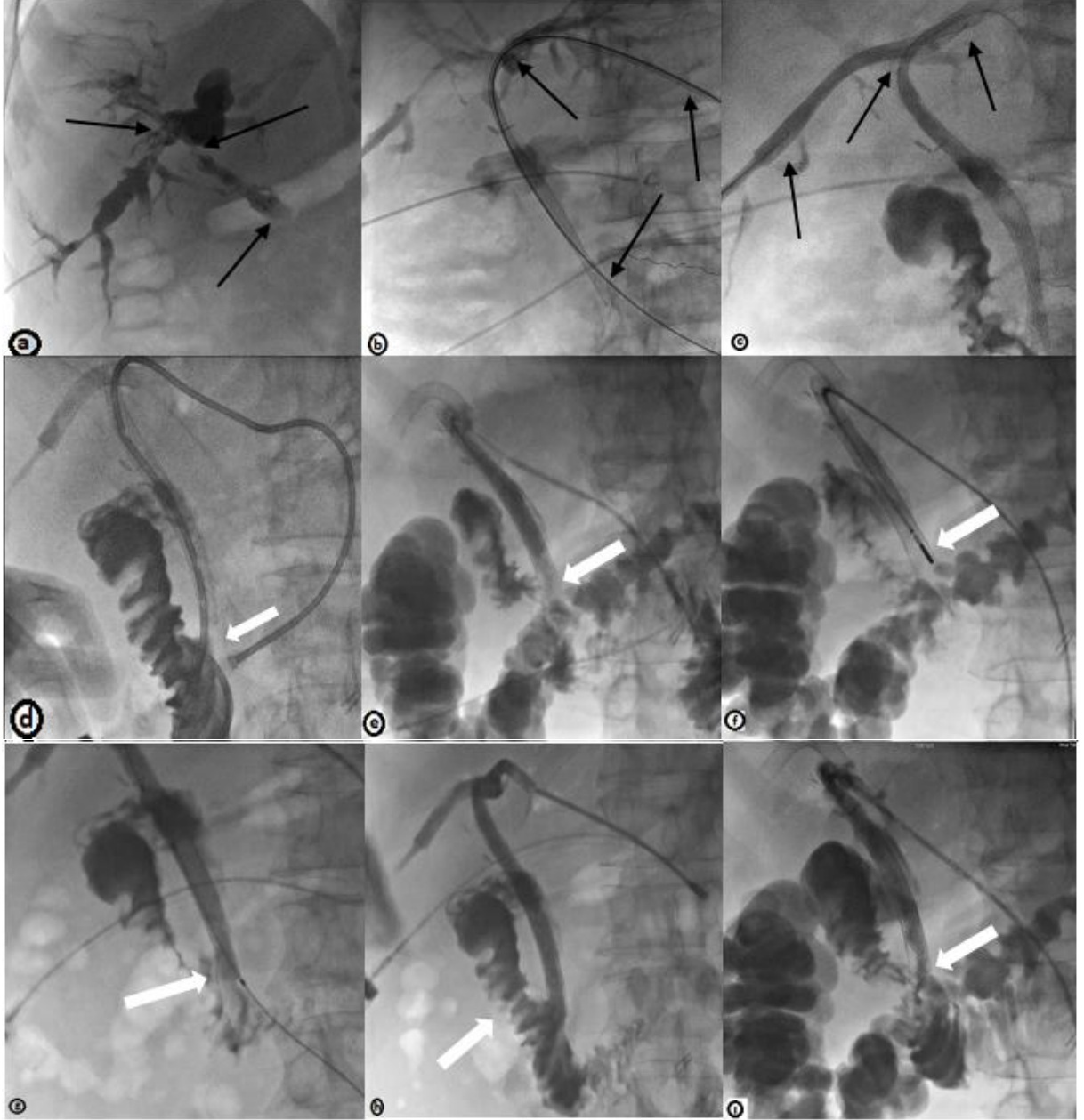
a: Sağdan yapılan perkütan transhepatik kolanjiografide perihiler bölgede Bismuth-2 kitleye ikincil her iki hepatik kanala uzanan darlık görünümü mevcut (ok başları) **b:** Sağdan sola uzatılarak yerleştirilen metalik wall stent görünümü (ok başları) **c:** İlk stentin striatlarından geçirilerek ikinci stentin koledoğa T konfigürasyonunda uzatılması (ok başları) **d:** Lümen açıklığının sağlandığının gösterilmesi, duodenuma kontrast geçişi (ok başı)

Olgu-7: 45 yaşında perihiler bölgede bismuth sınıflamasına göre tip 1 kolanjiokarsinomu bulunan kadın hasta inoperabl kabul edilerek, darlık bölgelerine MDA sonrası metalik stentleme işlemi yapıldı



a: Sağdan yapılan perkütan transhepatik kolanjiografide perihiler bölgede Bismuth-1 kitleye ikincil ana hepatik kanaldaki darlık (ok) ve intrahepatik safra yollarında genişleme (ok başları) **b:** Darlık geçilerek biliyer drenaj kateteri takılması (ok başları) **c,d:** Kılavuz tel (siyah ok) yanından MDA probunun (beyaz ok) darlık distalinden başlayarak yukarı doğru ablasyon yapılması **e:** Ablasyon bölgesine balon expandible stent yerleştirilmesi (oklar) **f:** Stent açıklığının ve dudenuma kontrast geçişinin gösterilmesi (ok)

Olgu-8: 62 yaşında kolon adenokarsinom tanılı erkek hastanın multipl karaciğer metastazları nedeniyle intra ve ekstrahepatik safra yollarında darlıkları mevcuttu. Hastaya T konfigürasyonlu stentleme yapıldı. Duodenuma uzanan stent distalinde tümöral overgrowtha bağlı erken dönemde tıkanıklık ve proksimale doğru migrasyon olması üzerinde instent MDA ve re-stentleme yapıldı.



a: Perkütan transhepatik kolanjiografide koledok distal ve proksimal kesimlerinde, hepatik kanal düzeylerinde darlıklar mevcut (oklar) **b,c:** Darlık bölgesine soldan duodenuma ve sağdan sola T konfigürasyonunda stentleme işlemi (oklar) **d,e:** Duodenuma uzatılan stent distalinde tümöral overgrowtha bağlı darlık ve stentte proksimale migrasyon görünümü (oklar) **f:** Darlık alanına instent mikrodalga ablasyon işlemi (ok) **g:** Ablasyon işleminden sonra darlık bölgesine wall stent yerleştirilmesi (ok) **h,i:** Kontrast maddenin stentten geçerek duodenuma ulaşması (oklar).

5-TARTIŞMA

Malign biliyer obstrüksiyonlarda (MBO) gerek hastalığın ileri evrede tespit edilmesi gerek hastaya bağlı nedenlerle küratif tedaviler genelde uygulanamamaktadır. Hastalarda sarılık, bulantı, iştahsızlık ve kaşıntı gibi klinik şikayetlerin palyasyonu veya kemoterapi planlanan hastaların tedavilerini alabilmesi için bilirubin seviyelerinin kontrol altında olması gerekmektedir. Bu amaçla tümör yükünü azaltıcı ve obstrüksiyonu azaltan palyatif cerrahi tedaviler, endoskopik veya perkütan girişimsel işlemler uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin nispeten yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle günümüzde malign biliyer darlıklarda; perkütan biliyer drenaj kateteri takılması, endoskopik veya perkütan yolla plastik ya da metalik stent yerleştirme işlemi sıklıkla yapılmaktadır. Distal darlıklarda endoskopik prosedürler öncelikle tercih edilirken; santral yerleşimli obstrüksiyonlarda, biliyoenterik anastomozlu hastalarda ve endoskopinin başarısız olduğu durumlarda perkütan tedaviler tercih edilmektedir. Yaşam beklentisi 4 aydan uzun hastalarda; plastik stentlere kıyasla açıklığı daha uzun sürdüğü için metalik stentler kullanılmaktadır. Stentleme sonrası erken dönemde ağrı, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar gözlenirken daha geç dönemlerde stent migrasyonu, tümöral ingrowth-overgrowtha ikincil stent lümeninde tıkanıklık gibi problemlerle karşılaşmaktadır. Stent yapısında çeşitli iyileştirmeler yapılmaya çalışılsa da hâla ideal stent mevcut değildir. Çıplak stentlerde ingrowth sıklıkla görülebilirken; kaplı stentlerde overgrowth ya da migrasyon problemleri karşımıza çıkabilir. Çeşitli malignitelerde kullanılan ablasyon uygulamalarının endobiliyer stentleme öncesi darlık alanında kullanılmasının tümöral hiperplaziyi azaltacağı öngörülmektedir. Bu amaçla ilk olarak endobiliyer RFA işlemi endoskopik yolla uygulanmıştır. Endoskopik ve perkütan yolla RFA uygulamanın uygulanabilirliği, teknik başarısı, güvenilirliği ve etkinliğini gösteren literatürde pek çok çalışma vardır. Benzer bir yöntem olan MDA'nın perkütan endobiliyer yolla kullanılmasının etkinliği ve uygulanabilirliği ile ilgili literatür henüz çok yeni ve yetersizdir. Bizim çalışmamızda metalik stent öncesi uygulanan endobiliyer RFA ve MDA'nın stent açıklık sürelerine bir katkısı izlenmedi ($p=0,218$).

Opere edilemeyen MBO, perkütan transhepatik biliyer drenaj, endoskopik biliyer stentleme (EBS) veya perkütan transhepatik biliyer stentleme (PBS) gibi minimal invaziv yöntemler kullanılarak palyatif olarak tedavi edilir. EBS genelde ilk tercih edilen tedaviyken, PBS en sık EBS'nin başarısız olduğu veya teknik olarak uygun olmadığı durumlarda uygulanmaktadır (113). Ek olarak, PBS proksimal darlık (safra kanalı birleşiminde veya çevresinde) vakalarında tercih edilen yöntemdir (114). Metalik stentleme, palyatif cerrahilerle kıyaslandığında daha düşük komplikasyon oranına sahiptir ve vakaların %80'inden fazlasında safra dekompresyonunu sağlamaktadır (115). Yaşam beklentisi 3 ayın üzerinde olan hastalar için, kendiliğinden genişleyebilen metal stentler yerleştirilir (109); bununla birlikte, bu stentlerin yerleştirilmesinden sonraki 6 ay içinde hastaların% 50'sinde oklüzyon bildirilmiştir (116).

