



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

PERKÜTAN BİLİYER DRENAJIN BATIN CERRAHİSİ SONRASI ENFEKSİYON KÖKENLİ
KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Nizami GAHRAMANOV

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2025



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

PERKÜTAN BİLİYER DRENAJIN BATIN CERRAHİSİ SONRASI ENFEKSİYON KÖKENLİ
KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Nizami GAHRAMANOV

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Kürşat Rahmi SERİN

İSTANBUL – 2025

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yardımcı olan, kendi beceri ve tecrübeleriyle bize vizyon katan İstanbul Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yaman Tekant ve değerli hocalarıma,

Tezim boyunca her daim varlığını yanımda hissettiğim beni dinleyip sorularıma çözüm bulan ve beni sürekli daha iyisini yapma yönünde motive eden değerli abim Doç. Dr. Kürşat Rahmi Serin'e,

Asistanlığımın ilk zamanlarında her zamanki nazik tavırlarıyla bu zorlu adaptasyon sürecinin kolay bir şekilde atlatmamı sağlayan değerli abilerim Doç. Dr. Ahmet Yalın İşcan'a, Op. Dr. Baran Mollaveliođlu'na, bilimin ışığından kopmadan daha çok çalışkan olmam gerektiğini hissettiren değerli abim Op. Dr. Cemil Burak Kulle'ye ve Op. Dr. Berkay Kılıç'a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tüm hayatım boyunca benim sürekli daha iyi bir eğitim almam için kendi hayatlarından çalan babam Etibar Gahramanov'a ve annem Ülviyye Gahramanova'ya, bunca zorlu eğitim sürem boyunca maddi ve manevi desteklerini bir gün esirgemeyen kardeşim Aqşin Gahramanov'a ve dayım Şahin Gahramanov'a,

Zorlu asistanlık sürecimin her dakikasını eğlenceli hale getiren tüm mesai arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nizami GAHRAMANOV

İstanbul. 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	
KISALTMALAR	
TABLolar VE ŞEKİLLER	
ÖZET	
SUMMARY	
GİRİŞ VE AMAÇ.....	
GENEL BİLGİLER.....	
1. Hepatobiliyer sistem ve pankreasın embriyoloji, anatomi ve fizyolojisi....	
1.1. Hepatobiliyer sistem ve pankreas embriyolojisi.....	
1.2. Karaciğer anatomisi.....	
1.3. Safra yolları anatomisi.....	
1.4. Pankreas anatomisi.....	
1.5. Biliyer sistem fizyolojisi.....	
2. Safra yolu obstrüksiyonu.....	
2.1. Safra yolu obstrüksiyonu sebepleri	
3. Perkütan transhepatik kolanjiyografi.....	
3.1. Perkütan biliyer drenaj.....	
4. Gastrointestinal flora.....	
5. Safra yolu obstrüksiyonu ve Enfeksiyon	
MATERYAL VE METOT.....	
BULGULAR.....	
TARTIŞMA	
SONUÇ.....	
KAYNAKLAR.....	

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-reaktif protein

E. coli: Escherichia coli

ERKP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

F: French

G: Gauge

IG: İmmünglobulin

Klebsiella: Klebsiella pnemoniae

MRKP: Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi

Pseudomonas: Pseudomonas aeruginosa

PTBD: Perkütan transhepatik biliyer drenaj

PTK: Perkütan transhepatik kolanjiyografi

USG: Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Şekil-1: Karaciğer, safra yolları ve pankreasın embriyolojik gelişimi

Şekil-2: Karaciğerin anterior ve posteriordan görünümü

Şekil-3: Karaciğerin subsegmental anatomisi

Şekil-4: Hepatik lobülün yapısı. Portal triad

Şekil-5: Pankreas ve safra yollarının anatomisi

Şekil-6: Safra kesesinin kasılması ve Oddi sfinkterin gevşemesi faktörleri

Şekil-7: Modfiye Bismuth Corlette sınıflaması

Şekil-8: Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi

Şekil-9: İnternal biliyer drenaj

Şekil-10: Mideden kolona doğru değişen flora bakterileri

Şekil-11: Kolanjit mekanizması

ÖZET

GİRİŞ: Kolestaz, safra kanalında tıkanıklık sonucu safra akımının kesintiye uğramasıdır. En sık sebepleri safra taşı, kanser ve safra yolu yaralanmasıdır. Cerrahi girişim adayı tıkanma sarılıklı hastalarda safra drenajını sağlamak postoperatif mortaliteyi düşürmektedir. Safra drenajı için günümüzde en sık kullanılan yollar endoskopik stentleme ve girişimsel radyolojik yolla yapılan perkütan transhepatik biliyer drenajdır (PTBD). Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi ile stentlemenin safra yolları ile barsaklar arasında ilişki sağladığı ve bu sebeple de ameliyat sonrası enfeksiyon riskini artırdığına dair veriler mevcuttur. PTBD’de ise eksternal drenajda dış ortam ile kontaminasyon söz konusuysen internal drenajda hem dış ortam hem de barsak sistemi ile ilişki mevcuttur.

AMAÇ: Safra yolu tıkanıklığı sebebi ile cerrahi öncesi PTBD uygulamasının postoperatif enfeksiyon kaynaklı komplikasyonlar üzerine etkisi ile internal ve eksternal drenaj arasındaki farkı araştırmak amaçlandı.

METOT: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Karaciğer Pankreas ve Safra Yolları Cerrahisi biriminde Ocak 2002 ile Aralık 2020 tarihleri arasında safra yolu tıkanıklığı tanısıyla PTBD uygulanması sonrası ameliyat edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastalar demografik veriler, primer tanı (malign veya selim hastalık), drenaj tipi (internal veya eksternal), PTBD ve cerrahi sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

BULGULAR: PTBD uygulanan 1374 hastadan ameliyat edilen 350’si değerlendirmeye alındı. Hastaların 194’ü (%55) kadın, 156’sı (%45) erkek, yaş ortalaması 53 (18-85) idi. Malign sebepler hastaların 165’ini (%47), selim hastalıklar 185’ini (%53) oluşturuyordu (120 internal, 230 eksternal drenaj). Hastaların 139’unun (%40) safra kültürlerinde üreme gerçekleşti (İnternal drenaj; 54 (%45), eksternal drenaj; 85 (%37)). Postoperatif dönemde 100 (%29) hastada derin cerrahi alanda enfeksiyöz komplikasyon gelişti.

Cerrahi sonrası kan kültüründe üreme 62 (%18) hastada, yara yeri kültüründe üreme 19 (%5) hastada, batın cerrahisi sırasında konan drenajlardan alınan kültürlerde üreme 59 (%19) hastada saptandı. Postoperatif 92 (%26) hastaya antibiyotik tedavisi gerekirken bu hastaların 73'üne (%79) geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulandı.

SONUÇ: Batın cerrahisi öncesi sarılıklı hastalarda ikter palyasyonu için yaptığımız PTBD uygulanması sonrası gelişen derin cerrahi alan enfeksiyonu oranının literatürde bildirilen ERKP yapılanlarda görülen enfeksiyon komplikasyonu oranına benzer olduğunu ve ikteri olmayan, PTBD gerekmeyen hastalarda literatürde bildirilene kıyasla daha yüksek olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: Perkütan transhepatik biliyer drenaj, obstrüksiyon, kolestaz, kolanjit, enfeksiyon.

SUMMARY

THE EFFECT OF PERCUTANEOUS BILIARY DRAINAGE ON COMPLICATIONS OF INFECTION ORIGIN AFTER ABDOMINAL SURGERY

INTRODUCTION: Cholestasis is the interruption of bile flow due to obstruction in the bile duct. The most common causes are gallstones, cancer, and bile duct injury. Providing biliary drainage in obstructive jaundice patients who are candidates for surgical intervention reduces postoperative mortality. The most commonly used methods for bile drainage today are endoscopic stenting and percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) performed by interventional radiology. There are data indicating that endoscopic retrograde cholangiopancreatography and stenting create a connection between the bile ducts and the intestines, thereby increasing the risk of postoperative infections. In PTBD, while there is contamination with the external environment in external drainage, there is a connection with both the external environment and the intestinal system in internal drainage.

OBJECTIVE: The aim was to investigate the effect of PTBD application before surgery due to bile duct obstruction on postoperative infectious complications and the difference between internal and external drainage.

METHODS: Patients who underwent surgery after PTBD for bile duct obstruction between January 2002 and December 2020 at the Liver, Pancreas and Biliary Surgery Unit of the Department of General Surgery, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, were included in the study. Patients were evaluated in terms of demographic data, primary diagnosis (malignant or benign disease), type of drainage (internal or external), and infectious complications after PTBD and surgery.

RESULTS: Of the 1,374 patients who underwent PTBD, 350 who underwent surgery were evaluated. Of the patients, 194 (55%) were female and 156 (45%) were male, with a mean age of 53 (18-85) years (120 internal, 230 external drainage). Malignant causes constituted 165 (47%) and benign diseases 185 (53%) of the patients. Growth was detected in the bile cultures of 139 (40%) patients (internal drainage; 54 (45%), external drainage; 85 (37%)).

In the postoperative period, infectious complications in the deep surgical site developed in 100 (29%) patients. Positive blood culture was found in 62 (18%) patients, wound culture in 19 (5%) patients, and cultures from drains placed during abdominal surgery in 59 (19%) patients. While antibiotic treatment was required in 92 (26%) patients in the postoperative period, broad-spectrum antibiotic treatment was applied in 73 (79%) of these patients.

CONCLUSION: We found that the rate of deep surgical site infection after PTBD performed for icterus palliation in jaundiced patients before abdominal surgery was similar to the infection complication rate reported in those who underwent ERCP, and higher compared to patients without jaundice who did not require PTBD.

Keywords: Percutaneous transhepatic biliary drainage, obstruction, cholestasis, cholangitis, infection.



GİRİŞ VE AMAÇ

Kolestaz, safra kanallarının intrahepatik veya ekstrahepatik tıkanması veya hepatositlerde safra sekresyonundaki kusurlardan kaynaklanan bir durumdur. Kolestaz klinik olarak sarılık, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve enfeksiyon bulguları ile kendini gösterir. İntrahepatik kolestazın nedenleri arasında hepatit (hepatit A, B ve C), siroz, ilaçlar (anabolik steroidler, klorpromazin), kistler ve tümörler gibi karaciğerin yer kaplayan lezyonları yer alır. Ekstrahepatik kolestaz tablosuna ise biliyer sistemi tutan maligniteler, cerrahi yaralanma, taş ve travma gibi selim hadiseler yol açmaktadır (1).

Obstrüktif sarılık kavramı 1935 yılında Whipple tarafından ortaya atılmıştır (2). Obstrüktif sarılık, kolestaz sonucu oluşan klinik bir semptomdur. Obstrüktif sarılıktaki patofizyolojik değişiklikleri tamamen anlamak, mevcut ve gelecekteki yönetimi planlamak için önem arz etmektedir.

Normal koşullarda safra sıvısı steril iken biliyer sistemin herhangi bir yerinde oluşan obstrüksiyona sekonder meydana gelen staz safra sıvısının kontaminasyonu ve bakteriyel translokasyona zemin hazırlamaktadır. Normal şartlarda safranın steril kalması Oddi sfinkteri, immünglobülinler, safra tuzları ve Kuppfer hücrelerinin fagositoz yeteneği sayesinde sağlanmaktadır. Biliyer enfeksiyonlar barsak ve safra yollarından asendan yolla, lenfatik sistem ve hematojen yolla meydana gelebilmektedir (3,4).

Staz sonucu safra yollarında basınç artar. Hepatositler ve safra kanalları arasındaki bağlantı bozulur ve sinüzoidlerde geçirgenlik ve safra geri akışı artar, dolayısıyla bu geri akış mikropların ve atık ürünlerinin sistemik dolaşıma girmesine neden olur. Böylece bakteri ve endotoksinin vasküler sisteme taşınması gerçekleşir (kolanjiyo-venöz reflü). Safra yollarına daha fazla bakterinin girmesi ve intraduktal basıncın yükselmesi akut kolanjit tablosunun başlangıcını oluşturur. Kolanjit çoğunlukla akut tıkanıklıkta meydana gelir. Akut kolanjitte artan intraduktal basınç, safra kanallarını bakteri ve toksinlere karşı daha geçirgen hale getirir ve bu da ciddi enfeksiyona ve sepsise yol açar (5,6). Diğer taraftan da bağırsak lümeninde safranın olmaması sonucu normal mikrobiyal flora çoğalır, bağırsak mukozasının bariyer görevi bozulur ve bakteriyel translokasyona neden olur. Tıkanma sarılığı bulunan hastalarda ortaya çıkan sepsisin en sık nedeni bakteriyel translokasyon ve endotoksemidir (7,8).