Plastik stentlerle karşılaştırıldığında, metalik stentler, tekrarlayan safra tıkanıklığı riskini önemli ölçüde azaltır (117). Metal stentlerin kullanımı, plastik ve polietilen stent kullanımına kıyasla yeniden müdahale ihtiyacını ve kolanjit insidansını daha da azaltır (118). Metalik stentlerin açık kalma süresinin plastik stentlere göre daha uzun olduğunu gösteren literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır. Almadi ve arkadaşları (119), malign safra tıkanıklığının palyatif tedavisinde metalik ve plastik stentleri karşılaştıran 1980-2015 yılları arasında yapılmış 20 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını derledikleri meta analiz çalışmalarında; stentin açık kalma süreleri ve hasta sağkalım süreleri değerlendirilmiştir (tablo-4). Bu meta-analizde, safra yollarının tıkanıklığının palyasyonunda metalik stent kullanımının plastik stent kullanımına göre daha uzun bir stent açıklığı sağladığı ancak genel hasta sağkalımına faydasının olmadığı bulunmuştur.

Tablo-4: Almadi ve arkadaşlarının metalik ve plastik stentleri karşılaştırdıkları meta analiz çalışması

	Ortalama Stent Patensi (ay)			Ortalama Sağkalım süresi (ay)		
	Metalik	Plastik	P değeri	Metalik	Plastik	P değeri
Davids ve ark. (120)	9,1	4,2	P=0,006	5,7	4,8	-
Carr-Locke ve ark. (121)	3,7	2,1	-	-	-	-
Lammer ve ark. (122)	8,6	3,2	P<0,01	4	3,2	anlamsız
Travis ve ark. (123)	-	-	-	11	10,6	-
Prat ve ark. (8)	4,8	3,2	P<0,05	4,5	5,2	anlamsız
Soderlund ve ark. (124)	3,6	1,8	P=0,002	5,3	3,9	P=0,28
Katsinelos ve ark. (125)	8,4	4,1	P=0,002	8,9	6,8	anlamsız
Isayama ve ark. (126)	9,4	6,6	-	8,2	7,6	-
Sangchan ve ark. (127)	3,4	1,2	P=0,000	4,1	1,6	P=0,0021
Kaassis ve ark. (128)	-	5,5	P=0,007	5,1	3,3	Anlamsız
Pinol ve ark. (129)	-	-	P=0,28	3,7	2	P=0,02
Moses ve ark. (130)	12,7	5	P=0,006	6,3	7	P=0,70
Schmidt ve ark. (131)	2,6	1,7	P=0,002	4,65	2,4	P=0,957
Walter ve ark. (132)	9,1	5,7	P=0,003	-	-	P=0,24
Mukai ve ark. (7)	-	-	P=0,00020	7,2	6,2	P=0,28
Bernon ve ark. (133)	-	-	-	3,8	3,5	-

Metalik stentler kaplı ve çıplak olabilir. Stent ağrını polimerlerle kaplamanın tümöral ingrowth sekonder stent tıkanmasını önlediği düşünüldü, ancak tümöral overgrowth ve çamur oluşumu önlenmedi. Kaplı stentlerin etkinliği konusunda hala tartışmalar vardır. Krokidis ve arkadaşlarının ekstrahepatik kolanjiokarsinom ve pankreas baş kesimi malignitesi bulunan hastalarda yapmış oldukları iki ayrı prospektif çalışmada (134-135); kaplı stentlerin çıplak metalik stentlere göre stent açıklık sürelerinin anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiş. Tringali ve arkadaşlarının yapmış olduğu 11 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi (136) kaplı ve çıplak stent kullanmanın stent açıklığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermediğini söylemektedir. Ek olarak, stent migrasyonunun çıplak metalik stentlere göre kapalı stentlerde daha sık olduğu bildirilmiştir (135). Nispeten yüksek başarısızlık oranı, tümöral ingrowth-overgrowth, epitelyal hiperplaziye, biyofilm birikmesine, debris ve çamur birikimine sekonder kabul edilir. Bu sebeplerle stent tıkanmasını geciktirmek için bazı yöntemler kullanılmaktadır. Endoskopik olarak uygulanan fotodinamik tedavi (FDT), artmış stent açıklığı, uygun safra drenajı, azalmış mortalite ve iyileşmiş yaşam kalitesi göstermesine rağmen, hastaların doğrudan güneş ışığından kaçınmasını gerektiren ilişkili fototoksisite ve artmış kolanjit riski FDT'nin uygulamasını sınırlar (137). İntraluminal brakiterapi, malign safra yolu tıkanıklığının tedavisinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Perkütan transhepatik veya endoskopik tekniklerle uygulanabilir. Son yıllarda eksternal radyoterapi yöntemleri ile kombine olarak da kullanılmaktadır (138). Stent disfonksiyonunu azaltmak için kullanılmaya başlanan bir diğer yöntem ise intraduktal RFA'yı endoskopik veya perkütan yaklaşımla safra yolundaki darlık bölgesinde stent öncesi kullanmaktır. İntraduktal radyofrekans ablasyon lokal tümör dokusunu ısıtarak koagülasyon nekrozuna yol açar ve tümör hacmini azaltır (139). Radyofrekans ablasyon, kanıtlanmış etkinliği ile primer ve metastatik hepatik malignite (140) ve akciğer tümörlerinin (141) tedavisinde yaygın olarak kullanılan iyi bilinen bir perkütan yaklaşımdır. RFA'nın ekstrahepatik kolanjiyokarsinom, kolorektal kanser ve özofagus displazisinin tedavisinde uygulanması da değerlendirilmiştir (142). Son zamanlarda, safra kanalı içinde kullanıma uygun, güvenli, epitel hiperplazisinde ve tümör büyümesinde azalma ile sonuçlanabilen termal enerji sağlayan spesifik endobilyer RFA problemleri kullanılmaktadır (116).

Malign safra darlıklarının palyatif tedavisi için bildirilen umut verici sonuçlar ile, hasta sağkalımını iyileştirmenin yanı sıra (143), stent oklüzyonunu önlemek (144) ve stent açıklığını uzatmak (46) için RFA tekniğinin güvenliğini ve fizibilitesini pek çok çalışma doğrulamıştır. Mikrodalga ablasyon; RFA'dakilere benzer güvenlik ve verimlilikle kabul edilmiş bir ablasyon yöntemidir. Primer karaciğer tümörleri ve metastazlarda MDA etkili bir termal ablasyon yöntemidir. Bunu RFA ile karşılaştıran çalışmalar, MDA'nın hepatoselüler karsinom ve karaciğer metastazının tedavisinde RFA'ninkine benzer sonuçlarla etkili olduğunu göstermiştir (145). MDA'nın RFA'ya göre avantajlı yönleri, yüksek uygulama sıcaklıklarına ulaşabilmesi ve daha büyük, hızlı ve tek tip bir ablasyon bölgesi oluşturabilmesidir. Ek olarak, RFA'nın etkinliğini büyük ölçüde sınırlayan ısı emici (*heat sink*) etkisi, MDA'da hemen hemen hiç yoktur. Bu özellik, karaciğer hilusu gibi vasküler yapılara yakın olan malignitelerde büyük bir avantaj sağlar (110, 146-147). Ayrıca sistemin otomatik kontrol özellikleri safra ve bağırsak delinmesine karşı koruyucudur (148). MDA uzun süredir perkütan tümör ablasyonunda kullanılsa da endobiliyer intraduktal MDA yeni bir yöntemdir. Endobiliyer olarak yöntem ilk olarak 2003 yılında Mantero ve arkadaşları tarafından prototip model ile deneysel bir çalışmada kullanılmıştır (149).

Jae Shim ve arkadaşlarının (150) metalik stentlerle ilgili yapmış olduğu çalışmada 415 hastada 784 metalik stentleme yapılmış olup 123 hastaya kaplı ve 292 hastaya çıplak stent uygulanmış. Prosedüre bağlı toplamda 55 (%13) hastada komplikasyon gözlenmiş. Otuz hastada (%7) minör komplikasyonlar izlenmiş olup; bunlardan 15'i transfüzyon yapılmadan üç gün içinde düzelen kendi kendini sınırlayan hemobili ve 13'ü antibiyotik tedavisini takiben düzelen kolanjit görülmüş. Bir hastada sekelsiz iyileşen safra peritoniti ve bir hastada ise işleme gerek olmadan kendiliğinden iyileşen hepatik ven ile safra kanalı arasında fistül oluşumu görülmüş. Majör komplikasyon tanımlanan 25 hastanın (%6) 4'ünde transarteryel embolizasyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilen arteryel yaralanmaya bağlı hemobili, 11 hastada kolesistostomi ve antibiyotik uygulaması ile tedavi edilen kolesistit ve 10 hastada perkütan drenaj gerektiren biloma tariflenmiş. Komplikasyon oranları açısından kaplı ve çıplak stent grupları anlamlı olarak farklı bulunmuş ($p < 0.001$). Tüm komplikasyonlar başarılı bir şekilde uygun tedavi ile yönetilebilmiş ve herhangi bir

hastada ciddi sekel veya mortalite gerçekleşmemiş. Prosedürün neden olduğu komplikasyonlarla ilgisi olmayan altta yatan malignitelerin hızlı ilerlemesi nedeniyle stent yerleştirildikten sonraki 30 gün içinde dört hasta hayatını kaybetmiş. Hastaların %89.1'inde (415 hastadan 370'inde) stent efektif internal drenaj sağlamış olup .güvenlik amacıyla bırakılan drenaj kateteri çekilebilmiş. Kalan hastalarda ise hastalığın hızlı ilerlemesi, enfeksiyon bulguları ve kanama gibi sebeplerle kateterler çıkarılamamış. Stent yerleştirildikten bir ay sonra bakılan serum bilirubin değerlerinde anlamlı düşme gözlenmiş. Tüm hastalarda teknik başarı %100 bulunmuş. Medyan hasta genel sağkalımı; takip edilebilen 318 hastanın tümü için 212 gün olup genel sağkalım açısından kaplı ve çıplak stent takılan hasta grupları arasında anlamlı fark bulunamamış. Medyan stent oklüzyonsuz sağkalım 318 hastanın tümü için 141 gün olup yine her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamış (150).

Pranculis ve arkadaşlarının (151) 222 MBO hastasında kaplı stent kullanarak yaptıkları, 9 yıl süren prospektif randomize çalışmada; işlemin teknik başarısı % 95.9 (n = 213) ve klinik başarısı % 82.4(n = 183) bulunmuş. İşlemden 2 ila 5 gün sonra, toplam serum bilirubin seviyesi hastaların% 90.1'inde (n = 200) anlamlı derecede azalmış (p <0.001). Erken komplikasyonlarının toplam oranı % 14 olup en sık görülen minör komplikasyon transfüzyona gerek kalmadan iyileşen kanama ve en yaygın majör komplikasyonlar sepsis ve kolanjit olarak bulunmuş. Primer stent açıklığının ortalama süresi 114.7 gün olup; 1, 3, 6 ay sonra stent açıklık oranları sırasıyla % 74,2, % 41,9 ve % 24,9 bulunmuş. Üç (% 1.4) hastada stent dislokasyonu nedeniyle yeniden stent uygulanmasına ihtiyaç duyulmuş. Otuz dört hasta (% 15.3) stent yerleştirildikten sonraki 30 gün içinde stent yerleştirme prosedürüne bağlı olmayan nedenlerle kaybedilmiş. 21 hastada (% 9.5) ilerlemiş hastalığa bağlı klinik kötüleşme, 9 (% 4.1) hastada sepsis ve kolanjit, 2 (% 0.9) hastada miyokard enfarktüsü ve pulmoner emboli ölüm sebepleri olarak kaydedilmiş. Ortalama tahmini sağkalım süresi $143,3 \pm 20,6$ gün, medyan sağkalım süresi $74 \pm 10,2$ gün olup hastaların 1, 3, 6 ve 12 ay sonra genel sağkalım oranı sırasıyla% 81.7,% 47.3,% 29.6 ve% 10.4 bulunmuş. Safra kesesi karsinomu ve mide kanserli hastaların en kısa ortalama sağkalım süresine sahip olduğu (sırasıyla 61.6 ± 12.3 gün ve 78.9 ± 12.7 gün), en uzun sağkalımın ise kolanjiyokarsinom tanısı alan hastalarda (191.7 ± 46.4

gün) olduğu bulunmuş. İşlemden 2-5 gün sonra bakılan bilirubin değerleri 115 µmol / L düzeyinden yüksek bulunanlarda düşük bulunanlara göre sağkalım anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Ayrıca işlemden sonra komplikasyon gelişmeyen hastaların sağkalımı gelişen hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuş. Safra tıkanıklığı düzeyinin sağkalımı ve stent patensisini etkilediği bulunmuş. Proksimal darlığı olan hastalarda ortalama sağkalım süresinin, distal darlığı olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha iyi olduğu primer stent açık kalma süresinin de anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edilmiş. Ayrıca Bismuth-4 kolanjiokarsinom hastaları ve kısmi drenaj yapılabilen hastaların sağkalımı anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Doğrudan stentleme yapılan hastalarla; stentleme öncesi drenaj kateteri takılan hastalar kıyaslandığında her iki grup arasında sağkalım ve stent patensi süreleri arasında anlamlı fark bulunmamış (151).

Literatür taramasında perkütan endobiliyer RFA ile ilgili ilk araştırmalardan Mizandari ve arkadaşlarının (13) yapmış olduğu çalışmada opere edilemeyen malign safra yolu darlığı olan 39 hastada endobiliyer RFA sonrası metalik stent uygulanmış ve erken dönem sonuçlara bakılmış. Hastalar ilk bir ay süreyle iki haftada bir ve sonrasında onkoloji takip protokolüne göre takip edilmiş. Prosedürden sonra safra kanalı perforasyonu, safra sızıntısı, kanama veya pankreatit gibi erken dönemde majör komplikasyonlar görülmemiş olup tek erken minör komplikasyon 15 (% 38.5) hastada düzenli analjeziklerle kontrol edilen ağrı olmuş. Takipte vefat eden 10 hastanın sağkalım ortalaması 89.5 (14-260) gün ortalama stent açıklığı 84.5 (14-260) gün olarak hesaplanmış. Yaşayan hastalarda, ortalama stent açıklığı 92 (14-260) gün bulunmuş (13).

Wei Cui ve arkadaşlarının (142) yapmış olduğu perkütan intralüminal RFA'nın stent açıklığına etkisini görmeyi amaçlayan toplam 89 hastalık retrospektif çalışmada 50 hastaya RFA sonrası ve 39 hastaya ablasyon yapılmadan metalik stent uygulanmış. Teknik ve klinik başarı iki grup arasında benzer bulunmuş. Her iki grupta komplikasyon oranları kıyaslandığında ablasyon yapılanlarda ılımlı yükseklik mevcut olup anlamlı fark bulunmamış. RFA-stent grubunda, koroner kalp hastalığı, perkütan koroner girişim, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon ve hipertiroidizm öyküsü olan bir hastada, atriyal fibrilasyon ve hızlı ventrikül hızının neden olduğu akut kronik kalp yetmezliği görülmüş ve konservatif tedaviye cevap alınmış. Sağkalımda

gruplar arası anlamlı fark izlenmemiş ($p = 0,068$). Primer ve sekonder stent açıklık süreleri RFA-stent grubu için stent grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (Primer: 7 aya karşı 5 ay, $p = 0,006$; Sekonder: 10 aya karşı 5.6 ay, $p < 0,001$) (142). Yiannis ve arkadaşları (143), tek başına stente kıyasla RFA-stent ile tedavi edilen ileri pankreas malignitesi ve safra tıkanıklığı olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun bir medyan sağkalım bildirmişlerdir, ancak stent açıklık oranı her iki grup için de anlamlı farklı bulunmamış (143). Fei Li ve arkadaşları (46), RFA-stent grubunda açıklık oranı 6. ayda nispeten daha yüksek olmasına rağmen, 3. ayda hem RFA-stent hem de stent grupları için benzer bir stent açıklık oranı bildirmişlerdir (46). Wu ve arkadaşlarının (152) 2017 yılında 71 distal kolanjiokarsinom tanıli hastayla retrospektif olarak yaptıkları çalışmada 35 hastaya RFA sonrası metalik stentleme ve kontrol grubu olarak 36 hastaya ablasyon olmadan metalik stentleme yapılmış. RFA grubunda ortalama stent açıklığı kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuş ($p = 0,001$). RFA grubunda işlem sonrası takip sırasında daha yüksek toplam FACT-Hep skorları gözlenmiş. Ancak ortalama sağkalım süresinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiş ($p > 0,05$) (152). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ablasyon ve sadece metalik stent karşılaştırıldığında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,105$).

Darlık bölgesinin lümen çapını RFA öncesi ve sonrası karşılaştıran çalışmalar, ortalama darlık çapında önemli bir iyileşme olduğunu göstermektedir. RFA öncesi ve sonrası lümen çapları; Figueroa-Barojas ve arkadaşlarının çalışmasında (153) 1.7 mm (0.5–3.4 mm) ve 5.2 mm (2.6–9 mm); Halil Alis ve arkadaşlarının çalışmasında (154) 1,5 mm (1,5–2 mm) ve 5 mm (4–7 mm), Steel ve arkadaşlarının çalışmasında (116) ise 0 mm (0-1 mm) ve 4 mm (3-6 mm) hesaplanmıştır. RFA tedavisinden sonra darlık çapında hesaplanan genel ortalama artış 3,7 mm'dir. Hesaplanan genel ortalama darlık uzunluğu 25 mm olup, 3.5 ile 60 mm aralığındadır. Bu da endobilyer RFA'nın çok kısa ve uzun safra kanalı darlıklarında uygulanabilir olduğunu düşündürmektedir (109).

RFA'nın tıkalı bir metalik stent içinde uygulanması tümör büyümesinin ablasyonu için uygun görünmektedir. Pozsár ve arkadaşları, iki hastada tümöral ingrowth ve üç hastada overgrowth nedeniyle tıkalı metalik stentlerin endobilyer RFA ile başarılı olarak tedavi edilebileceğini ilk kez bildirdiler (155). Tıkalı metalik

stentleri açmak için RFA uygulamasının oklüde stent içerisine plastik stent yerleştirme işlemiyle karşılaştırmak amacıyla Kadayıfçı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (156) 90 günlük stent açıklık oranı ve ortalama stent açık kalma süresi, RFA grubunda anlamlı ölçüde daha iyi bulunmuş ($p < 0,05$). Sağkalımda iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış. Bizim 4 hastamızda tümör ingrowth ve overgrowth nedeniyle stent içi MDA tedavisi uygulandı. Bu hastalardan birinde yeterli açıklık sağlandığından tekrar stent içi stent uygulanmazken, 3 hastada MDA sonrası tekrar metalik stent açıldı.

Acu ve arkadaşları (157) endobiliyer RFA ve stentleme yaptıkları 21 hastalık çalışmalarında işlemin ardından bilirubin düzeylerinin gittikçe azaldığını ve işlemde bir ay sonra normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir. Darlık bölgesinin ablasyon öncesi ortalama lümen çapı 1.47 mm iken ablasyon sonrası ortalama çap 5.23 mm bulunmuş. Komplikasyonlarla ilgili verilere bakıldığında 9 hastada minör (karın ağrısı, kolanjit) ve 1 hastada majör (subhepatik apse) komplikasyon görülmüş. Prosedüre bağlı ölüm bildirilmemiş olup takip süresi boyunca 11/20 hastada (% 55) komplikasyon izlenmemiş. Ortalama sağkalım 76 gün ve ortalama stent açıklığı 133 gün bulunmuş (157).

Güvenli olmasına rağmen, malign biliyer obstrüksiyon için perkütan tedaviler; hemen veya geç olabilen komplikasyonlarla ilişkilidir (158). Metalik stentlerde komplikasyonlarının insidansı %8-%42 arasında değişmektedir (159). Komplikasyonlar erken (30 gün içinde ortaya çıkan) ve geç olarak kategorize edilebilir. Ağrı haricinde erken komplikasyonlar, hastaların yaklaşık % 25-50'sinde görülür ve bunların yaklaşık yarısı işlemle ilgilidir (160-161). Komplikasyonlar arasında ponksiyon yerinde ağrı, safra peritoniti ve biloma oluşumu riski taşıyan safra sızıntısı, hemobili, biliovenöz fistül, arteriyel yaralanma, kolanjit ve sepsisemi, akut pankreatit ve kateterin katlanması ve çıkması gibi kateter ilişkili sorunlar olabilir. Sağ lob ponksiyonları, iğnenin interkostal boşluğu geçmesi gerektiğinden daha ağrılıdır. Sol lob ponksiyonlarında daha yüksek safra kaçağı riski nedeniyle akut karına neden olabilen biliyer peritonit ile daha çok ilişkilidir. Sağ taraflı ponksiyonlar ayrıca pnömotoraks ve hemotoraks riski ile daha çok ilişkilidir. Plastik stentlere kıyasla metalik stentlerde komplikasyon oranları daha düşüktür (% 16'ya karşı % 29) (162). İşlem sırasında vasküler yaralanma arteriyel veya venöz olabilir.