Obstrüktif sarılıklı hastalarda beslenme eksiklikleri, enfeksiyöz komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, koagülopati, endotoksemi gibi olumsuz olaylar mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artırabilir (9–11).

Yapılan çalışmalarda hiperbilirubinemili hastalarda enfeksiyon, ameliyat sonrası karaciğer yetmezliği, ameliyat sırasında kan kaybı ve böbrek yetmezliği görülebileceği belirtilmiştir ve preoperatif biliyer drenajın total serum bilirubin konsantrasyonunu azaltmak için pratik bir çözüm olduğu kabul edilmiştir (12–15). Obstrüktif sarılığın yukarıda belirtilen ciddi sonuçlarının riskini azaltmak, morbidite ve mortalite oranlarını düşürmek amacıyla drenaj önerilmiştir. Drenajın perkütan veya endoskopik drenaj gibi farklı yöntemleri vardır (16).

Obstrüktif sarılığı bulunan malign veya selim olgularda, koledok yaralanmalarında özellikle endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERKP) ile ulaşımın güç ya da olanaksız olduğu hastalarda cerrahi öncesi PTBD yapılmaktadır. ERKP ile stentlemenin barsak sistemi ile iştirake sebep olduğundan kolanjit, ameliyat sonrası enfeksiyon riski, pankreatit gelişme riski daha yüksektir. Bu iki tekniği karşılaştıran meta-analizler PTBD'nin ERKP'ye göre daha güvenli olduğunu göstermiştir ancak postoperatif morbidite ve mortalite oranları benzer bulunmuştur (17–21).

PTBD, hiperbilirubinemi ile ilgili komplikasyonların yönetiminde yaygın olarak kullanılan minimal invaziv bir prosedürdür. PTBD'nin amacı safra akışı sağlanarak karaciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ve cerrahi müdahaleler öncesinde hastanın genel durumunu stabilize etmektir (22–24). Ayrıca gerek internal gerekse eksternal drenajda bir ucu vücut dışında tutulan kateter sayesinde klinisyen safra drenajını gözlemleyebilmekte; drenaj problemi olan durumlarda erken müdahaleye fırsat kazanmaktadır. Ancak, bir ucu dışarıda duran drene bağlı; konforsuz yaşam, işleme bağlı gelişebilen kanama ve batına safra kaçağı, oklüzyon, enfeksiyon kaynaklı komplikasyonların gelişme riski bu işlemin potansiyel dezavantajları arasında yer almaktadır (25,26) .

İlk olarak 1937'de bildirilen ve 1950'lerde popüler hale gelen perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK), hem tanı hem de tedavi amaçlı kullanılan, safra kanalına bir iğne ilerletilmesi ve ardından PTBD için kanala kateter yerleştirilmesini içeren invaziv bir işlemdir. Direkt safra yollarına kontrast maddenin enjekte edilmesiyle safra yolu tıkanıklıklarının, darlıklarının ve kaçaklarının değerlendirilmesine olanak tanır. Kanama, enfeksiyon, safra sızıntısı ve diğer komplikasyonlar açısından risk taşır. PTK üzerinden PTBD yapılması 1981 senesinde uygulanmaya başlanmıştır. PTBD, bilirubin seviyelerini düşürür,

karaciğer fonksiyonunu iyileştirir. En önemli endikasyonları akut kolanjit, endoskopik yolla ulaşımın olmaması yada ERKP'de başarısızlıktır (27).

Klinik uygulamada PTBD yapılması tartışmalı konu olmaktadır. Moole H. ve arkadaşlarının 2016 senesinde yaptıkları bir meta-analiz sonuçlarında, PTBD yapılan hastalarda PTBD'siz hastalara göre daha az komplikasyon geliştiğini bulmuştur. Mortalite ve hastanede kalış süresinde fark yoktu. PTBD'nin süresi çeşitli çalışmalarda geniş bir aralığa sahipti (10-32 gün) (28). Yukarıda belirtilen meta-analizin aksine, Fang Y. ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta-analiz sonuçlarında, PTBD'li hastalar ile PTBD'siz hastalar arasında mortalitenin benzer olduğu gösterilirken, PTBD'li hastaların drenajsiz hastalara kıyasla daha ciddi morbiditelerini saptamışlar. Bu nedenle PTBD'nin rutin olarak kullanılmamasını önerilmiştir (22).

Yapılan bazı çalışmalarda obstrüktif sarılığı ve hiperbilirubinemisi olan hastalarda ameliyat öncesi perkütan transhepatik biliyer drenaj PTBD yapılmasının ameliyat sonrası komplikasyonları azaltabildiği gösterilmiştir (15,29–31).

Bu sebeple bazı merkezlerde PTBD daha güvenilir bulunduğu için daha sık tercih etmektedir. İnternal drenaj bilirubin seviyesini hızlı bir şekilde azaltır, ayrıca safranin bağırsağa iletilmesini sağlar, bu da safra kaybından kaynaklanan gastrointestinal komplikasyonları azaltıyor olsa da barsak sistemi ile ilişki biliyer enfeksiyon riski oluşturmaktadır (23,32,33). Özellikle uzun süren sarılık durumunda eksternal drenajda da dış ortam ile uzun süren kontaminasyon nedeniyle biliyer enfeksiyon riski bulunmaktadır. Uzun süre kateterizasyonda çoklu organizma üremeleri görülmektedir (34).

PTBD işleminde safra drenajını sağlamak için görüntüleme eşliğinde internal ya da eksternal biliyer drenaj kateteri yerleştirilmektedir. Drenaj kateterinin distal ucu barsakta, delikleri ise daralmış segmentin hem proksimalinde hem de distalinde olacak şekilde yerleştirilir ise "internal" biliyer drenaj denir. Bu drenajda safra, hem kateter proksimal ucuna bağlanmış olan torbaya hem de distal delikler yardımıyla barsağa drene olabilmektedir. Böylece sıvı elektrolit kaybı azalmakta ve safra fizyolojisi daha çabuk normale dönmektedir. Daralmış safra segmentinin distaline geçilemediği olgularda bu segmentin proksimalinde kalan safra yollarının drenajına "eksternal" drenaj adı verilmektedir. Bu durumda safra sadece kateterin proksimal ucundaki torbaya drene olurken barsağa ulaşamaz (35).

İlk biliyer drenaj işleminde, enfeksiyon bulguları olmayan kolestazlı olgularda internal drenaj tipinin avantajlarına karşın enfeksiyon riskini artırdığına yönelik literatür verileri mevcuttur (23,32).

Batın cerrahisi, özellikle karaciğer, pankreas, koledok gibi organlarla ilgili cerrahi müdahaleler, modern tıbbın en zorlayıcı alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu organların cerrahisi, anatomik karmaşıklıkları ve postoperatif komplikasyon riskleri nedeniyle yüksek düzeyde uzmanlık gerektirir. Batın cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonlar cerrahi sonuçların başarısını doğrudan etkilemektedir. Özellikle enfeksiyon kaynaklı komplikasyonlar, hem hastanede kalış süresini uzatmakta hem de mortalite oranını artırmaktadır (36).

Bu çalışmanın amacı, obstrüktif sarılık ve hiperbilirubinemi nedeni ile PTBD uygulanmasını takiben cerrahi tedavi yapılan hastalarda PTBD'nin batın cerrahisi sonrası dönemde gelişmesi muhtemel enfeksiyon kaynaklı komplikasyonlar üzerine etkisini ve aynı zamanda drenaj şeklinin rolünü araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

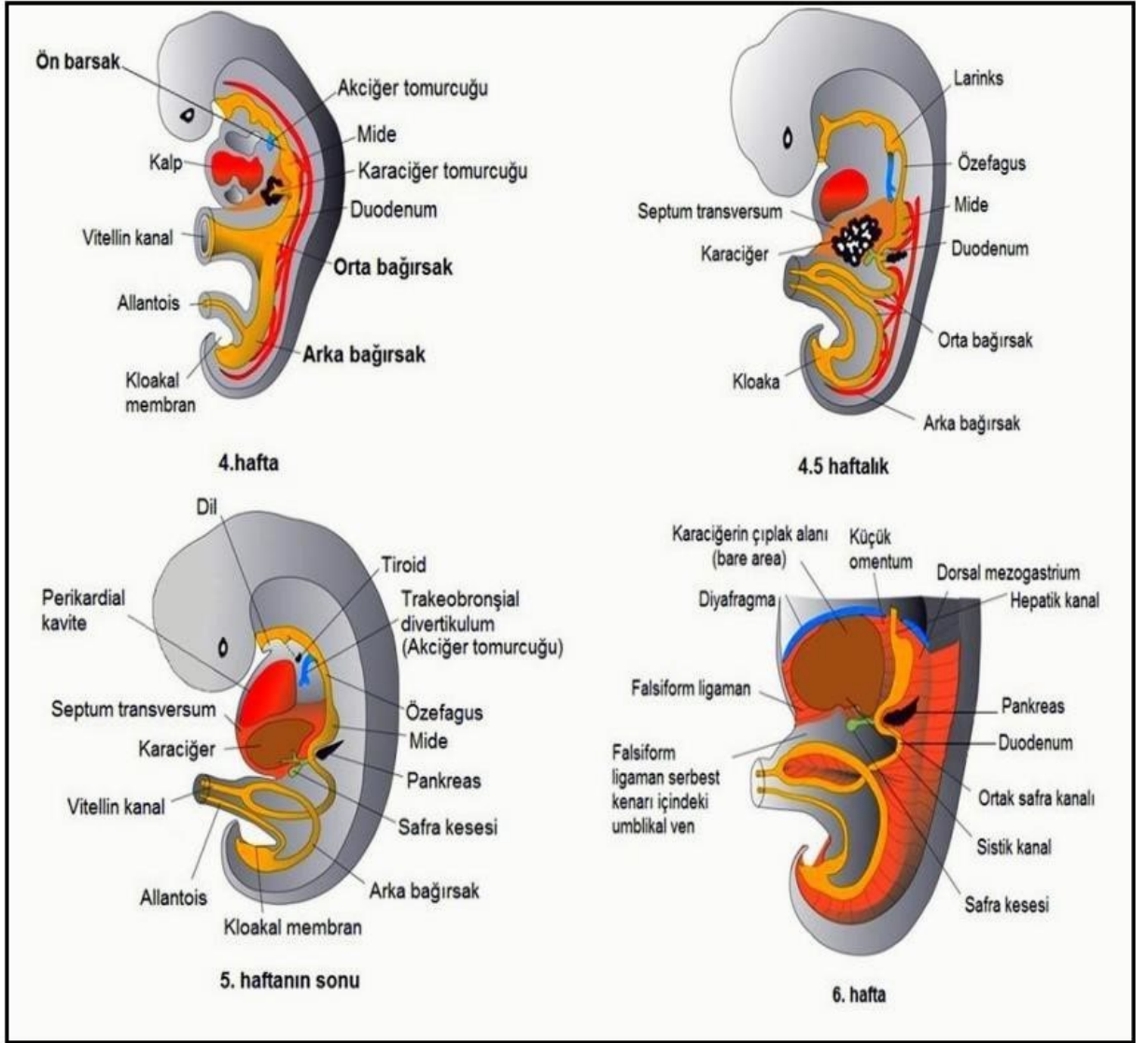
1. Hepatobiliyer sistem ve pankreasın embriyoloji, anatomi ve fizyolojisi

1.1 Hepatobiliyer ve pankreas embriyolojisi

Karaciğer parankiması endoderm, stroması ise mezoderm kaynaklıdır. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları 3. haftanın ortası ile 4. haftanın başında ön bağırsağın kaudal parçasından divertikulum hepaticum'dan gelişmeye başlarlar. İntrauterin 9. günde ise hepatik endodermi sınırlayan bazal laminanın yıkıldığı, hepatoblastların septum transversum mezenkimi içine doğru göç etmeye başladığı gözlenmiştir. Karaciğer diverticulumunun ilk olarak ovulasyondan sonraki 22-24. günlerde ön parçasından karaciğer ve intrahepatik safra kanalları gelişirken, arka tarafından safra kesesi ve ekstra hepatik safra kanalları gelişir (37). (Şekil1)

Karaciğer divertikülü kalp taslağı ile mesenter arasında uzanan splanknik mezodermal bir kitle olan septum transversum içine doğru büyür. Septum transversumun mezodermine karaciğer tomurcuğunun büyümesini desteklediği bilinmektedir. Diverticulum hepaticum'un daha büyük olan kranial parçası 'primordium hepaticum' adını alır. Uygun sinyaller eşliğinde hepatik divertikül hücre kordonları şeklinde düzenlenen hepatoblastlara dönüşür. Düzenleyici proteinlerin etkisi ile hepatoblastlar hepatositlere, safra kanalüküllerine ve hepatik kanallara dönüşürler. 17. günde hepatositlerin erişkin karaciğerinde olduğu gibi diziler halinde düzenlendiği ve aralarında safra kanalüküllerinin bulunduğu gözlenmiştir (38).

Karaciğer hücre kordonları septum transversum içinde ilerleyerek vitellin ve umbilikal venlerle karşılaşır. Hücre kordonları arasında kalan endotelle döşeli bu damarlar karaciğer sinüzoidlerinin taslaklarını meydana getirir. İntrauterin 6-7. haftalarda düzgün şekilli poligonal hepatosit grupları arasında hemopoetik prekürsör hücreler ve geniş kan damarları görülür. Karaciğerin hemopoetik kök hücreleri başlangıçta vitellus kesesi duvarından, daha sonra aortik, gonadal ve mezonefrik bölgelerden kaynaklanır (39).



Şekil 1: Pankreas, Safra Yolları ve Karaciğerin embriyolojik gelişimi (Moore, K.L., Persaud, T.V.N., & Torchia, M.G. (2019). Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects (10th ed.)

intrauterin 7 - 8. haftalarda hepatosit grupları yerini hücre sıralarına bırakır. 9. haftada hemopoetik hücre adacıkları belirginleşir, intrahepatik damarlar daralır. Intrauterin 10. haftada ise hemopoetik hücrelerde artış olur. Bu büyümede hepatik mezenkimden kaynaklanan parakrin sinyallerin yanı sıra hepatoblastlardan kaynaklanan genlerin de düzenleyici etkileri vardır. Kan yapımına ilişkin bulguların çıkmasının ardından portal alanın periferinde ki hepatositler değişerek safra kanallarını oluşturmaya başlarlar (40).

intrauterin 26. günde hepatik divertikulumun tam tabanında duodenumun ventral duvarında endodermal bir kalınlaşma belirir, ventral mezentere doğru tomurcuklanır. Sistik

divertikulum denen bu alan safra kesesini ve sistik kanalı oluşturacaktır. Hepatik ve sistik kanalların birleşim yerindeki hücreler çoğalarak ana safra kanalını oluştururlar. Böylece sistik kanal duodenumdan uzaklaşır. Embriyonik ve fetal gelişim sürecinde hepatositler başlıca otokrin bir mekanizmanın etkisi ile çoğalırlar. Doğumdan sonra ise bu çoğalma zamanla azalır. Bu dönemde hepatositlerin göçü ve çoğalması için endotelial büyüme faktörü (EGF), hepatosit büyüme faktörü gibi faktörlere ihtiyaç duyulur. Karaciğer hücre kordonları başlangıçta birbirleriyle anastomozlar yapan hücre toplulukları şeklindedir. Daha sonra içinde buldukları mezenkim tarafından lobulleri oluşturan küçük hücre grupları şeklinde sınırlandırılırlar. Lobüllerin etrafında portal dolaşıma ait ufak venler yer alır. Lobüllerin ortasında ise, toplayıcı venler aracılığı ile v. hepaticaya dökülen v. centralis oluşur. Karaciğerin bu tipik yapısı oluşurken, septum transversum'a ait mesoderm, organın bağ dokusu bölümlerini yaparak karaciğeri lob ve lobüllere ayırır (41).

Lobların gelişimi başlangıçta simetriktir. Gelişim ilerledikçe sağ lobun büyümesi hızlanır. Sol lob gelişen mide nedeniyle boş yer bulmakta zorluk çeker. Gelişimin ilk dönemlerinde burada oluşan bazı epitelyal hücre kordonları midenin gelişmesi sonucu esas tomurcuklarla olan bağlantılarını kaybedebilirler. Bu nedenle mezo-hepatikum laterale içerisinde atrofiye olmuş safra kanallarına rastlanabilir. Bunlara 'vasa aberrantia' adı verilir. Karaciğerin destekleyici stroma dokusu septum transversum ve mide çevresi splanik mezoderm'den gelişir. Karaciğerin hematopoetik dokusu ve Kupffer hücreleri de septum transversum mezenkiminden kaynaklanır (37).

Gebeliğin 5. haftasında karaciğer hücre kordonları arasında primitif sinuzoid benzeri yapılar görülür. İntrauterin 6 - 8. haftada hepatik sinuzoidler tamamen gelişmiştir. Bu dönemde hepatosit kordonları arasında Kupffer hücrelerine benzer hücreler izlenir. Erken intrauterin dönemde az sayıda bulunan Kupffer hücreleri gebelik süresinde artarak neonatal dönemde nedereyse erişkindeki seviyelere ulaşır (41).

Hızla büyüyen karaciğer 5 - 10. haftalar arasında karın boşluğunun büyük bir kısmını kaplar. 9. haftada fetusun toplam ağırlığının yaklaşık %10'unu meydana getirir. Bu durum karaciğerin fetal hayatta hemopoetik bir organ olmasıyla ilgilidir. V. umbilicalisten karaciğere akan oksijenli kanın miktarı, karaciğerin gelişimini ve fonksiyonel segmentasyonunu belirler. Karaciğerin ilk fonksiyonu insanda 1,5 - 7. aylarda devam eden hemopoездir. Bu fonksiyonu gebeliğin son iki ayına kadar giderek azalır, doğumda birkaç

hemopoitik hücre adası kalır. Karaciğer hücreleri tarafından safra oluşması 12. haftada başlar. Karaciğer gelişimi doğumdan sonra 6-12 ay devam eder, 1 yaşındaki bir çocukta karaciğer, erişkin karaciğerinin fonksiyon seviyesine ulaşmıştır (39).

Safra yollarının embriyolojik gelişimi karaciğer, safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarının oluşumunu içerir. Bu yapıların gelişimi embriyonun 3. haftasında başlar. Bu süreç, ön bağırsak endoderminden çıkan 'hepatik divertikül' ile başlar. Hepatik divertikül ilk kez ovulasyondan sonraki 22-24. günlerde gözlenir. Hepatik divertikül, karaciğer ve safra yollarının temelini oluşturur. Hepatik divertikül, ventral olarak gelişerek septum transversumun içine doğru büyür. İntrauterin 9-9,5. günlerde hepatik endodermi sınırlayan bazal laminanın yıkılmasıyla hepatoblastlar, septum transversum mezenkimi içine göç etmeye başlar. 4. Haftanın başında hepatik divertikül, iki ana parça halinde gelişir: Ön parça karaciğer parankimi ve intrahepatik safra kanallarını oluşturur. Arka parçadan ise safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanalları gelişir. 5. haftadan itibaren, safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanallarının epitel hücreleri hızla proliferasyona uğrar ve tübüler yapılar oluşturur. Ekstrahepatik safra kanalları, hepatik divertikülün arka parçasından gelişir. Bu kanallar, başlangıçta solid kordonlar şeklinde oluşur ve daha sonra lümen kazanarak olgunlaşır. İntrahepatik safra kanallarının gelişimi, "duktal plate" adı verilen bir yapıdan başlar. Duktal plate, hepatik divertikülün intrahepatik dallarının çevresinde oluşan bir hücresel tabakadır. Duktal plate, intrahepatik safra kanallarının precursor hücrelerini içerir. Bu precursor hücreler, hepatik lobüller arasında safra kanallarını oluşturmak üzere farklılaşır ve tübüler yapılar oluşturur (38).

Pankreas, önbağırsağın kaudal kısmından yani duodenumdan kaynaklanan dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarından gelişir. Pankreasın gelişeceği bölge 3.-9. somitler arasındadır. Önbağırsak endoderminden dorsal pankreas tomurcuğunun gelişiminde yakın komşuluğunda olan notokordun yanı sıra dorsal aorta ve diğer damarlardan gelen sinyallerin de etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsan embriyosunda 4-12 somitlik dönemde tek sıralı olan dorsal ön bağırsak epitelinin notakorda yakın bulunduğu görülmüştür. Dorsal ve ventral pankreas tomurcukları başlangıçta karşılıklı yönlerde uzanırken; ventral pankreas tomurcuğu duodenumla birlikte dönerek dorsal pankreas tomurcuğunun altına yerleşir. İnsanda 26-35. günlerde ventral ve dorsal pankreas tomurcukları ayrı ayrı mevcuttur. Bu tomurcukların birleşmesi insanda 37-42. günde gerçekleşir. Ventral pankreas tomurcuğu

unsinat uzantıyı ve pankreas başının proksimal alt kısmını oluşturur. Pankreas tomurcukları birleşince kanallar da birbirleri ile birleşir (40).

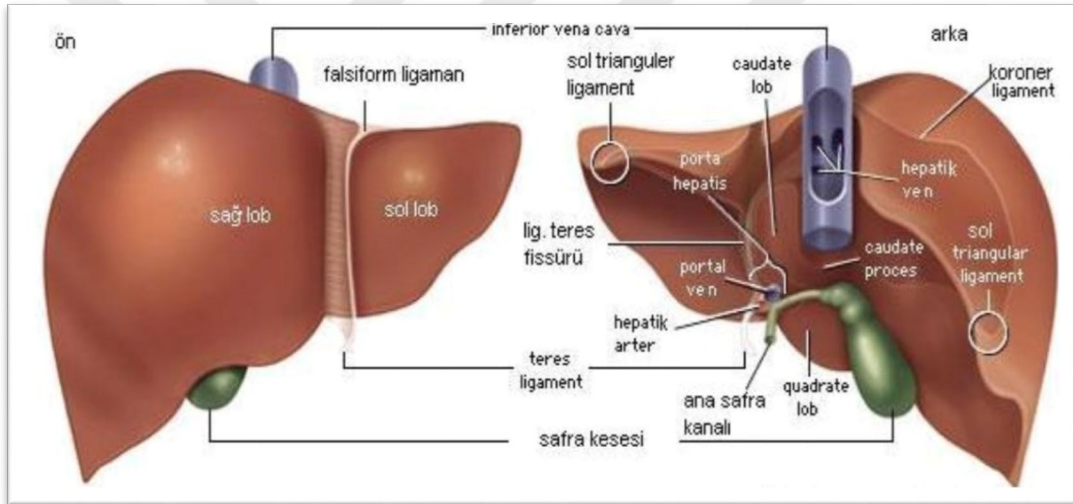
Ana pankreas kanalı (Wirsung kanalı), ventral tomurcuğun kanalının tümü ile dorsal tomurcuğun kanalının distal kısmından oluşur. Dorsal tomurcuk kanalının proksimal kısmı aksesuar pankreas kanalı (Santorini kanalı) olarak kalır. Ana pankreas kanalı ve koledok kanalı birleşerek duodenumun major papilla bölgesine açılır (Şekil 2). Bu olayları takiben ayrı hücre hatlarının farklılaşması görülür. Pankreas parankiması pankreas tomurcuklarının endoderminin tübüler bir ağ oluşturması ile şekillenir. Erken fetal dönemde bu tübüllerin uçlarındaki hücre kümelerinden asinuslar gelişmeye başlar. Pankreastaki bütün hücre tipleri (endokrin hücreler, ekzokrin hücreler ve kanal hücreleri) dorsal ve ventral endodermal tomurcuğunun aynı kök hücrelerinden kaynaklanır. Aslında kanal hücreleri de aynı progenitör hücrelerden kaynaklanır. Langerans adacıkları fetal yaşamın 3. ayında farklılaşarak organ içine dağılır. Langerhans adacıklarında ilk hücresel farklılaşma 8-9. haftalarda yaşanır. Bu farklılaşma ile oluşan ilk hücreler alfa ve gama hücreleridir. Intrauterin 14-16. haftalarda Langerhans adacıklarında insülin salgılayan hücreler ortada, glukagon ve somatostatin salgılayan hücreler periferde yer alacak şekilde yerleşirler. Intrauterin 24. haftadan sonra bu düzen bozulur, adacıklar erişkin adacıklarına benzemeye başlar. İnsülin sekresyonu 10. haftada, glukagon sekresyonu ise 15. haftada başlar. İnsülin ve glukagon fetal sirkülasyonda 4 - 5. aylarda saptanabilmiştir. Fetus insülin seviyeleri annenin insülin seviyelerinden bağımsızdır. Fetusun büyümesi ile birlikte total pankreatik insülin ve glukagon içeriği de artar (38,41).