Vakaların % 1-2'sinde arter yaralanması meydana gelir ve daha çok 18 gauge ponksiyon iğneleri ve aynı seansta üç veya daha fazla kateter yerleştirilmesi ile ilişkilidir (163-164). Sol taraflı ponksiyonlar, daha yüksek hemorajik komplikasyon insidansı ile ilişkilidir ve sol lob ponksiyonlarında tamponlama etkisinin olmamasından kaynaklanmaktadır (163). Kanama genellikle kendiliğinden düzelir ve kateterin geçici olarak klemplenmesi gerekebilir. Kalıcı ise BT anjiyografi yapılmalı ve aktif kontrast ekstravazasyonu veya psödoanevrizma gösteriyorsa embolizasyonla tedavi gerekir. Kateterde kanama veya hemobili ile seyreden biliovenöz fistüller, kolanjiyogramda portal veya hepatik venleri doldurulması ile teşhis edilebilir. Kateterin klemplenmesiyle veya daha geniş çaplı bir kateter takılarak yönetilebilirler (160). Kolanjit, hastaların yaklaşık% 15-20'sinde ortaya çıkar ve apse oluşumuyla sonuçlanabilir (161). Akut pankreatit nadirdir, ancak şiddetli olabilir ve hastaların% 5'inden azında görülür (165). Biliyer peritonit ve hemoperitonlu bilioma gibi diğer komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Geç komplikasyonlar arasında kolanjit, karaciğer absesi, sepsis, drenaj kateteri veya stent tıkanması yer alır (165). Topazian ve arkadaşları (166) intraduktal RFA sonrası bir hastada hepatik arter psödoanevrizması bildirdiler. Chuanguo Zhou ve arkadaşlarının (167) perkütan RFA işlemine ikincil safra yolunda perforasyon gelişen iki vakalık serisi bulunmaktadır. Hastalardan biri işlemden 12 gün sonra vefat etmiş olup, minör perforasyonu bulunan diğer hastanın perforasyon bölgesine kaplı stent konularak başarılı şekilde tedavi edilebilmiş (167).

Bizim çalışmamızda metastatik mide karsinomu olan bir hastamızda mikrodalga ablasyon sonrasında safra yolu ile duodenum arasında fistül traktı oluştuğunu gözlemledik. Darlık ve aynı zamanda fistül bölgesine stentleme işlemi yapıldıktan 1 hafta sonra alınan kontrol anjiogramda stentin patent olduğu ve fistülden kontrast geçişi olmadığını gözlemledik. Yaklaşık 1 ay sonra hastanın stenti tıkanmış ve alınan kolanjiogramda fistül traktından tekrar kontrast geçişi olduğunu gördük. Ablasyon yapılan hastalardaki diğer komplikasyonlara baktığımızda; 1 hastada erken 1 hastada geç kolanjiyosepsis, 1 hastada erken dönemde subkapsüler apse, 1 hastada cilt altına ve batin içine safra sızıntısı oldu. Ablasyon yapılmadan metalik stent takılan 101 hastanın 11'inde işleme bağlı komplikasyon gelişti. Dört hastada işlem sırasında hemobili, 2 hastada erken dönemde kolanjit, 1 hastada

işlemden iki gün sonra karaciğer apsesi gelişti. İşlem sonrası 2 hastada peritona safra kaçağı gelişti. Bir hastada tümöral overgrowtha bağlı stent migre oldu. Bir hastada geç dönem karaciğer apsesi gelişti. Çalışmamızda ablasyon yapılan hastalarda işleme bağlı komplikasyon oranlarını diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk (p=0,023).

İlk deneyimlerin paylaşıldığı sınırlı hasta sayısı ile yapılan iki yeni çalışmaya göre perkütan endobiliyer MDA işleminin güvenilir ve uygulanabilir olduğu bildirilmiştir. Ancak stent patensi ve genel sağkalım süresine etkisi hakkında net fikir ortaya konamamıştır. İlk kez Uyanık ve arkadaşları tarafından 2020 yılında MDA sonrası stentleme yapılan 12 hastanın sonuçları yayınlandı (110). Yapılan çalışmada işlemin teknik başarısı %100 bulunmuş. Prosedüre bağlı majör komplikasyon olmayıp minör komplikasyon 4 hastada (% 33) karın ağrısı ve bir hastada (% 8) transfüzyona gerek kalmadan kendini sınırlayan küçük hemobili görülmüş. Tümör tıkalı segmentin ortalama çapı 1.3 mm olup ablasyon ve stentlemeden sonra ortalama çaplar sırasıyla 3.2 mm ve 6.8 mm bulunmuş. Ortalama direkt bilirubin seviyesi işlemde önce 11.3 mg / dL, işlemde bir hafta sonra 5,6 mg / dL ve bir ay sonra 0.6 mg / dL ölçülmüş. Hastalar ortalama 9.4 ay (dağılım 2-14 ay) takip edilmiş. Hastaların ortalama sağkalım süresi 248,5 gün ve ortalama primer stent açık kalma süresi 231 gün bulunmuş. Tüm hastaların% 16.6'sında stent içi restenoz geliştiği bildirilmiş (110). Pekçevik ve arkadaşlarının (111) 21 hastayla yaptıkları, ekstrahepatik tıkanıklarda stentleme öncesi MDA çalışmasında; CIRSE Komplikasyonlar Sınıflandırma Sistemine göre işleme bağlı 2. derece (minör) komplikasyonlardan 18 hastada (% 85.7) ağrı, yedi hastada (% 33.3) ateş ve altı hastada (% 28.6) bulantı-kusma izlenmiş. Hiçbir hastada biliyer veya gastrointestinal perforasyon, hemobili, pankreatit ve intraabdominal kanama gibi majör komplikasyonlar görülmemiş. İşlem öncesi bakılan total ve direkt bilirubin değerleri sırasıyla;290.1-194.8 µmol/L, ikinci haftada 114.6-78.6 µmol/L ve birinci ayda bakılan 82.8-61.5 olarak hesaplanmış. Ortalama stent açıklığı 108 gün ve hastaların ortalama sağkalım süresi 143 gün bulunmuş. Üç hastada stent içi tıkanıklık nedeniyle instent MDA yapılmış ve başarılı sonuç elde edilmiş (111).

Girişimsel işleme bağlı radyasyona maruz kalmanın etkileri de vurgulanmalıdır. Perkütan transhepatik müdahaleler için ortalama etkili hasta

radasyon dozları 1,8 ila 12 mSv arasında değişmektedir (168). Maksimum yüzey dozunun sol ön kol için olduğu bulunmuştur (169). Bu müdahalelere maruz kalan ge hastalar için radyasyona bağlı kanser riski artabilmektedir. Hasta ve personel dozlarını kontrol etmek için etkili önlemler alınmalıdır. Literatürü taradığımızda metalik stentlemelerde ve ablasyon tedavilerinde radyasyon dozunu karşılaştıran çalışma bulamadık. Biz alışmamızda her hastanın radyasyon sürelerini ve aldıkları dozu hesaplamayı amaçladık. Ancak geriye dönük taramada her hastaya ait radyasyon verilerine ulaşamadık. Hastaların işlem sürelerini kıyasladığımızda ablasyon kullanılan hastalarda ortalama işlem süreleri 47 (19-105) dakika ve ablasyon kullanılmayan hastalarda 28 (5-98) dakika olarak bulundu. Her iki yöntemin işlem süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,683$).

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması başlıca kısıtlılığımızdır. Bu nedenle elektronik kayıtların bize izin verdiği veriler üzerinden araştırma yapılabilirdi. Hastaların ve çalışanların işlemde aldığı radyasyon dozu gibi bilgiler net olarak hesaplanamadı. Radyasyon maruziyeti ile ilgili bilgiler sadece radyasyon süresi ile tahmin edilebilirdi. Ablasyon yapılan hasta grubumuzun sadece metalik stent yapılan gruba göre sayısal azlığı nedeniyle homojen dağılım elde edemedik. Ayrıca hasta sağ kalımı ile stent açıklığını etkileyecek patolojik tanı ve hastalığın evresi gibi faktrlerimizde heterojendi. Bir diğer kısıtlılığımız; ablasyon yapılan gruptaki hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle ablasyon amacıyla uygulanan her iki yöntemi (RFA ve MDA) kendi aralarında kıyaslayamadık. Palyatif tedavi amacıyla tarafımıza başvuran veya refere edilen hasta popülasyonu genel olarak ERKP işlemi başarısız olmuş ya da başarılı olmayacağı öngörülerek ERKP denenmemiş hastalardan oluşmaktadır. Bu durum halihazırda zaten yönetimi zor olan bu süreci daha kompleks hale getirmektedir. Hastalarımızda beklenen yaşam süresi az olması ve takip sürelerinin kısalığı nedenleriyle için uzun dönem sonuçlar da değerlendirilemedi.

6-SONUÇ

Sonuç olarak; unrezektabl malign biliyer obstrüksiyonların palyatif tedavisinde metalik stentleme öncesi endobiliyer ablasyon tedavileri uygulanabilir ve güvenilir yöntemlerdir. Ablasyon yöntemlerinin stent patensi ve genel sağkalım süresine etkisi literatürde tartışmalıdır. RFA ile ilgili genel literatür stent patensinin arttığı yönünde olsa da MDA ile ilgili böyle bir veri henüz yoktur. Bizim çalışmamızda perkütan ablasyon uygulanmasının stent patensi süresine ve genel sağkalım süresine anlamlı etki etmediği bulundu. Nispeten yeni bir yöntem olan endobiliyer ablasyon yöntemlerinin uygulanabilirliği konusunda olumlu sonuçlar elde etmiş olsak da; gerekliliği konusunda şüphe etmemizi sağlayacak veriler elde etmiş bulunuyoruz. Önümüzdeki dönemlerde ablatif tedavilerin geleneksel yöntemlere ilave yardımcı olarak, seçilmiş hasta gruplarında kullanımının yaygınlaşacağını öngörmekteyiz. Hastaların bilirubin düzeylerinin takibinde ablasyon yapılan ve yapılmayan grup arasında düşüş oranları benzer bulundu. Endobiliyer ablasyon işlemi de metalik stentleme gibi skopi eşliğinde yapılabildiğinden hasta ve sağlık çalışanlarının alacağı radyasyon dozunu arttırabilir. Bu nedenle seçilmiş vakalarda ablasyon yöntemlerinin uygulanması önerilir. Ayrıca çalışmamızda ablasyon yapılan hasta grubunda komplikasyon oranı sadece metalik stent takılanlara göre daha fazlaydı. Perkütan endobiliyer ablasyon uygulamalarının genel sağkalım ve stent patensisi üzerindeki etkilerini anlamak ve tanımlamak için yeterli sayıda hasta içeren ve kontrol grubu olan randomize kontrollü prospektif klinik çalışmalar gerekmektedir.