1.2 Karaciğer anatomisi

Karaciğer, sağ dördüncü ve altıncı interkostal aralıktan midklaviküler hat boyunca kostal arkusa kadar uzanır. Karaciğerin inferiorunda duodenum, transvers kolon, sağ böbrek, sağ sürrenal bez; medialde ise özofagus ve mide bulunur. Karaciğerin üst yüzeyi diafragma ile sınırlıdır. Karaciğer, deriden sonra insan vücudundaki en büyük organ olup, ağırlığı 1400-1600 gram kadardır. Yeni doğanlarda, vücuda oranla daha büyüktür. Karaciğeri örten Glisson kapsülü, iki yaprağa ayrılarak diafragmaya yapışır. Bu iki yaprak anterior ve posterior koroner ligamentler olarak adlandırılır. Bu ligamentler, sağda ve solda triangüler

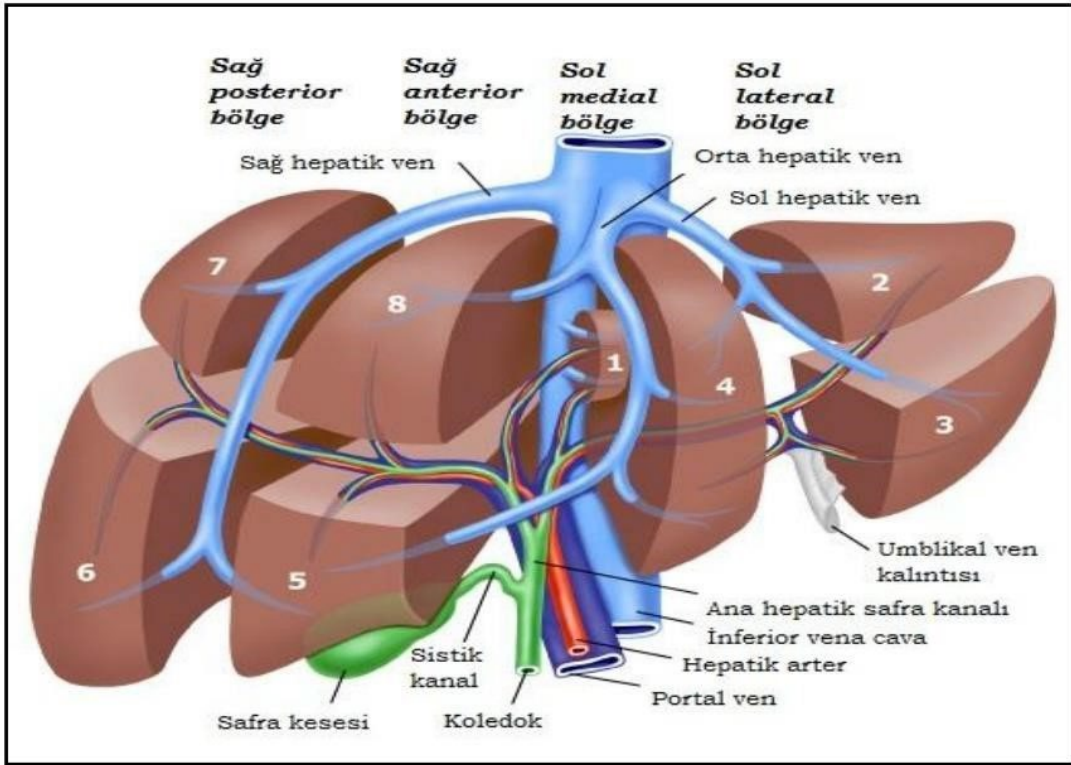
ligamentleri oluşturur ve önde birleşerek falsiform ligamenti meydana getirir. En alt kısmında, oblitere olmuş sol umbilikal venin oluşturduğu ligamentum teres hepatis yer alır. Karaciğeri, falsiform ligament, ligamentum teres hepatis ve koroner ligamentler ön karın duvarına ve diafragmağa bağlar. Hepatoduodenal ligament içinde koledok, hepatik arter ve vena porta bulunur (42).

Dorsal yüzde safra kesesi bulunur. Glisson kapsülü, karaciğer parankimi içerisine doğru uzanan ve içerisinde kan damarları ile safra duktusları bulunan fibröz septalar verir. Karaciğer, falsiform ligament ile anatomik olarak sağ ve sol lob olarak ikiye ayrılır. Sağ lob daha büyüktür. Kaudat lob ise solda falsiform ligamentin posterior uzantısı ile inferior vena kava'nın karaciğer üzerindeki impresyonu arasında yer alır (36) . (Şekil 2)



Şekil 2: Karaciğerin anterior ve posteriordan görünümü (2003 Encyclopaedia Britannica.Inc)

Cerrahi anatomide, portal pediküllerin dağılımı ve bunların hepatik venlerle olan ilişkisi, safra yolları ve arteriyel anatomi göz önüne alınarak karaciğer sekiz segmente ayrılmıştır. Segmenter anatomi, kalan segmentlerin biliyer ve vasküler devamlılığını sağlamada ve segmenter veya birkaç segmentin birlikte çıkarıldığı rezeksiyonlarda önem kazanır (43). (Şekil 3).



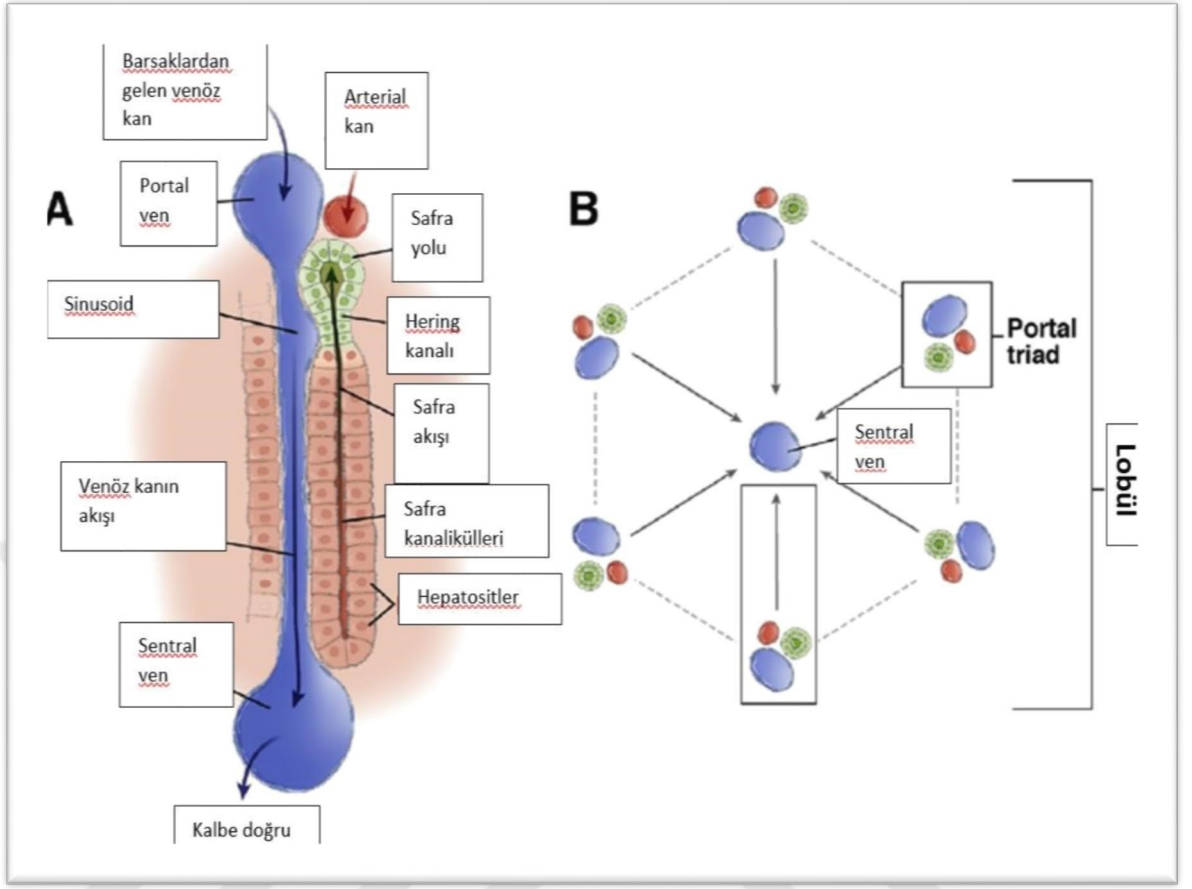
Şekil 3: Karaciğerin subsegmental anatomisi (Standring, S. (2020). Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice (42nd ed.)

Sol lob I-IV. Segmentlerden, sağ lob ise V-VIII. segmentlerden oluşur. Ligamentum falciforme ve ligamentum teres, IV. segmenti II. ve III. segmentlerden ayırır. Karaciğer rezeksiyonları anatomik ve non-anatomik olmak üzere ikiye ayrılır. Vasküler anatomiye esas alan rezeksiyon tipleri anatomik rezeksiyon olarak adlandırılır. Bu tip rezeksiyonlarda anatomik fissürlere uyulur ve fonksiyonel ile anatomik olarak tanımlanmış karaciğer bölümleri çıkarılır. Anatomik rezeksiyonların amacı, fonksiyonel bölünmelere uyarak daha kansız ameliyat yapmak ve diğer bölümlerin kanlanmasını bozmamaktır (44).

Karaciğer, kardiyak outputun yaklaşık %25'ini alan önemli bir vasküler organdır. Beslenmesi portal ven ve hepatik arter aracılığıyla sağlanır. Yaklaşık olarak karaciğerin % 70 ' ini portal ven, % 30 ' unu ise hepatik arter besler. Ana hepatik arter çölyak trunkusunun bir dalıdır ve proper hepatik arter ve gastroduedonal arter olarak devam eder. Karaciğerin bu çift beslenme özelliği, karaciğer iskemisinin nadir görülmesinin nedenidir (45).

1.3 Safra yolları anatomisi

Safra yolları, karaciğerden safra üretiminin ve depolanmasının ardından bağırsaklara taşınmasını sağlayan bir sistemdir. Anatomik olarak, safra yolları intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Hepatositlerin apikal yüzeylerinde bulunan safra kanalikülleri, safra üretiminin başladığı yerdir. Kanaliküller, mikroskopik düzeyde görülebilen ince tübüler yapılardır ve komşu hepatositlerin birleştiği yerlerde oluşur. Safra kanalikülleri, hepatositler tarafından salgılanan safrayı toplar ve intralobüler safra kanallarına iletir. Safra kanalikülleri, Hering kanalları aracılığıyla intralobüler safra kanallarına bağlanır. Hering kanalları, safra akışını düzenleyen kısa segmentlerdir ve hem hepatositler hem de kolanjiyositlerden oluşur. İntralobüler safra kanalları, karaciğer lobüllerinin içinde yer alır ve safra kanaliküllerinden safrayı toplar. Bu kanallar, daha büyük interlobüler safra kanallarına doğru birleşir. İnterlobüler safra kanalları, portal alanlarda (portal triadlarda) bulunur ve intralobüler safra kanallarından safrayı alır. Bu kanallar, hepatic arter dalları ve portal venüller ile birlikte portal triadları oluşturur (46). (Şekil- 4) İnterlobüler safra kanalları, daha büyük intrahepatik safra kanallarına birleşir. Bu kanallar, karaciğerin lobları içinde dallanarak safra akışını düzenler. İntrahepatik safra kanalları, sonunda sağ ve sol hepatic duktuslara (ductus hepaticus dexter ve ductus hepaticus sinister) birleşir. Bu duktuslar, sağ ve sol karaciğer loblarından gelen safrayı toplar. Sağ ve sol hepatic duktuslar, karaciğerin hilusunda birleşerek ortak hepatic duktusu (ductus hepaticus communis) oluşturur. Ortak hepatic duktus, safranın karaciğerden çıkışını sağlar. Safra kesesinden gelen safra, sistik duktus (ductus cysticus) aracılığıyla ortak hepatic duktusa bağlanır. Ortak hepatic duktus ve sistik duktus birleşerek koledoku (ductus choledochus) oluşturur. Koledok, safrayı duodenuma taşıyan ana kanaldır. Bu kanal, pankreasın başı etrafında yer alır ve pankreas duktusuyla (ductus pancreaticus) birleşerek hepatopankreatik ampulla (Vater ampullası) adı verilen genişlemeyi oluşturur. Koledok ve pankreas duktusu, duodenuma açılmadan önce hepatopankreatik ampullada birleşir. Oddi sfinkteri, bu ampullanın etrafında bulunan ve safranın duodenuma geçişini kontrol eden kas yapısıdır. Safra, Oddi sfinkterinin kontrolü altında hepatopankreatik ampulladan duodenuma dökülür. Bu süreç, sindirim sırasında safra tuzlarının yağların emilimini kolaylaştırmasını sağlar. Bu sistemdeki herhangi bir anomali veya tıkanıklık, ciddi klinik sorunlara yol açabilir ve bu nedenle cerrahi müdahalelerde anatominin doğru anlaşılması kritiktir. (46,47).

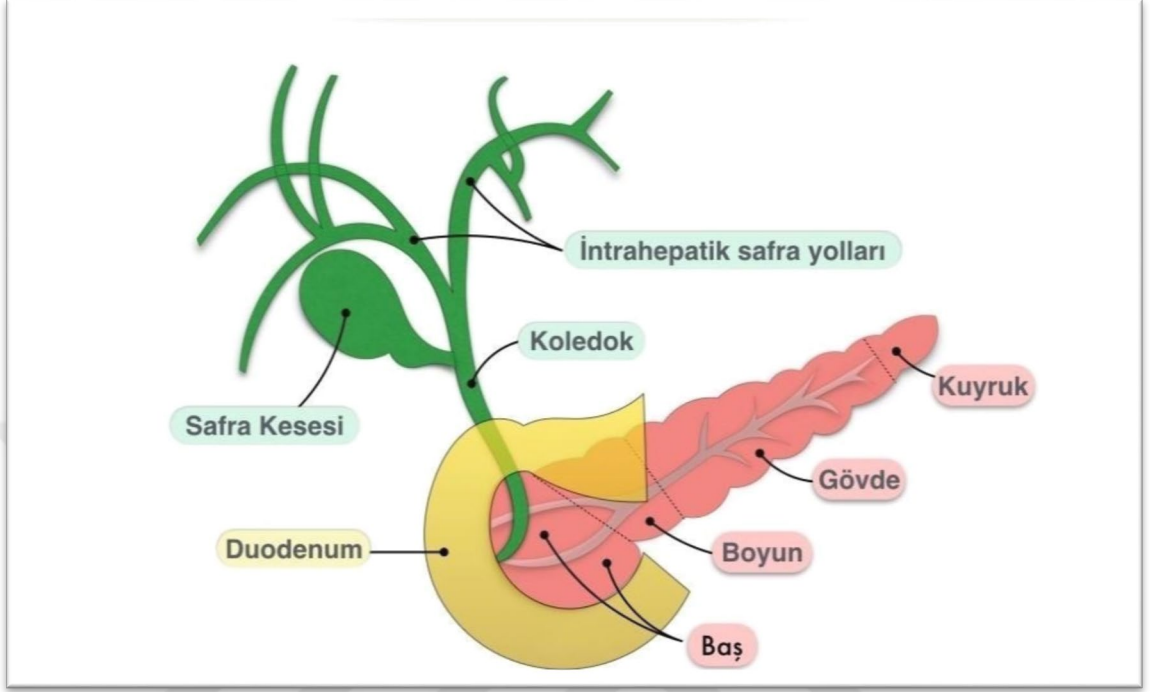


Şekil 4: Hepatik lobülün yapısı. Portal triad (Ross, M. H., & Pawlina, W. (2018). Histology: A Text and Atlas (8th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

1.4 Pankreas anatomisi

Pankreas anatomisi, pankreas tümörlerinin tanı ve cerrahi tedavisinde önemli bir rol oynar. Pankreas, bursa omentalis, mide ve transvers kolonun arkasında bulunur ve duodenumun oluşturduğu kavsın içinden solda dalağa kadar transvers olarak uzanır. Retroperitoneal yerleşimli olup, karın arka duvarı boyunca, columna vertebralis'in önünde L2 vertebra hizasında yer alır. Yumuşak, sarımsak renkte, 12-15 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 1-1,5 cm kalınlığında ve 70-100 gr ağırlığında olup, caput, corpus ve cauda olmak üzere üç kısımdan oluşan bir organdır. Pankreas, sindirim sisteminin önemli bir organı olup, hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonlara sahiptir. Baş kısmı, pankreasın en sağ kısmını

oluşturur ve duodenumun kıvrımının arkasında yer alır. Baş kısım , ana pankreatik kanalın çıkış yeri olan Vater papillasını içerir (48,49). (Şekil 5)



Şekil 5: Pankreas ve safra yolları anatomisi: Feldman, M., Friedman, L.S., & Brandt, L.J.(Slesinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease" (11th ed.). Elsevier.(2020)

1.5 Biliyer sistem fizyolojisi

Biliyer sistem, karaciğerin ürettiği safra sıvısının taşınması ve depolanmasıyla ilgili olan bir sistemdir. Safra, karaciğerde üretilen; yağların sindirimi ve emilimi için gereken önemli bir sindirim sıvısıdır. Biliyer sistem fizyolojisi, safra üretimi, salgılanması, depolanması ve safra akışının düzenlenmesi süreçlerini içerir (50).

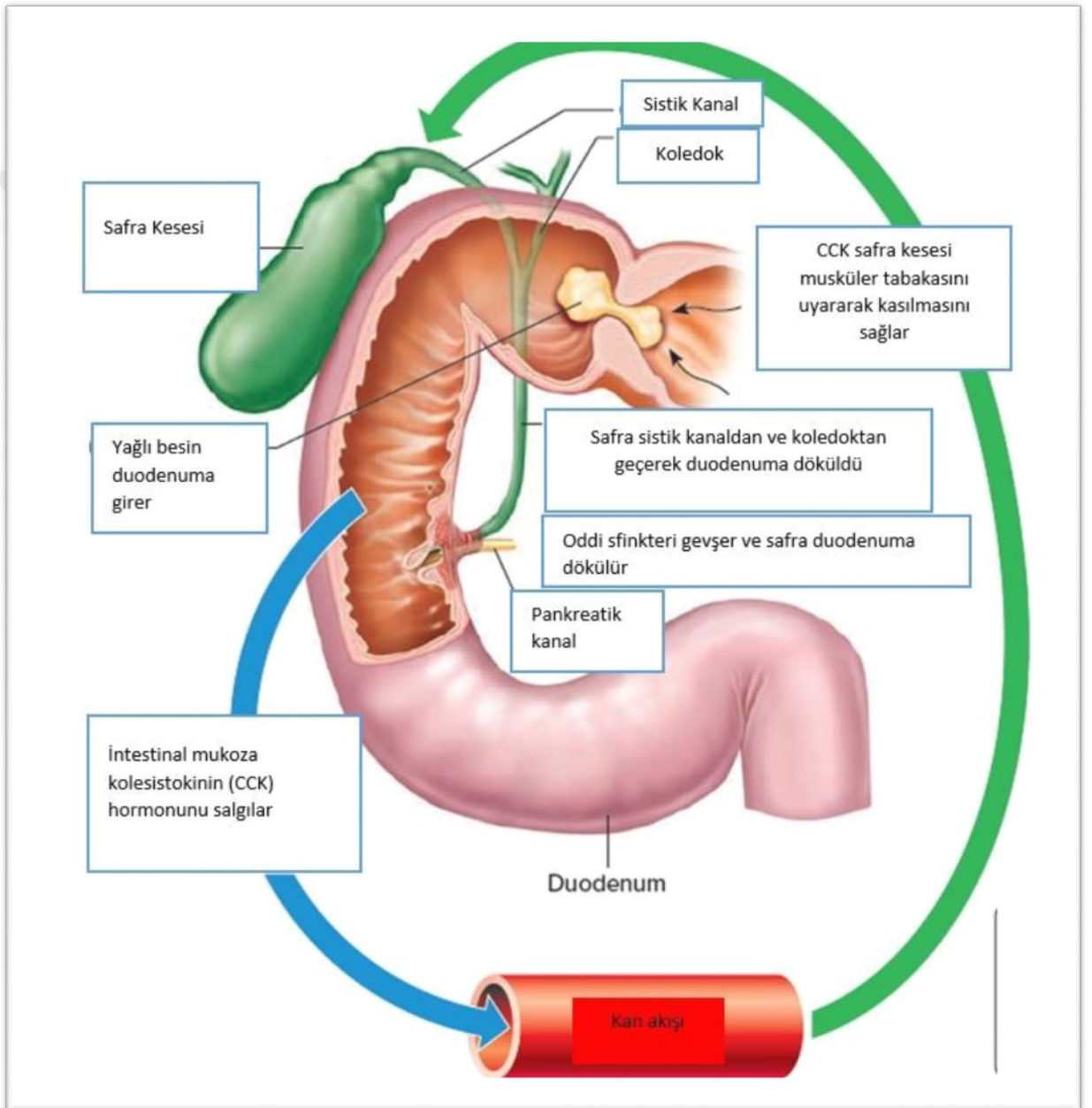
Safra, esas olarak su, elektrolitler ve safra tuzları, kolesterol, bilirubin, lesitin, amino asitler, ve vitaminler gibi diğer maddelerden oluşur. Safra salgılarında bazı hormonlar, proteinler ve peptitler bulmak da mümkündür. Safra üretimi, hepatosit adı verilen karaciğer hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Bu hücreler kolesterol, bilirubin, safra asitlerini bir araya getirerek safra sıvısını oluşturur. Hepatositler arasındaki safra lümeni (kanalikül) çok küçüktür ve hücre zarları sıkı bağlantılarla (zonula okludens) hepatositleri birarada tutar. Bu, kan ve kanaliküler lümen arasındaki tek fiziksel bariyerdir. Sıkı bağlantılar safra

asitlerinin ve diğerk büyük moleküllerin safradan yayılmasını önleyen bir bariyer sağlarken, aynı zamanda küçük iyonların geçişine izin verir. Kolestatik karaciğerk hasarı sırasında sıkı bağlantı bozulur ve bunun sonucunda safra içeriğinin hücreler arası boşluğa geri kaçmasına neden olur. Hepatositler, safranin kan akışının tersine oluştuğuk hepatik lobülün işlevsel bir birimi içinde yer alır. Lobülün periportal bölgelerinde bulunan hepatositler, en yüksek safra tuzu konsantrasyonlarına maruz kalırlar ve bu nedenle safra tuzuna bağık safra oluşumunda yer alan birincil hücrelerdir. Lobülün merkezi bölgelerindeki kanaliküller daha küçük çaplı olur ve bunlar portal yollara yaklaştıkça boyutları artar. Safra ağacının ilk dalları olan Hering kanallarına bağlanırlar. Safra, karaciğerkde üretildikten sonra safra kanallarına salgılanır. kolesistokinin ve sekretin, safra akışını etkiler ve sindirim sürecinin kontrolünde önemli rol oynarlar. Kolesistokinin, safra kesesinin kasılmasını ve safra salgısının artmasını sağlar. Sekretin ise, karaciğerkden safra üretimini artırır ve pankreasın sindirim enzimlerinin salgılanmasını uyarır (Şekil 6). Safra yollarının herhangi bir seviyesinde meydana gelen tıkanma sonrası bilirubin seviyesinde artış, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma gibi klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte görülmesine kolestaz denir (50–52).

Salgılanmasından sonra safra kesesinde depolanır ve yoğunlaştırılır. Duodenumdaki lipitler, safra kesesi duvarının kasılmasını uyararak kolesistokinin salınımını uyarır ve bunun sonucunda safra sistik ve ortak safra kanalına salınır. (53).