7-KAYNAKLAR

- (1) J. J. Lokich, R. A. Kane, D. A. Harrison, and W. V McDermott, "Biliary tract obstruction secondary to cancer: management guidelines and selected literature review.," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 5, no. 6, pp. 969–981, Jun. 1987, doi: 10.1200/JCO.1987.5.6.969.
- (2) A. Irisawa, A. Katanuma, and T. Itoi, "Otaru consensus on biliary stenting for unresectable distal malignant biliary obstruction.," *Dig. Endosc. Off. J. Japan Gastroenterol. Endosc. Soc.*, vol. 25 Suppl 2, pp. 52–57, May 2013, doi: 10.1111/den.12069.
- (3) J. A. M. G. Tol, W. J. Eshuis, M. G. H. Besselink, T. M. van Gulik, O. R. C. Busch, and D. J. Gouma, "Non-radical resection versus bypass procedure for pancreatic cancer - a consecutive series and systematic review.," *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, vol. 41, no. 2, pp. 220–227, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ejso.2014.11.041.
- (4) B. R. Boulay and A. Birg, "Malignant biliary obstruction: From palliation to treatment.," *World J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 8, no. 6, pp. 498–508, Jun. 2016, doi: 10.4251/wjgo.v8.i6.498.
- (5) V. Papadopoulos, D. Filippou, E. Manolis, and K. Mimidis, "Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice.," *J. Gastrointest. Liver Dis.*, vol. 16, no. 2, pp. 177–186, Jun. 2007.
- (6) R. P. Van Den Bosch, G. P. Van Der Schelling, J. H. G. Klinkenbijl, P. G. H. Mulder, M. Van Blankenstein, and J. Jeekel, "Guidelines for the application of surgery and endoprotheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas," *Ann. Surg.*, vol. 219, no. 1, pp. 18–24, 1994, doi: 10.1097/00000658-199401000-00004.
- (7) T. Mukai *et al.*, "Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial.," *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.*, vol. 20, no. 2, pp. 214–222, Feb. 2013, doi:

10.1007/s00534-012-0508-8.

- (8) F. Prat *et al.*, “A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct.” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 47, no. 1, pp. 1–7, Jan. 1998, doi: 10.1016/s0016-5107(98)70291-3.
- (9) K. Knyrim, H. J. Wagner, J. Pausch, and N. Vakil, “A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct.” *Endoscopy*, vol. 25, no. 3, pp. 207–212, Mar. 1993, doi: 10.1055/s-2007-1010294.
- (10) M. J. Levy, T. H. Baron, C. J. Gostout, B. T. Petersen, and M. B. Farnell, “Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: An evidence-based approach.” *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 2, no. 4, pp. 273–285, Apr. 2004, doi: 10.1016/s1542-3565(04)00055-2.
- (11) S. Mulier, T. Ruers, J. Jamart, L. Michel, G. Marchal, and Y. Ni, “Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update.” *Dig. Surg.*, vol. 25, no. 6, pp. 445–460, 2008, doi: 10.1159/000184736.
- (12) C. J. Simon, D. E. Dupuy, and W. W. Mayo-Smith, “Microwave ablation: Principles and applications,” *Radiographics*, vol. 25, no. SPEC. ISS., pp. 69–84, 2005, doi: 10.1148/rg.25si055501.
- (13) M. Mizandari *et al.*, “Percutaneous intraductal radiofrequency ablation is a safe treatment for malignant biliary obstruction: Feasibility and early results,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 36, no. 3, pp. 814–819, 2013, doi: 10.1007/s00270-012-0529-3.
- (14) H. Ando, “Embryology of the biliary tract.” *Dig. Surg.*, vol. 27, no. 2, pp. 87–89, 2010, doi: 10.1159/000286463.
- (15) C. E. Tan and G. J. Moscoso, “The developing human biliary system at the porta hepatis level between 29 days and 8 weeks of gestation: a way to

- understanding biliary atresia. Part 1.," *Pathol. Int.*, vol. 44, no. 8, pp. 587–599, Aug. 1994, doi: 10.1111/j.1440-1827.1994.tb01719.x.
- (16) L. J. Sadler TW, "Lippin," in *Langman's medical embryology*, 10th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 371.
- (17) M. Gordillo, T. Evans, and V. Gouon-Evans, "Orchestrating liver development.," *Development*, vol. 142, no. 12, pp. 2094–2108, Jun. 2015, doi: 10.1242/dev.114215.
- (18) K. S. Zaret and M. Grompe, "Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas.," *Science*, vol. 322, no. 5907, pp. 1490–1494, Dec. 2008, doi: 10.1126/science.1161431.
- (19) E. A. Arıncı K, *Anatomi*, 1st ed. Ankara: güneş kitabevi, 2006.
- (20) R. KANAGASUNTHERAM, "Some observations on the development of the human duodenum.," *J. Anat.*, vol. 94, no. Pt 2, pp. 231–240, Apr. 1960.
- (21) J. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13th Editi. Elsevier.
- (22) B. Brooks, Barrett, Barman, *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, 25th ed. Nobel Tıp Kitabevleri.
- (23) S. P. Roche and R. Kobos, "Jaundice in the Adult Patient," *Am. Fam. Physician*, vol. 69, no. 2, pp. 299–304, 2004.
- (24) D. Pashankar and R. A. Schreiber, "Jaundice in older children and adolescents.," *Pediatr. Rev.*, vol. 22, no. 7, pp. 219–226, Jul. 2001, doi: 10.1542/pir.22-7-219.
- (25) I. Modolell, L. Guarner, and J. R. Malagelada, "Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer.," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 10 Suppl 4, pp. 82–84, 1999.
- (26) N. Singh, T. Gayowski, M. M. Wagener, and I. R. Marino, "Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus.," *Clin. Transplant.*, vol. 11, no. 5 Pt 1, pp. 406–411, Oct. 1997.

- (27) T. M. Pasha and K. D. Lindor, "Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease.," *Med. Clin. North Am.*, vol. 80, no. 5, pp. 995–1019, Sep. 1996, doi: 10.1016/s0025-7125(05)70477-6.
- (28) E. G. Molina and K. R. Reddy, "Postoperative jaundice.," *Clin. Liver Dis.*, vol. 3, no. 3, pp. 477–488, Aug. 1999, doi: 10.1016/s1089-3261(05)70081-7.
- (29) K. Sackey, "Hemolytic anemia: Part 1.," *Pediatr. Rev.*, vol. 20, no. 5, 1999, doi: 10.1542/pir.20-5-152.
- (30) P. Cacoub *et al.*, "Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C," *Arthritis Rheum.*, vol. 42, no. 10, pp. 2204–2212, 1999, doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D.
- (31) B. Y. Tung and R. L. J. Carithers, "Cholestasis and alcoholic liver disease.," *Clin. Liver Dis.*, vol. 3, no. 3, pp. 585–601, Aug. 1999, doi: 10.1016/s1089-3261(05)70086-6.
- (32) C. Schramm, S. Kanzler, K. H. zum Büschenfelde, P. R. Galle, and A. W. Lohse, "Autoimmune hepatitis in the elderly.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, no. 5, pp. 1587–1591, May 2001, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03782.x.
- (33) J. H. Lewis, "Drug-induced liver disease.," *Med. Clin. North Am.*, vol. 84, no. 5, pp. 1275–311, x, Sep. 2000, doi: 10.1016/s0025-7125(05)70287-x.
- (34) A. N. Kalloo and S. V Kantsevov, "Gallstones and biliary disease.," *Prim. Care*, vol. 28, no. 3, pp. 591–606, vii, Sep. 2001, doi: 10.1016/s0095-4543(05)70055-5.
- (35) R. M. Gore, V. Yaghmai, G. M. Newmark, J. W. Berlin, and F. H. Miller, "Imaging benign and malignant disease of the gallbladder," *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 40, no. 6, pp. 1307–1323, 2002, doi: 10.1016/S0033-8389(02)00042-8.
- (36) S. A. Khan, M. B. Toledano, and S. D. Taylor-Robinson, "Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma.," *HPB (Oxford)*, vol. 10, no. 2, pp. 77–82, 2008, doi: 10.1080/13651820801992641.

- (37) N.-U.-A. Tariq, M. G. McNamara, and J. W. Valle, “Biliary tract cancers: current knowledge, clinical candidates and future challenges,” *Cancer Manag. Res.*, vol. 11, pp. 2623–2642, 2019, doi: 10.2147/CMAR.S157092.
- (38) M. S. Petrov and T. J. Savides, “Systematic review of endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis,” *Br. J. Surg.*, vol. 96, no. 9, pp. 967–974, Sep. 2009, doi: 10.1002/bjs.6667.
- (39) A. Popescu and I. Sporea, “Ultrasound examination of normal gall bladder and biliary system,” *Med. Ultrason.*, vol. 12, no. 2, pp. 150–152, Jun. 2010.
- (40) B. M. Yeh, P. S. Liu, J. A. Soto, C. A. Corvera, and H. K. Hussain, “MR imaging and CT of the biliary tract,” *Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc*, vol. 29, no. 6, pp. 1669–1688, Oct. 2009, doi: 10.1148/rg.296095514.
- (41) S. Chopra, K. N. Chintapalli, K. Ramakrishna, H. Rhim, and G. D. 3rd Dodd, “Helical CT cholangiography with oral cholecystographic contrast material,” *Radiology*, vol. 214, no. 2, pp. 596–601, Feb. 2000, doi: 10.1148/radiology.214.2.r00fe47596.
- (42) W. R. Badger, A. J. Borgert, K. J. Kallies, and S. N. Kothari, “Utility of MRCP in clinical decision making of suspected choledocholithiasis: An institutional analysis and literature review,” *Am. J. Surg.*, vol. 214, no. 2, pp. 251–255, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.10.025.
- (43) M. He *et al.*, “Comparison and evaluation of the efficacy of compressed SENSE (CS) and gradient- and spin-echo (GRASE) in breath-hold (BH) magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP),” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 51, no. 3, pp. 824–832, Mar. 2020, doi: 10.1002/jmri.26863.
- (44) J. A. Søreide, L. N. Karlsen, G. Sandblom, and L. Enochsson, “Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): lessons learned from population-based national registries: a systematic review,” *Surg. Endosc.*, vol. 33, no. 6, pp. 1731–1748, Jun. 2019, doi: 10.1007/s00464-019-06734-w.