Safra kesesi, açlık sırasında interdigestif döngünün evrelerine paralel olarak kısmen boşalır. Gıda alımı sonrası, safra kesesi kasılır ve Oddi sfinkteri gevşer; bu da safranin on iki parmak bağırsağına aktarılmasına yol açar. Safra kesesi, içeriğinin yaklaşık %75'ini boşaltır. Aynı zamanda, karaciğerk safrası safra kesesini atlayarak doğrudan on iki parmak bağırsağına boşalır. Gıda sona erdiğinde, safra kesesi gevşer ve Oddi sfinkteri kasılır, bu da karaciğerk safrasının yeniden depolama amacıyla safra kesesine dönmesine yol açar. Kolesistektomi geçiren bireylerde, safra asitleri proksimal ince bağırsakta depolanır. Gıda alımından sonra, asitler distal ileuma taşınarak emilmesi ve enterohepatik dolaşımın devamlılığını sağlamak için kullanılır. Safra asitlerinin emilimi enterohepatik dolaşım aracılığıyla gerçekleştirilir. Safra asitleri terminal ileumdan emilerek portal sistem üzerinden tekrar karaciğerkre taşınır. Bu işlem pasif ve aktif transselüler emilim yoluyla gerçekleştirilir. En önemli mekanizma, enterositlerin apikal membranında bulunan sodyum bağık taşıma sistemidir. Distal ileum ve kalın bağırsakta, bağırsak bakterileri safra asitlerini dekonjuge eder, bu asitler çözeltide pasif olarak emilir. Vücut, dışkı yoluyla az miktarda safra asidi kaybeder. Bu dışkı kaybı, yeni

safla asitlerinin sentezi ile telafi edilir. Sağlıklı yetişkinlerde, karaciğer saflrasında bulunan safla asitlerinin %3'ünden azı yeni sentezlenen asitlerdir. Portal sistemde safla asitleri albümin ile bağlanır. Albüminin bağlama yeteneği. Açlık durumunda toplam safla asidi plazma seviyeleri 3 ile 4 $\mu\text{mol/L}$ arasında iken, sindirim sonrasında iki katı veya üç katına kadar çıkmaktadır (54,55).



Şekil 6: Safla kesesinin kasılması ve Oddi sfinkterin gevşemesi faktörleri (Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease" (11th Edition)

2. Safra Yolu Tıkanıklığı

Safra yolu obstrüksiyonu, bir veya daha fazla alanda meydana gelen safra yolu daralması yada tıkanmasıdır. Sonucunda da safra yollarında basınç artar. Sarılık, karın ağrısı ve ateş gibi semptomlara sebep olur (1).

Sarılık tedavisi veya geçici çözümünde endoskopik yolla stent yerleştirme, PTBD veya cerrahi müdahale yer alır. Hangi müdahale yöntemiyle başlanması obstrüksiyon oluşumunun nedenine ve konumuna, ciddiyetine ve hastanın genel durumuna bağlı olarak değişir. Sarılık sorunu çözülmezse kolanjit ve sonrasında sepsis, akut karaciğer hücresel hasarı ve uzamış yada tekrarlayan süreçte de biliyer siroza sebep olabilir (5,6).

Safra yolu tıkanıklığı klinik belirtilerini gösteren olgularda genelde ilk akla gelen görüntüleme yöntemi batın ultrasonografisidir (USG). USG ile tıkanıklığın sebebi her zaman gösterilemese de genişlemiş intrahepatik safra yolları görülür. Ancak, USG'nin uygulayıcı bağımlı olması ve pankreas ile distal koledok seviyelerinin değerlendirilmesinde ki yetersizliği gibi dezavantajları bulunmaktadır (56,57) .

Bu nedenle, pekçok hastada manyetik rezonans kolanjiyo pankreatografi (MRKP) yapılması gerekmektedir. MRKP, sadece tanısal bir test olmasına rağmen, endoskopik biliyer drenaj veya PTBD için hasta seçiminde klavuzluk yapmak üzere safra yolları anatomisinin değerlendirilmesi amaçlı kullanılır (58,59).

Safra yollarında obstrüksiyona yol açan faktörler malign ve selim nedenler olarak ikiye ayrılır (60) .

2.1. Selim nedenler :

2.1.1. Kolelitiazis/Koledokolitiazis:

Safra taşı hastalığı, ortak safra kanalında veya safra kesesinde safra taşı oluşumu ile karakterize edilen, kolesterol, bilirubin ve safra asitlerinin bozulmuş metabolizmasına dayanan kronik, tekrarlayan bir hepatobiliyer hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülür (61).

Safra yolu tıkanıklarının en sık (%50-60) nedeni safra taşlarıdır. Sıklıkla safra kesesi taşlarının koledoka pasajı sonucu (sekonder) oluşur, daha nadir olarak doğrudan (primer) koledokta taş oluşabilir. Safra kesesinde kalkül olan kişilerin yaklaşık %10-15'inde koledokolitiazis gelişir (62).

Koledoktaki taşlar, ani olarak safra akışını engeller, safra yollarında basınç artışına ve kolestaza neden olur. Bu durum kolanjit riski oluşturur. Ayrıca, distaldeki tıkanıklık pankreas kanalında da basınç artışına sebep olarak pankreatit gelişimine neden olabilir (61).

2.1.2. Postoperatif darlıklar/yaralanmalar:

Safra yolu tıkanıklıklarının ikinci en sık (%10-20) selim nedeni cerrahi travmaya bağlı darlık ya da yaralanmalardır. Safra yolu yaralanmaları, mekanik travma sonrası safra yollarının komplet veya parsiyel kesisi ya da obstrüksiyonu ile karakterizedir. Sıklıkla cerrahi sırasındaki direk travma veya termal hasara sekonder gelişir (63). Vakaların %95'i kolesistektomi sırasında gerçekleşen yaralanmalardır. İkinci sıklıkla da üst gastrointestinal sistem ve retroperitoneal cerrahi girişimler sırasında oluşan yaralanmalar görülür (64).

Safra kanallarının cerrahi sırasında anatomik yanlış tanımlanması safra yolu yaralanmasının önde gelen nedenidir. Safra yolu yaralanması, safra sızıntılarına ve peritonite, safra kanalı darlıklarına, tekrarlayan kolanjite, sepsis, sekonder biliyer siroza, karaciğer yetmezliğine ve son olarak ölüme yol açabilen ciddi komplikasyondur. Bildirilen safra yolu yaralanmalarının insidansı %0,3 ile %1,4 arasında değişmektedir. Ülkemizde her yıl gerçekleştirilen 200.000 kolesistektominin yaklaşık %90'ı laparoskopik olarak gerçekleştirilmektedir. Her yıl 600 ila 2400 hastada safra yolu yaralanması olduğu tahmin edilmektedir (65).

Safra yolu yaralanmalarının çoğu postoperatif dönemde teşhis edilir ve bunların yaklaşık %30'u taburcu olduktan sonra tanınır. Başlıca semptomlar ve bulgular yaralanmanın türüne bağlıdır. Safra kaçağı çoğunlukla karın ağrısı, hassasiyet, ateş ve sepsis belirtileriyle ortaya çıkar. Safra darlıkları genellikle daha yavaş seyrederek geç dönemde semptomatik olabilir. Sarılık safra darlıklarının başlangıç semptomu olabilir. Bulantı ve kusma, taşikardi, güçsüzlük, iştahsızlık her iki yaralanma türünde de yaygın semptomlardır. Karaciğer fonksiyon testleri, çoğunlukla kolestatik enzimler yükselir. Bu hastalarda, kolanjit önde gelen semptomdur (66,67).

Tedavisi yaralanmanın yeri, şekli, ciddiyeti ve belirti verdiği zamana bağlı olarak değişkenlik gösterir. Minör yaralanmalarda ve safra kaçaklarında, safra drenajı ve antibiyotik tedavisi yeterli olabilir (64,68,69).

Endoskopik tedavi: ERKP ile safra yolu stentlenmesi ile yaralanmanın iyileşmesi sağlanabilir (68).

Cerrahi tedavi: Cerrahi tedavinin amacı, sindirim sistemine uygun safra akışını sağlamak için safra kanalını yeniden yapılandırmaktır. Günümüzde, Roux-en-Y hepatiko jejunostomi, en sık gerçekleştirilen cerrahi rekonstrüksiyonudur (64,70).

2.1.3. Kronik pankreatit:

Safra yolu tıkanıklığına sebep olan selim hastalıkların %5-10'unu oluşturmaktadır. Kronik pankreatit, pankreasın baş bölgesindeki fibrozis ve kronik inflamasyon nedeniyle safra kanalına bası yaparak obstrüksiyona yol açabilir (71).

2.1.4. Primer sklerozan kolanjit (PSK):

Safra yolu tıkanıklığına sebep olan selim hastalıkların %1-5'ini oluşturmaktadır. Safra yollarında inflamasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir hastalık olan PSK, özellikle intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında darlıklara neden olabilir (72).

2.2 Malign nedenler:

2.2.1. Periampuller tümörler:

Periampuller tümörler, pankreas başı veya unsinat proses, distal koledok, ampulla Vater ve duodenumun ikinci kısmının kanserleri dahil olmak üzere ampulla Vater çevresinde yer alan malign tümörleri ifade eder. Safra yolu tıkanıklığına sebep olan malign nedenlerin %60-70'ini, tüm gastrointestinal kanserlerin ise %5'ini periampüller kanserler oluşturur. Periampüller kanserler genellikle erken dönemde semptom verirler. Bu durum, tümörlerin koledok, Wirsung kanalı veya duodenumda obstrüksiyon oluşturmasıyla ilişkilidir. Sarılık her

zaman en yaygın semptomudur. Periapüller kanserlerin klinik bulguları aynı olsa da en sık pankreas kanseri karşımıza çıkar. Tüm gastrointestinal kanser vakalarının yaklaşık %3'ünü ve kanser ölümlerinin ise yaklaşık %7'sini oluşturan pankreas kanseri de en sık pankreas başında görülür. Cerrahi tedavide sıklıkla Whipple prosedürü (pankreatikoduodenektomi) uygulanmaktadır (73–75).

Periapüller tümörler içerisinde prognozu en kötü olan tipi pankreas kanserleridir. Teşhisi konulan tüm hastaların yaklaşık %95'i bir yıl içinde ölür. Küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım %5 ila %20'dir ve bu da periapüller kanserlerin en kötü sağ kalımını oluşturur. Pankreas kanallarının epitelinden kaynaklanan pankreas kanseri histolojik alt tiplerinden olan duktal adenokarsinom en yaygın (%90) türdür (76,77).

Yaş, pankreas kanseri için en güçlü risk faktörüdür. Risk, 50 yaş üstü bireylerde genç kişilere kıyasla neredeyse 20 kat daha yüksektir. Vakaların %10'undan daha azı 55 yaş altı bireylerde görülür ve başlangıç için medyan yaş 71'dir. Erkeklerin insidans oranları kadınlardan daha yüksektir (78,79).

Pankreas kanseri riski sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde %75 oranında daha yüksektir ve risk sigarayı bıraktıktan sonra en az 10 yıl daha devam eder ve bu süre sonunda risk kademeli olarak başlangıç seviyesine düşer. Uzun süreli (≥ 10 yıl) Tip 2 DM hastalığı olan hastalarda pankreas kanseri riski %50'ye kadar artar. Kronik pankreatit ise riski 14 kat artırır. Obez bireylerde pankreas kanseri gelişme riski %20 oranında artar. Ailede pankreas veya periapüller kanser öyküsü olan bireylerde de risk 2,5 -5,3 kat artmaktadır. Pankreas kanserlerinin yaklaşık %5-10'unda genetik geçiş olduğu düşünülmektedir. BRCA2 mutasyonları ve Lynch sendromu pankreas kanseri gelişme riskini artırır. BRCA-2 pozitif olan bireylerde pankreas kanseri gelişme riski 3-10 kat, Lynch sendromlu bireylerde ise hayat boyu kanser gelişme riski %9-18 arasındadır (78–80).






2.2.2. Kolanjiokarsinom:

Hepatosellüler karsinomdan sonra ikinci en yaygın primer hepatik malignitedir. Tüm primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini ve gastrointestinal malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Safra yolu tıkanıklığına sebep olan malign nedenlerin %15-20'ni oluştururlar. Kolanjiokarsinomlar safra kanallarının epitelinden kaynaklanan

adenokarsinomlardır ve köken aldıkları anatomik bölgeye bağlı olarak üç alt tipe ayrılır: intrahepatik, perihiler (Klatskin tümörü) ve distal ekstrahepatik kolanjiokarsinom. Genel olarak, hastalık için risk faktörleri arasında primer sklerozan kolanjit, safra yolu kistleri (Caroli hastalığı), kronik hepatit B ve C enfeksiyonları, siroz, kronik safra taşı hastalığı, diyabet bulunur (81,82).