- (45) Y. Tryliskyy and G. J. Bryce, "Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification.," *Adv. Clin. Exp. Med. Off. organ Wroclaw Med. Univ.*, vol. 27, no. 1, pp. 149–154, Jan. 2018, doi: 10.17219/acem/66773.
- (46) T.-F. Li *et al.*, "Percutaneous transhepatic cholangiography and intraductal radiofrequency ablation combined with biliary stent placement for malignant biliary obstruction.," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 26, no. 5, pp. 715–721, May 2015, doi: 10.1016/j.jvir.2015.01.037.
- (47) T. Urade and T. Fukumoto, "Intraoperative ultrasonic cholangiography for biliary system identification.," *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, vol. 61, no. 1. p. E1, Feb. 2018, doi: 10.1503/cjs.1861011.
- (48) W. M. Thompson, "The optimal radiographic technique for operative and T-tube cholangiography.," *Crit. Rev. Diagn. Imaging*, vol. 26, no. 2, pp. 107–176, 1986.
- (49) H. Lambie, A. M. Cook, A. F. Scarsbrook, J. P. A. Lodge, P. J. Robinson, and F. U. Chowdhury, "Tc99m-hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy in clinical practice.," *Clin. Radiol.*, vol. 66, no. 11, pp. 1094–1105, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.crad.2011.07.045.
- (50) P. Tummala, S. Munigala, M. A. Eloubeidi, and B. Agarwal, "Patients with obstructive jaundice and biliary stricture ± mass lesion on imaging: prevalence of malignancy and potential role of EUS-FNA.," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 47, no. 6, pp. 532–537, Jul. 2013, doi: 10.1097/MCG.0b013e3182745d9f.
- (51) A. Altman and S. M. Zangan, "Benign biliary strictures," *Semin. Intervent. Radiol.*, vol. 33, no. 4, pp. 297–306, 2016, doi: 10.1055/s-0036-1592325.
- (52) J. R. Judah and P. V Draganov, "Endoscopic therapy of benign biliary strictures.," *World journal of gastroenterology*, vol. 13, no. 26. pp. 3531–3539, Jul. 2007, doi: 10.3748/wjg.v13.i26.3531.
- (53) C. L. Bowlus, K. A. Olson, and M. E. Gershwin, "Evaluation of indeterminate

- biliary strictures.,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 1, pp. 28–37, Jan. 2016, doi: 10.1038/nrgastro.2015.182.
- (54) I. Endo, N. Nagamine, Y. Nakamura, H. Nikuma, and S. Kato, “On the mirizzi syndrome —Benign stenosis of the hepatic duct induced by a stone in the cystic duct or the neck of the gallbladder—,” *Gastroenterol. Jpn.*, vol. 14, no. 2, pp. 155–161, 1979, doi: 10.1007/BF02773588.
- (55) H. Koide *et al.*, “Spontaneous regression of hepatic inflammatory pseudotumor with primary biliary cirrhosis: case report and literature review.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, no. 10, pp. 1645–1648, Mar. 2006, doi: 10.3748/wjg.v12.i10.1645.
- (56) S. Op den Dries, M. E. Sutton, T. Lisman, and R. J. Porte, “Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia.,” *Transplantation*, vol. 92, no. 4, pp. 373–379, Aug. 2011, doi: 10.1097/TP.0b013e318223a384.
- (57) H. Charbel and F. H. Al-Kawas, “Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis.,” *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 13, no. 2, pp. 182–187, Apr. 2011, doi: 10.1007/s11894-011-0178-8.
- (58) Y. Watanabe, A. Toki, and T. Todani, “Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst.,” *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, vol. 6, no. 3, pp. 207–212, 1999, doi: 10.1007/s005340050108.
- (59) C. A. Wadsworth, A. Lim, S. D. Taylor-Robinson, and S. A. Khan, “The risk factors and diagnosis of cholangiocarcinoma.,” *Hepatol. Int.*, vol. 7, no. 2, pp. 377–393, Jun. 2013, doi: 10.1007/s12072-012-9407-y.
- (60) J. H. Lim, “Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings.,” *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 181, no. 3, pp. 819–827, Sep. 2003, doi: 10.2214/ajr.181.3.1810819.
- (61) Y. E. Chung *et al.*, “Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation.,” *Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc.*, vol. 29, no. 3, pp. 683–700, 2009, doi: 10.1148/rg.293085729.
- (62) I. Joo and J. M. Lee, “Imaging bile duct tumors: pathologic concepts,

- classification, and early tumor detection.,” *Abdom. Imaging*, vol. 38, no. 6, pp. 1334–1350, Dec. 2013, doi: 10.1007/s00261-013-0027-3.
- (63) I. Joo, J. M. Lee, and J. H. Yoon, “Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: Recent advances and challenges,” *Radiology*, vol. 288, no. 1, pp. 7–23, 2018, doi: 10.1148/radiol.2018171187.
- (64) K. M. Brown, A. D. Parmar, and D. A. Geller, “Intrahepatic cholangiocarcinoma.,” *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 23, no. 2, pp. 231–246, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.soc.2013.10.004.
- (65) B. Wibulpolprasert and T. Dhiensiri, “Peripheral cholangiocarcinoma: sonographic evaluation.,” *J. Clin. Ultrasound*, vol. 20, no. 5, pp. 303–314, Jun. 1992, doi: 10.1002/jcu.1870200502.
- (66) Y. Asayama *et al.*, “Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma.,” *Radiology*, vol. 238, no. 1, pp. 150–155, Jan. 2006, doi: 10.1148/radiol.2381041765.
- (67) N. K. Lee *et al.*, “Diffusion-weighted imaging of biliopancreatic disorders: correlation with conventional magnetic resonance imaging.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, no. 31, pp. 4102–4117, Aug. 2012, doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4102.
- (68) X.-Y. Wang, F. Yang, C. Jin, and D.-L. Fu, “Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 42, pp. 15580–15589, Nov. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15580.
- (69) G. Masselli and G. Gualdi, “Hilar cholangiocarcinoma: MRI/MRCP in staging and treatment planning.,” *Abdom. Imaging*, vol. 33, no. 4, pp. 444–451, 2008, doi: 10.1007/s00261-007-9281-6.
- (70) X.-Y. Cui and H.-W. Chen, “Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, no. 25, pp. 3196–3201, Jul. 2010, doi: 10.3748/wjg.v16.i25.3196.

- (71) X.-Y. Cui *et al.*, “Diffusion-weighted MR imaging for detection of extrahepatic cholangiocarcinoma,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 81, no. 11, pp. 2961–2965, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.040.
- (72) G. Masselli, R. Manfredi, A. Vecchioli, and G. Gualdi, “MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings,” *Eur. Radiol.*, vol. 18, no. 10, pp. 2213–2221, Oct. 2008, doi: 10.1007/s00330-008-1004-z.
- (73) E. Chrysosou, J. A. Guthrie, J. Ward, and P. J. Robinson, “Hilar cholangiocarcinoma: MR correlation with surgical and histological findings,” *Clin. Radiol.*, vol. 65, no. 10, pp. 781–788, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.crad.2010.04.018.
- (74) A. Sacks, P. J. Peller, D. S. Surasi, L. Chatburn, G. Mercier, and R. M. Subramaniam, “Value of PET/CT in the Management of Primary Hepatobiliary Tumors, Part 2,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 197, no. 2, pp. W260–W265, Aug. 2011, doi: 10.2214/AJR.11.6995.
- (75) N. Lad and D. A. Kooby, “Distal cholangiocarcinoma,” *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, vol. 23, no. 2, pp. 265–287, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.soc.2013.11.001.
- (76) D. Waseem and P. Tushar, “Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: Management and outcomes,” *Ann. Hepatol.*, vol. 16, no. 1, pp. 133–139, 2017, doi: 10.5604/16652681.1226927.
- (77) X.-R. Yu, W.-Y. Huang, B.-Y. Zhang, H.-Q. Li, and D.-Y. Geng, “Differentiation of infiltrative cholangiocarcinoma from benign common bile duct stricture using three-dimensional dynamic contrast-enhanced MRI with MRCP,” *Clin. Radiol.*, vol. 69, no. 6, pp. 567–573, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.crad.2014.01.001.
- (78) A. Chatterjee *et al.*, “Uncommon Intraluminal Tumors of the Gallbladder and Biliary Tract: Spectrum of Imaging Appearances,” *Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc*, vol. 39, no. 2, pp. 388–412, 2019, doi: 10.1148/rg.2019180164.

- (79) L. H. Schwartz *et al.*, “Gallbladder carcinoma: findings at MR imaging with MR cholangiopancreatography,” *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 26, no. 3, pp. 405–410, 2002, doi: 10.1097/00004728-200205000-00015.
- (80) S. W. Lee *et al.*, “Clinical usefulness of 18F-FDG PET-CT for patients with gallbladder cancer and cholangiocarcinoma,” *J. Gastroenterol.*, vol. 45, no. 5, pp. 560–566, May 2010, doi: 10.1007/s00535-009-0188-6.
- (81) P. Nikolaidis *et al.*, “Imaging features of benign and malignant ampullary and periampullary lesions,” *Radiographics*, vol. 34, no. 3, pp. 624–641, 2014, doi: 10.1148/rg.343125191.
- (82) T. U. Kim *et al.*, “Ampulla of Vater: comprehensive anatomy, MR imaging of pathologic conditions, and correlation with endoscopy,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 66, no. 1, pp. 48–64, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.ejrad.2007.04.005.
- (83) M. V Jayaraman, W. W. Mayo-Smith, J. S. Movson, D. E. Dupuy, and M. T. Wallach, “CT of the duodenum: an overlooked segment gets its due,” *Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc*, vol. 21 Spec No, pp. S147-60, Oct. 2001, doi: 10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc01s147.
- (84) G. Masselli *et al.*, “MRI of the small-bowel: how to differentiate primary neoplasms and mimickers,” *Br. J. Radiol.*, vol. 85, no. 1014, pp. 824–837, Jun. 2012, doi: 10.1259/bjr/14517468.
- (85) A. E. Hanbidge, “Cancer of the pancreas: the best image for early detection--CT, MRI, PET or US?,” *Can. J. Gastroenterol.*, vol. 16, no. 2, pp. 101–105, Feb. 2002, doi: 10.1155/2002/184370.
- (86) E. P. Tamm *et al.*, “Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability,” *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 50, no. 3, pp. 407–428, May 2012, doi: 10.1016/j.rcl.2012.03.008.
- (87) D. M. Einstein, A. A. Singer, W. A. Chilcote, and R. K. Desai, “Abdominal lymphadenopathy: spectrum of CT findings,” *Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc*, vol. 11, no. 3, pp. 457–472, May 1991, doi: 10.1148/radiographics.11.3.1852937.

- (88) R. Perez-Johnston, A. R. Deipolyi, and A. M. Covey, "Percutaneous Biliary Interventions.," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 47, no. 3, pp. 621–641, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.gtc.2018.04.008.
- (89) F. J. Padillo, B. Andicoberry, A. Naranjo, G. Miño, C. Pera, and A. Sitges-Serra, "Anorexia and the effect of internal biliary drainage on food intake in patients with obstructive jaundice.," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 192, no. 5, pp. 584–590, May 2001, doi: 10.1016/s1072-7515(01)00841-9.
- (90) E. S. Kim, B. J. Lee, J. Y. Won, J. Y. Choi, and D. K. Lee, "Percutaneous transhepatic biliary drainage may serve as a successful rescue procedure in failed cases of endoscopic therapy for a post-living donor liver transplantation biliary stricture.," *Gastrointest. Endosc.*, vol. 69, no. 1, p. 38—46, 2009, doi: 10.1016/j.gie.2008.03.1113.
- (91) A. M. Covey and K. T. Brown, "Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage.," *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 11, no. 1, pp. 14–20, 2008, doi: <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2008.05.003>.
- (92) A.-M. Xu, H.-Y. Cheng, W.-B. Jiang, D. Chen, Y.-C. Jia, and M.-C. Wu, "Multi-slice three-dimensional spiral CT cholangiography: a new technique for diagnosis of biliary diseases.," *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, vol. 1, no. 4, pp. 595–603, Nov. 2002.
- (93) L. E. Hann *et al.*, "Hepatic lobar atrophy: association with ipsilateral portal vein obstruction.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 167, no. 4, pp. 1017–1021, Oct. 1996, doi: 10.2214/ajr.167.4.8819404.
- (94) M. G. Cowling and A. N. Adam, "Internal stenting in malignant biliary obstruction.," *World J. Surg.*, vol. 25, no. 3, pp. 355–361, Mar. 2001, doi: 10.1007/s002680020384.
- (95) A. M. Venkatesan *et al.*, "Practice guidelines for adult antibiotic prophylaxis during vascular and interventional radiology procedures. Written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and Endorsed by the Cardiovascular Interventional Rad.," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 21, no. 11, pp. 1611–30; quiz 1631, Nov. 2010, doi:

10.1016/j.jvir.2010.07.018.

- (96) A. A. Hatzidakis *et al.*, “Sedations and analgesia in patients undergoing percutaneous transhepatic biliary drainage.,” *Clin. Radiol.*, vol. 58, no. 2, pp. 121–127, Feb. 2003, doi: 10.1053/crad.2002.1128.
- (97) H. S. Kim, G. B. Lund, and A. C. Venbrux, “Advanced percutaneous transhepatic biliary access.,” *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 4, no. 3, pp. 153–171, Sep. 2001, doi: 10.1016/s1089-2516(01)90022-8.
- (98) R. Baniya, S. Upadhaya, S. Madala, S. C. Subedi, T. Shaik Mohammed, and G. Bachuwa, “Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis.,” *Clin. Exp. Gastroenterol.*, vol. 10, pp. 67–74, 2017, doi: 10.2147/CEG.S132004.
- (99) B. J. Pomerantz, “Biliary tract interventions.,” *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 12, no. 2, pp. 162–170, Jun. 2009, doi: 10.1053/j.tvir.2009.08.009.
- (100) W. MOLNAR and A. E. STOCKUM, “RELIEF OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE THROUGH PERCUTANEOUS TRANSHEPATIC CATHETER— A NEW THERAPEUTIC METHOD,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 122, no. 2, pp. 356–367, Oct. 1974, doi: 10.2214/ajr.122.2.356.
- (101) R. V. J. Pereiras *et al.*, “Relief of malignant obstructive jaundice by percutaneous insertion of a permanent prosthesis in the biliary tree.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 89, no. 5 Pt 1, pp. 583–589, Nov. 1978, doi: 10.7326/0003-4819-89-5-589.
- (102) L. K. Cavell *et al.*, “Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 7, pp. 1168–1173, Jul. 2013, doi: 10.1038/ajg.2013.93.
- (103) M. I. Toki, K. N. Syrigos, and M. W. Saif, “The role of biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma.,” *JOP : Journal of the pancreas*, vol. 15, no. 2. Italy, pp. 128–131, Mar. 2014, doi: 10.6092/1590-8577/2292.
- (104) J. H. Cho *et al.*, “Comparison of outcomes among secondary covered metallic,

- uncovered metallic, and plastic biliary stents in treating occluded primary metallic stents in malignant distal biliary obstruction.,” *Surg. Endosc.*, vol. 25, no. 2, pp. 475–482, Feb. 2011, doi: 10.1007/s00464-010-1196-6.
- (105) Y. Sanada *et al.*, “Interventional radiology treatment for vascular and biliary complications following pediatric living donor liver transplantation - a retrospective study.,” *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.*, vol. 31, no. 11, pp. 1216–1222, Nov. 2018, doi: 10.1111/tri.13285.
- (106) H. S. Kim *et al.*, “Features of malignant biliary obstruction affecting the patency of metallic stents: a multicenter study.,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 55, no. 3, pp. 359–365, Mar. 2002, doi: 10.1067/mge.2002.121603.
- (107) W. S. Halsted, “I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894.,” *Ann. Surg.*, vol. 20, no. 5, pp. 497–555, Nov. 1894, doi: 10.1097/00000658-189407000-00075.
- (108) D. E. Dupuy and S. N. Goldberg, “Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part II.,” *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 12, no. 10, pp. 1135–1148, Oct. 2001, doi: 10.1016/s1051-0443(07)61670-4.
- (109) T. Rustagi and P. A. Jamidar, “Intraductal Radiofrequency Ablation for Management of Malignant Biliary Obstruction,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 59, no. 11, pp. 2635–2641, 2014, doi: 10.1007/s10620-014-3237-9.
- (110) S. A. Uyanık, U. Ögüslü, B. Yılmaz, H. Çevik, E. Atlı, and B. Gümüş, “Percutaneous Intraductal Microwave Ablation of Malignant Biliary Strictures: Initial Experience,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 215, no. 3, pp. 753–759, May 2020, doi: 10.2214/AJR.19.21897.
- (111) R. Pekçevik and Ö. Ballı, “Percutaneous Intraductal Microwave Ablation and Self-expandable Metallic Stenting: A New Treatment Method for Malignant Extrahepatic Biliary Obstruction,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 44, no. 1, pp. 110–117, 2021, doi: 10.1007/s00270-020-02684-2.
- (112) C. Kim, “Understanding the nuances of microwave ablation for more accurate

- post-treatment assessment.,” *Future Oncol.*, vol. 14, no. 17, pp. 1755–1764, Jul. 2018, doi: 10.2217/fon-2017-0736.
- (113) S. J. Ahn *et al.*, “Percutaneous biliary drainage using open cell stents for malignant biliary hilar obstruction.,” *Korean J. Radiol.*, vol. 13, no. 6, pp. 795–802, 2012, doi: 10.3348/kjr.2012.13.6.795.
- (114) C. E. J. Ray *et al.*, “ACR Appropriateness Criteria radiologic management of benign and malignant biliary obstruction.,” *J. Am. Coll. Radiol.*, vol. 10, no. 8, pp. 567–574, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.jacr.2013.03.017.
- (115) A. C. Moss, E. Morris, J. Leyden, and P. MacMathuna, “Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results.,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 33, no. 2, pp. 213–221, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.ctrv.2006.10.006.
- (116) A. W. Steel *et al.*, “Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction.,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 73, no. 1, pp. 149–153, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.gie.2010.09.031.
- (117) A. Schmassmann, E. von Gunten, J. Knuchel, U. Scheurer, H. F. Fehr, and F. Halter, “Wallstents versus plastic stents in malignant biliary obstruction: effects of stent patency of the first and second stent on patient compliance and survival.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 91, no. 4, pp. 654–659, Apr. 1996.
- (118) T. Sawas, S. Al Halabi, M. A. Parsi, and J. J. Vargo, “Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis.,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 82, no. 2, pp. 256–267.e7, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.gie.2015.03.1980.
- (119) M. A. Almadi, A. Barkun, and M. Martel, “Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses.,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 112, no. 2, pp. 260–273, Feb. 2017, doi: 10.1038/ajg.2016.512.
- (120) P. H. Davids, A. K. Groen, E. A. Rauws, G. N. Tytgat, and K. Huibregtse,

“Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction.” *Lancet (London, England)*, vol. 340, no. 8834–8835, pp. 1488–1492, Dec. 1992, doi: 10.1016/0140-6736(92)92752-2.

- (121) D. L. Carr-Locke, “Metal stents for distal biliary malignancy: Have we got you covered?,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 61, no. 4, pp. 534–536, 2005, doi: 10.1016/S0016-5107(05)00510-9.
- (122) J. Lammer *et al.*, “Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents,” *Radiology*, vol. 201, no. 1, pp. 167–172, Oct. 1996, doi: 10.1148/radiology.201.1.8816539.
- (123) S. Travis and T. Nicholson, “Palliation of unresectable pancreatic malignant biliary obstruction: results of a randomized trial comparing percutaneously placed metal and plastic endoprostheses,” *J. Interv. Radiol.*, vol. 12, no. 1, pp. 17–21, 1997.
- (124) C. Soderlund and S. Linder, “Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 63, no. 7, pp. 986–995, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.gie.2005.11.052.
- (125) P. Katsinelos *et al.*, “Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness,” *Surg. Endosc.*, vol. 20, no. 10, pp. 1587–1593, Oct. 2006, doi: 10.1007/s00464-005-0778-1.
- (126) H. Isayama *et al.*, “Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-test): Covered Wallstent versus DoubleLayer stent,” *Dig. Endosc. Off. J. Japan Gastroenterol. Endosc. Soc.*, vol. 23, no. 4, pp. 310–315, Oct. 2011, doi: 10.1111/j.1443-1661.2011.01124.x.
- (127) A. Sangchan, W. Kongkasame, A. Pugkhem, K. Jenwitheesuk, and P. Mairiang, “Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial,” *Gastrointest. Endosc.*,

vol. 76, no. 1, pp. 93–99, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.gie.2012.02.048.

- (128) M. Kaassis *et al.*, “Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study.,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 57, no. 2, pp. 178–182, Feb. 2003, doi: 10.1067/mge.2003.66.
- (129) V. Piñol *et al.*, “Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprostheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial.,” *Radiology*, vol. 225, no. 1, pp. 27–34, Oct. 2002, doi: 10.1148/radiol.2243011517.
- (130) P. L. Moses *et al.*, “Randomized trial in malignant biliary obstruction: plastic vs partially covered metal stents.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 46, pp. 8638–8646, Dec. 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8638.
- (131) A. Schmidt *et al.*, “Wing-shaped plastic stents vs. self-expandable metal stents for palliative drainage of malignant distal biliary obstruction: a randomized multicenter study.,” *Endoscopy*, vol. 47, no. 5, pp. 430–436, May 2015, doi: 10.1055/s-0034-1391232.
- (132) D. Walter *et al.*, “Cost Efficacy of Metal Stents for Palliation of Extrahepatic Bile Duct Obstruction in a Randomized Controlled Trial.,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 1, pp. 130–138, Jul. 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.012.
- (133) M. M. Bernon *et al.*, “Distal malignant biliary obstruction: A prospective randomised trial comparing plastic and uncovered self-expanding metal stents in the palliation of symptomatic jaundice,” *South African J. Surg.*, vol. 56, no. 1, pp. 30–34, 2018, doi: 10.17159/2078-5151/2018/v56n1a2208.
- (134) M. Krokidis, F. Fanelli, G. Orgera, M. Bezzi, R. Passariello, and A. Hatzidakis, “Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma: covered Viabil stent versus uncovered Wallstents.,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 33, no. 1, pp. 97–106, Feb. 2010, doi: 10.1007/s00270-009-9604-9.
- (135) M. Krokidis *et al.*, “Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol

- biliary stents.,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 34, no. 2, pp. 352–361, Apr. 2011, doi: 10.1007/s00270-010-9880-4.
- (136) A. Tringali, C. Hassan, M. Rota, M. Rossi, M. Mutignani, and L. Aabakken, “Covered vs. uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a systematic review and meta-analysis.,” *Endoscopy*, vol. 50, no. 6, pp. 631–641, Jun. 2018, doi: 10.1055/s-0043-125062.
- (137) D. S. Strand *et al.*, “ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma.,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 80, no. 5, pp. 794–804, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.gie.2014.02.1030.
- (138) J. Skowronek and G. Zwierzchowski, “Brachytherapy in the treatment of bile duct cancer - a tough challenge.,” *J. Contemp. Brachytherapy*, vol. 9, no. 2, pp. 187–195, Apr. 2017, doi: 10.5114/jcb.2017.66893.
- (139) D. Zacharoulis *et al.*, “Habib EndoHPB: a novel endobiliary radiofrequency ablation device. An experimental study.,” *J. Investig. Surg. Off. J. Acad. Surg. Res.*, vol. 26, no. 1, pp. 6–10, Feb. 2013, doi: 10.3109/08941939.2012.681832.
- (140) M. Liu *et al.*, “Percutaneous thermal ablation for the treatment of colorectal liver metastases and hepatocellular carcinoma: a comparison of local therapeutic efficacy,” *Int. J. Hyperth.*, vol. 33, no. 4, pp. 446–453, May 2017, doi: 10.1080/02656736.2017.1278622.
- (141) M. Cheng, M. Fay, and K. Steinke, “Percutaneous CT-guided thermal ablation as salvage therapy for recurrent non-small cell lung cancer after external beam radiotherapy: A retrospective study,” *Int. J. Hyperth.*, vol. 32, no. 3, pp. 316–323, Apr. 2016, doi: 10.3109/02656736.2015.1137640.
- (142) W. Cui *et al.*, “Comparison of intraluminal radiofrequency ablation and stents vs. stents alone in the management of malignant biliary obstruction,” *Int. J. Hyperth.*, vol. 33, no. 7, pp. 853–861, Oct. 2017, doi: 10.1080/02656736.2017.1309580.

- (143) Y. Kallis *et al.*, “Analysis of Endoscopic Radiofrequency Ablation of Biliary Malignant Strictures in Pancreatic Cancer Suggests Potential Survival Benefit,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 60, no. 11, pp. 3449–3455, Nov. 2015, doi: 10.1007/s10620-015-3731-8.
- (144) A. O. Tal *et al.*, “Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction,” *World J. Gastrointest. Endosc.*, vol. 6, no. 1, pp. 13–19, Jan. 2014, doi: 10.4253/wjge.v6.i1.13.
- (145) J.-P. Dou, P. Liang, and J. Yu, “Microwave ablation for liver tumors,” *Abdom. Radiol. (New York)*, vol. 41, no. 4, pp. 650–658, Apr. 2016, doi: 10.1007/s00261-016-0662-6.
- (146) D. Liu and C. L. Brace, “Numerical simulation of microwave ablation incorporating tissue contraction based on thermal dose,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 6, pp. 2070–2086, 2017, doi: 10.1088/1361-6560/aa5de4.
- (147) R. Hoffmann *et al.*, “Comparison of four microwave ablation devices: an experimental study in ex vivo bovine liver,” *Radiology*, vol. 268, no. 1, pp. 89–97, Jul. 2013, doi: 10.1148/radiol.13121127.
- (148) G. Carrafiello *et al.*, “Microwave tumors ablation: Principles, clinical applications and review of preliminary experiences,” *Int. J. Surg.*, vol. 6, pp. S65–S69, 2008, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2008.12.028>.
- (149) S. Mantero, I. Longo, G. B. Fiore, and A. Severini, “Hyperthermia in the Treatment of Cholangiocarcinoma: Development and Testing of an Endobiliary Microwave Device,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 26, no. 4, pp. 379–385, 2003, doi: 10.1007/s00270-003-2645-6.
- (150) D. J. Shim *et al.*, “Percutaneous Metallic Stent Placement for Palliative Management of Malignant Biliary Hilar Obstruction,” *Korean J. Radiol.*, vol. 19, no. 4, pp. 597–605, 2018, doi: 10.3348/kjr.2018.19.4.597.
- (151) A. Pranculis *et al.*, “Percutaneous Transhepatic Biliary Stenting with Uncovered Self-Expandable Metallic Stents in Patients with Malignant

- Biliary Obstruction - Efficacy and Survival Analysis.,” *Polish J. Radiol.*, vol. 82, pp. 431–440, 2017, doi: 10.12659/PJR.901785.
- (152) T. Wu, W. Li, H. Li, G. Ao, F. Zheng, and H. Lin, “Percutaneous Intraductal Radiofrequency Ablation for Extrahepatic Distal Cholangiocarcinoma: A Method for Prolonging Stent Patency and Achieving Better Functional Status and Quality of Life,” *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, vol. 40, no. 2, pp. 260–269, 2017, doi: 10.1007/s00270-016-1483-2.
- (153) P. Figueroa-Barojas *et al.*, “Safety and efficacy of radiofrequency ablation in the management of unresectable bile duct and pancreatic cancer: a novel palliation technique.,” *J. Oncol.*, vol. 2013, p. 910897, 2013, doi: 10.1155/2013/910897.
- (154) H. Alis, C. Sengoz, M. Gonenc, M. U. Kalayci, and A. Kocatas, “Endobiliary radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction.,” *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, vol. 12, no. 4, pp. 423–427, Aug. 2013, doi: 10.1016/s1499-3872(13)60066-1.
- (155) J. Pozsár, Á. Tarpay, J. Burai, and Á. Pap, “Intraductal radiofrequency ablation can restore patency of occluded biliary self-expanding metal stents,” *Z Gastroenterol*, vol. 49, no. 05, p. A70, 2011.
- (156) A. Kadayifci, M. Atar, D. G. Forcione, B. W. Casey, P. B. Kelsey, and W. R. Brugge, “Radiofrequency ablation for the management of occluded biliary metal stents.,” *Endoscopy*, vol. 48, no. 12, pp. 1096–1101, Dec. 2016, doi: 10.1055/s-0042-115938.
- (157) B. Acu and E. Kurtulus Ozturk, “Feasibility and safety of percutaneous transhepatic endobiliary radiofrequency ablation as an adjunct to biliary stenting in malignant biliary obstruction.,” *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 99, no. 4, pp. 237–245, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.diii.2017.10.002.
- (158) C. George, O. R. Byass, and J. E. I. Cast, “Interventional radiology in the management of malignant biliary obstruction.,” *World J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 2, no. 3, pp. 146–150, Mar. 2010, doi: 10.4251/wjgo.v2.i3.146.

- (159) A. A. Indar *et al.*, “Percutaneous biliary metal wall stenting in malignant obstructive jaundice,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no. 8, pp. 915–919, Aug. 2003, doi: 10.1097/00042737-200308000-00013.
- (160) M. Inal, E. Akgül, E. Aksungur, H. Demiryürek, and O. Yağmur, “Percutaneous self-expandable uncovered metallic stents in malignant biliary obstruction. Complications, follow-up and reintervention in 154 patients,” *Acta Radiol.*, vol. 44, no. 2, pp. 139–146, Mar. 2003, doi: 10.1034/j.1600-0455.2003.00049.x.
- (161) T. Walter *et al.*, “Endoscopic or percutaneous biliary drainage for Klatskin tumors?,” *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 24, no. 1, pp. 113–121, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.jvir.2012.09.019.
- (162) Y.-X. Guo *et al.*, “Percutaneous transhepatic metal versus plastic biliary stent in treating malignant biliary obstruction: a multiple center investigation,” *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, vol. 2, no. 4, pp. 594–597, Nov. 2003.
- (163) S. H. Choi *et al.*, “Hepatic arterial injuries in 3110 patients following percutaneous transhepatic biliary drainage,” *Radiology*, vol. 261, no. 3, pp. 969–975, Dec. 2011, doi: 10.1148/radiol.11110254.
- (164) N. Fidelman *et al.*, “Hepatic arterial injuries after percutaneous biliary interventions in the era of laparoscopic surgery and liver transplantation: experience with 930 patients,” *Radiology*, vol. 247, no. 3, pp. 880–886, Jun. 2008, doi: 10.1148/radiol.2473070529.
- (165) K. S. Madhusudhan, S. Gamanagatti, D. N. Srivastava, and A. K. Gupta, “Radiological interventions in malignant biliary obstruction,” *World J. Radiol.*, vol. 8, no. 5, pp. 518–529, May 2016, doi: 10.4329/wjr.v8.i5.518.
- (166) M. Topazian, M. J. Levy, S. Patel, M. R. Charlton, and T. H. Baron, “Hepatic artery pseudoaneurysm formation following intraductal biliary radiofrequency ablation,” *Endoscopy*, vol. 45 Suppl 2, pp. E161-2, 2013, doi: 10.1055/s-0032-1326644.
- (167) C. Zhou, B. Wei, K. Gao, and R. Zhai, “Biliary tract perforation following

percutaneous endobiliary radiofrequency ablation: A report of two cases.,” *Oncol. Lett.*, vol. 11, no. 6, pp. 3813–3816, Jun. 2016, doi: 10.3892/ol.2016.4436.

- (168) J. Stratakis, J. Damilakis, A. Hatzidakis, K. Perisinakis, and N. Gourtsoyiannis, “Radiation dose and risk from fluoroscopically guided percutaneous transhepatic biliary procedures.,” *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 17, no. 1, pp. 77–84, Jan. 2006, doi: 10.1097/01.RVI.0000188754.97465.13.
- (169) S. Oonsiri, C. Jumpangern, T. Sanghangthum, A. Krisanachinda, and S. Suriyapee, “Radiation dose to medical staff in interventional radiology.,” *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 90, no. 4, pp. 823–828, Apr. 2007.