Perihiler kolanjiokarsinomlar tüm kolanjiokarsinomların %50-60'ını oluşturan en büyük gruptur, bunu distal (%20-30) ve intrahepatik (%10-20) kolanjiokarsinomlar takip eder. Perihiler ve distal kolanjiokarsinomlarda en sık görülen semptom safra yolu tıkanıklığına bağlı sarılıktır. Tümörün cerrahi olarak çıkarılması en etkili tedavi yöntemidir. Beş yıllık sağkalım oranı, evreye ve tümörün tam olarak çıkarılıp çıkarılmadığına bağlı olarak %10-40 arasında değişir (81,83).

Klatskin tümörleri (perihiler kolanjiokarsinom) genellikle ileri yaşlarda (60 yaş ve üstü) daha sık görülür. Klatskin tümörleri, bulunduğu bölgeye ve yayılma şekline göre sınıflandırılır. En yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi, Modifiye Bismuth-Corlette sınıflandırmasıdır; tümörün safra yollarındaki yayılımına göre 5 tipe ayrılır (84).

TYPE I	TYPE II	TYPE IIIa	TYPE IIIb	TYPE IV
				

Şekil 7: Modifiye Bismuth Corlette sınıflaması ("*Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*," 6th Edition. Bölüm 45, sayfa 1150)

Tip I: Sağ ve sol hepatik kanalların birleşim noktasında sınırlı kalır.

Tip II: Sağ ve sol hepatik kanalların birleşim noktasını tutar, ancak daha ileriye yayılmaz.

Tip IIIa: Sağ hepatik kanalı ve birleşim noktasını tutar.

Tip IIIb: Sol hepatik kanalı ve birleşim noktasını tutar.

Tip IV: Sağ ve sol hepatik kanallara ve birleşim noktasına yayılır.

Klatskin tümörlerinin prognozu genellikle kötüdür. 5 yıllık sağ kalım oranı %10-30 arasında değişmektedir. Postoperatif morbidite (%20-%78) ve mortalite (%2-%15) oranları hala yüksektir (85).

2.2.3. Metastatik tümörler:

Safra yolu tıkanıklığına sebep olan malign nedenlerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Mide ve kolon kanserlerinin karaciğer metastazlarının veya periportal lenf bezi metastazlarının basısı sebebi ile görülürler (86–88).

2.2.4. Safra kesesi kanseri:

Safra yolu tıkanıklığına sebep olan malign nedenlerin %2-5'ini oluşturmaktadır. Safra kesesi tümörleri, ekstrahepatik safra yollarına invazyon ve bası yaparak obstrüksiyona neden olabilir (89).

4. Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi (PTK)

PTK, safra yollarının görüntülenmesi, tanısal veya tedavi amaçlı müdahalelerin gerçekleştirilmesi için kullanılan invaziv bir işlemdir. PTK işlemi, lokal anestezi eşliğinde görüntüleme klavuzluğunda (USG veya skopi) perkütan yolla intrahepatik safra kanalının ponksiyonu sonrası verilen kontrast madde ile safra tıkanıklıklarının, darlıkların veya sızıntıların değerlendirilmesine olanak tanır (27). (Şekil: 9)



Şekil 8: Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi yöntemi . Vogl, T.J., Reith, W., & Rummeny, E.J. 2008. Diagnostic and Interventional Radiology: A Comprehensive Textbook of Imaging and Therapy .

PTK'nın endikasyonları arasında mekanik ikterli olgularda obstrüksiyon seviyesinin belirlenmesi ve sonrasında ikter palyasyonu için drenaj kateterlerinin yerleştirilmesi, safra yolu tümörlerinin tanısı ve evrelemesi, safra yolu taşlarının belirlenmesi ve itilerek çıkarılması gibi biliyer sistem hastalıklarının tedavisi bulunur (90–92).

PTK girişimsel bir işlemdir ve her girişimsel işlemin komplikasyonları bulunur; kanama, safra yolunun bakteriyel kontaminasyonu ve kolanjit, safra kaçağı, plevral ponksiyon sebepli

pnömotoraks, hemotoraks ve karaciğer yaralanması PTK'nın korkulan komplikasyonlarıdır (69,93).

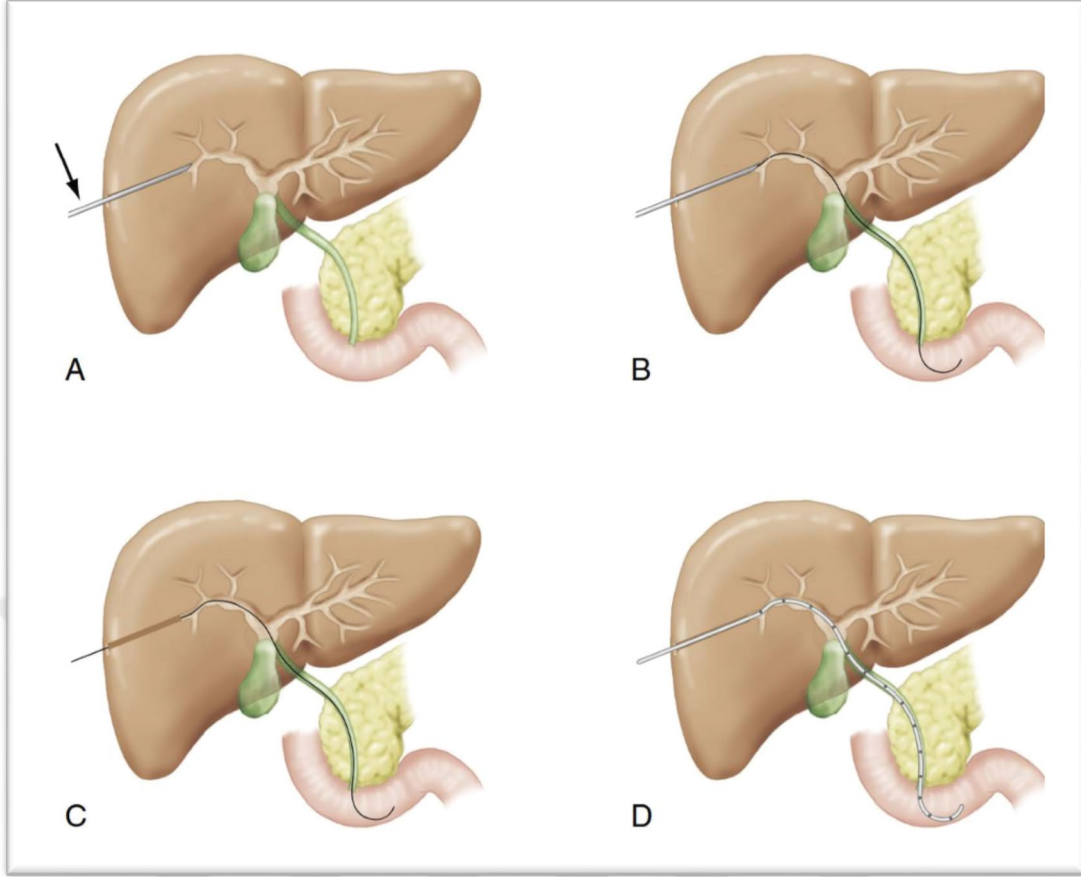
4.1 Perkütan Transhepatik Biliyer Drenaj (PTBD)

PTBD, safra yolu obstrüksiyonlarında, safranin drenajı veya safra akışının yeniden sağlanması için kullanılan minimal invaziv bir prosedürdür. Bu işlem, PTK kateteri yardımıyla gerçekleştirilir. Drenaj sıklıkla safra yolu obstrüksiyonları ve safra kaçaklarının tedavisinde kullanılır. Safra yolu obstrüksiyonunun etyolojisine göre yaklaşım değişebilir. İki tip kateter bu amaçla kullanılmaktadır. Eksternal drenaj kateterleri, genelde tam veya tama yakın tıkanmalarda kullanılır. Obstrüksiyon proksimaline yerleştirilerek safranin drenajı ve safra yollarındaki basıncın azaltılması hedeflenir. Tam tıkanma olmayan obstrüksiyonun distaline geçilebilen durumlarda ise internal drenaj kateterleri kullanılabilir. Bu kateterlerin eksternal kateterlerden farklı olarak sadece distal kısmında değil, proksimal kısmında da delikleri mevcuttur. Distal uçları tıkanma seviyesinin ilerisinde olacak şekilde yerleştirilerek tıkanmanın kateter aracılığıyla bypass edilmesini sağlarlar. Böylece safra, hem kateterin proksimal ucuna bağlanmış olan torbaya hem de distal delikler yardımıyla duodenuma drene olabilir. İnternal drenaj tekniği, safra akışının barsağa ulaştırılması açısından daha fizyolojik olarak kabul edilir (90,94).

İnternal biliyer drenaj, biliyer basıncı azaltıp, safranin fizyolojik pasajını sağlayarak karaciğer fonksiyonlarının bozulmasını önler (33).

Eksternal drenajda ise yüksek debide safra drenajı olduğu durumlarda dehidratasyon, sıvı - elektrolit bozuklukları görülebilir ve bu durumda akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu nedenle sıvı - elektrolit dengesinin dikkatli takibi önemlidir (27). (Şekil:10)

Komplikasyonlar arasında kanama, hemobili, kateter kenarından safra sızıntı, safra yolunun bakteriyel kontaminasyonu ve kolanjit, pnömotoraks, hemotoraks yer alır. Daha geç dönemde ise kateterin çıkması, tıkanması, migrasyonu görülebilir (27).



Şekil 9: Endoscopic and Radiologic Treatment of Biliary Disease İn: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th edition. Philadelphia, PA. Elsevier 2021

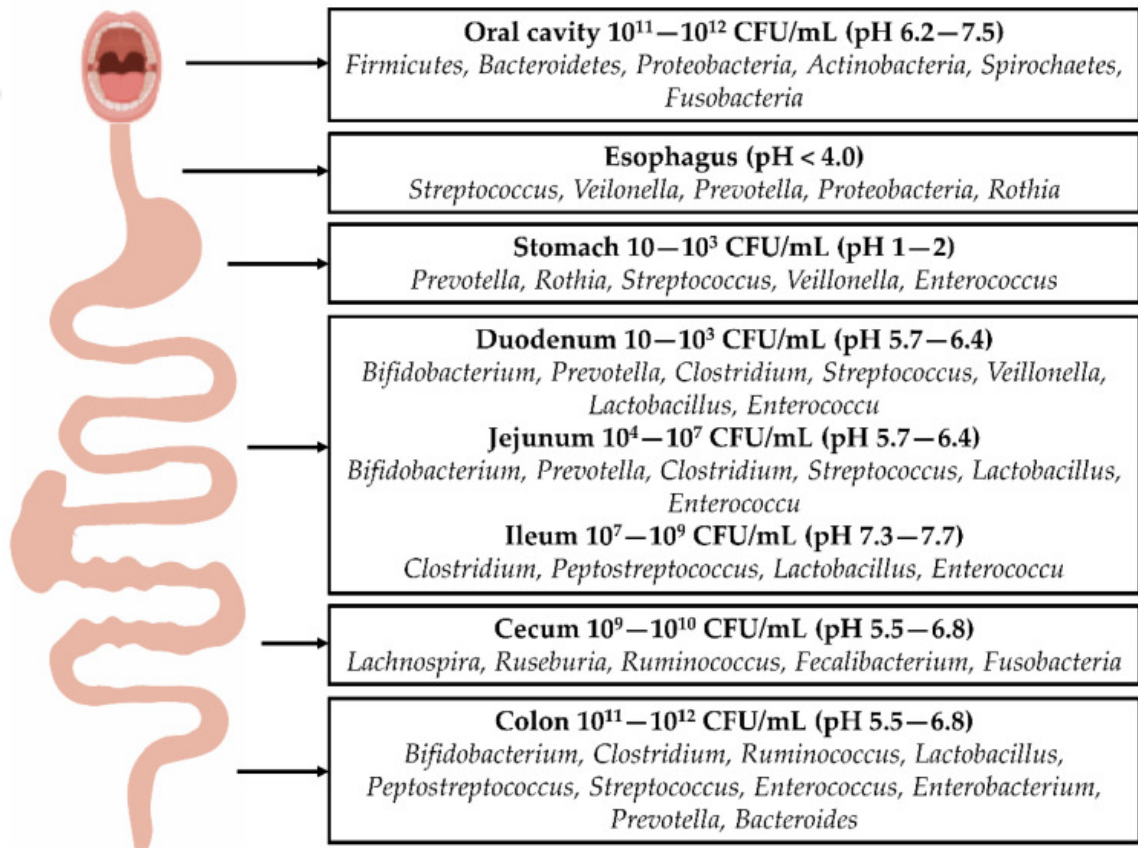
5. Gastrointestinal Flora

Gastrointestinal sistem, çevresel antijenlere ve diğer faktörlere maruz kalabilecek büyük bir yüzey alanından oluşmaktadır. Ağızdan rektuma kadar olan bu alan, kişisel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Çevresel etkilere maruz kalan geniş alandan dolayı bağışıklık sisteminin gastrointestinal sistemdeki rolü çok büyüktür. Dışarıya açık olan ve mikroorganizma pasajı kesintisiz devam eden gastrointestinal sistemde çok çeşitli patojen mikroorganizmalar bulunmaktadır. Bu mikroorganizmaların bütününe ise gastrointestinal flora denilmektedir ve mutualist bir etkileşim ile sürekliliği sağlanmaktadır (95,96).

Gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalar ile bağışıklık sistemi arasında bir denge mevcuttur. Bu dengenin bozulması veya mevcut mutualist mikroorganizmaların azalması, patojen mikroorganizmaların çoğalması enfeksiyona yol açabilir. Aynı zamanda

gastrointestinal sistem florasındaki mikroorganizmaların translokasyon ile diğer organlara ulaşması ile de enfeksiyonlar oluşabilmektedir (97,98).

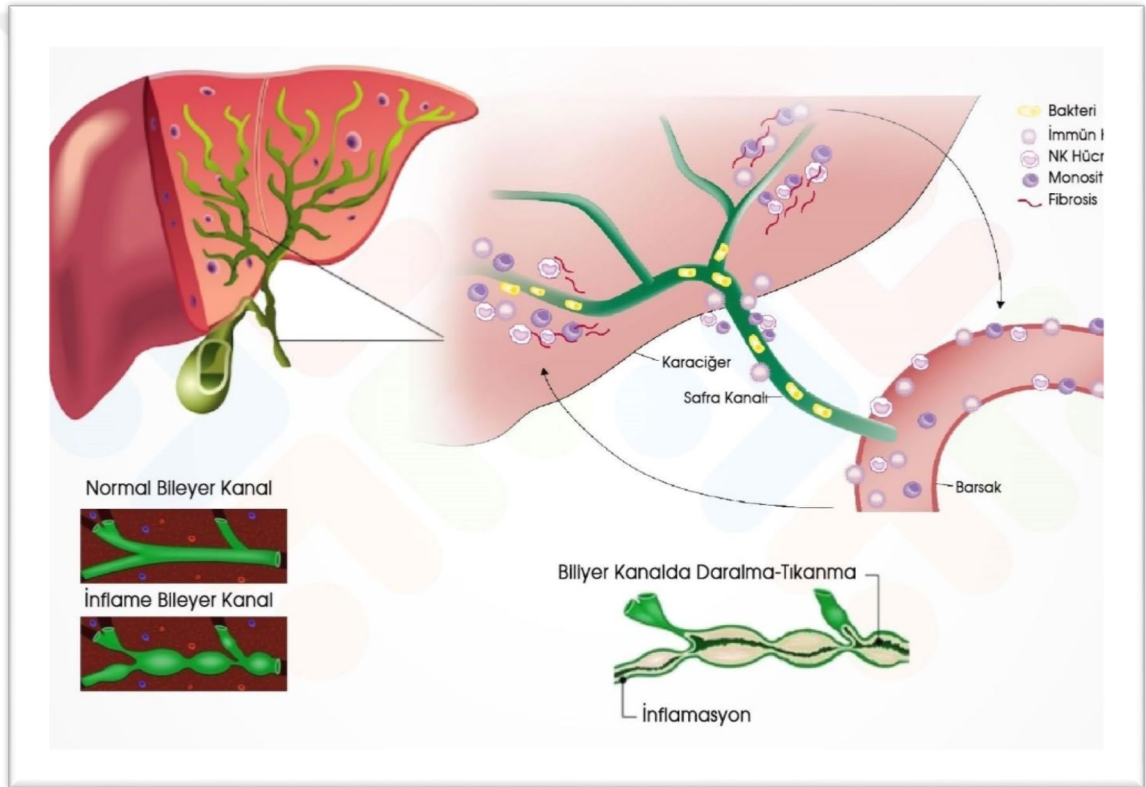
Gastrointestinal mikroflora doğumdan itibaren oluşmaya başlar. Yaşam boyunca, konakçının diyeti, kullandığı antibiyotikler ve çevresel faktörlere bağlı olarak mikrobiyal yapı değişir. Yaşamın ilk yıllarında, maternal vajinal flora kaynaklı laktobasiller esas barsak florasını oluştururken, daha sonraki yıllarda, bacteriodes sınıfından clostridyum, escherichia coli (E.coli), enterokoklar, streptokoklar gibi ajanlar, esas flora içinde yer alan bakteriler olarak öne çıkarlar (95,99). (Şekil 11).



Şekil 10: Guo, X.; Okpara, E.S.; Hu, W.; Yan, C.; Wang, Y.; Liang, Q.; Chiang, J.Y.L.; Han, S. Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 8343. <https://doi.org/10.3390/ijms23158343>

6. Safra yolu obstrüksiyonu ve Enfeksiyon

Obstrüksiyon, immün sistemi birçok aşamada etkileyen bir durumdur. Tıkanma sarılığı olan hastalarda sıkça görülen sepsisin en yaygın nedenlerinden biri bakteriyel translokasyon ve endotoksemi olarak belirlenmiştir. Normal koşullarda safra sıvısı steril olmasına rağmen, biliyer sistemde oluşan obstrüksiyon sonucu meydana gelen safra sıvısının stazı, enfeksiyona zemin hazırlar. Safra sıvısının steril kalmasını sağlayan faktörler arasında Oddi sfinkteri, immünglobülinler, safra tuzları ve Kuppfer hücrelerinin fagositoz yeteneği bulunmaktadır. Biliyer enfeksiyonlar, barsak ve safra yollarından asendan yolla, lenfatik sistem veya hematogen yolla oluşmaktadır (3,5–7,100). (Şekil 12).



Şekil 11: Kolanjit mekanizması. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition. Hepatobiliary Diseases

Bağırsak bariyerinin işlevi bağırsak florasına, mukoza epiteline, İgA'ya ve bağışıklık hücrelerine bağlıdır. Obstrüktif sarılıkta bağırsağa safra akımının azalması veya durması sonucu bağırsak florasında Gramnegatif bakteriler aşırı çoğalır, retiküloendotelial sistemde yetmezlik, immünosüpresyon, bağırsak mukozasında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler

ortaya çıkar sonuç olarak bağırsak epitelinin bariyer fonksiyonu bozulur ve bakteriyel translokasyona neden olur (101,102).

Obstrüktif sarılıkta, artmış bağırsak geçirgenliğinin, mezenterik lenf düğümlerine, portal dolaşıma ve karaciğere bakteriyel ve endotoksin translokasyonuna katkıda bulunan temel bir faktör olduğu varsayılmıştır. Safra asitlerinin karaciğerde birikmesi ana makrofaj olan Kupffer hücrelerinin fagositoz kapasitesini baskılar, endotoksinin sistemik dolaşıma "taşmasına" izin verir ve ardından proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla potansiyel olarak sepsis'in gelişmesine yol açar (8,103).



MATERYAL VE METOT

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Karaciğer Safra Yolları ve Pankreas Cerrahisi biriminde Ocak 2002 ile Aralık 2020 tarihleri arasında safra yolu tıkanıklığına bağlı sarılığı bulunan ve PTBD yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. PTBD sonrasında cerrahi tedavi uygulanan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Tıbbi kayıtları eksik veya yetersiz olan, PTBD işleminden sonraki dönemde cerrahi kararı verilmesine rağmen herhangi bir sebeple tedavi uygulanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik verileri, primer tanı (malign veya selim hastalık), drenaj tipi (internal veya eksternal), ek hastalıklar (DM, HT, İKH), safra kültürü, PTBD ve cerrahi sonrası komplikasyonlar, kan kültürü, yara yeri ve dren kültürleri sonuçları çalışma çizelgesine kaydedildi.

PTBD yerleştirilmesi sonrası bakılan safra kültüründe hangi mikroorganizma ürediği ve antibiyotik tedavi (geniş veya dar spektrumlu) seçenekleri kaydedildi. PTBD kateteri yerleştirilen hastalar malign ve selim hastalıklar için kateter tipleri, safra kültürü sonuçları ve antibiyotik tedavi seçenekleri, yapılan cerrahi tedaviler ve cerrahi sonrası kan, yara yeri ve dren kültürü sonuçları tarandı.

BULGULAR

Ocak 2002 ile Aralık 2020 tarihleri arasında safra yolu tıkanıklığı tanısıyla drenaj yapılan 1374 hastanın 350'sine (%25,4) (194'ü (%55,4) kadın, 156'si (%44,6) erkek) cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların ortalama yaşı 53 (18-85) olarak hesaplandı. Yüz atmış beş hastanın malignite tanısı mevcuttu; perkütan transhepatik biliyer drenaj şekli tablo 1'de, malign ve selim hastalık durumları tablo 2 ve 3'de verilmiştir.

Tablo 1. Cerrahi öncesi palyasyon için yapılan PTBD'nin özellikleri

PTBD	n (%)
Acil	90 (26)
Elektif	260 (74)
Sağ lob	212 (61)
Sol lob	82 (23)
Bilateral	56 (16)
Dren sayısı *1	283 (81)
*2	63 (18)
*3	4 (1)
İnternal	120 (34)
Eksternal	230 (66)

Tablo 2: Malignite tanılı hastaların tanıları ve drenaj şekilleri.

<i>Malignite tanılılar</i>	n	İnternal (n-%)	Eksternal (n-%)
Periampüller bölge tümörü	64	24 (%38)	40 (%62)
Klatskin tümörü	92	31 (%33)	61 (%67)
Safra kesesi tümörü	5	1 (%20)	4 (%80)
Hepatoselüler kanser	2	1 (%50)	1 (%50)
Karaciğer metastazı	2	1 (%50)	1 (%50)

Tablo 3. Selim tanılı hastalar için tanılar ve drenaj şekilleri.

Selim tanılılar	n	İnternal (n-%)	Eksternal (n-%)
Safra yolu yaralanması	150	55 (%36)	95 (%64)
Koledokolitiyazis	19	3 (%15)	16 (%85)
Primer sklerozan kolanjit	5	2 (%40)	3 (%60)
Alveolar hidatik	7	2 (%30)	5 (%70)
İdiopatik selim darlık	4	1 (%25)	3 (%75)

Ek hastalıklarına bakıldığında, 50 hastada (%14) diabetes mellitus (DM), 63'ünde (%18) hipertansiyon (HT), 23'ünde (%6) iskemik kalp hastalığı (İKH) mevcuttu.

Kolanjit ve sistemik enfeksiyon bulguları ile başvuran 90 hastaya (%26) drenaj acil, 260 (%74) hastaya elektif şartlarda yapıldı; acil drenaj yapılanlarda enfeksiyon oranı daha yüksek görüldü (%46'ya karşı %37) ancak daha yüksek oranda geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak gerekmedi (%21'e karşı %21). Bu hastaların kültür üreme sonuçları ve postoperatif enfeksiyon sonuçları tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Kültür üreme sonuçları ve postoperatif enfeksiyon

	n (%)	Acil (n-%)	Elektif (n-%)
PTBD	350 (%100)	90 (%26)	260 (%74)
Safra kültürü (+)	139 (%40)	42 (%46)	97 (%37)
Postoperatif enfeksiyon (+)	148 (%42)	40 (%44)	108 (%41)
Geniş spektrumlu antibiyotik gereksinimi	73 (%21)	19 (%21)	54 (%21)

PTBD sonrası en sık görülen komplikasyon hem erken (işlem sonrası ilk 30 gün) hem geç dönemde kolanjit iken tüm komplikasyonlar tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. PTBD sonrası erken ve geç dönemde görülen komplikasyonlar.

	Erken dönem (n-%)	Geç dönem (n-%)
	n=162 (%46)	n=139 (%39)
Kolanjit	113 (%70)	102 (%73)
Kanama	20 (%12)	-
Kateter tıkanması	11 (%7)	12 (%9)
Geçici ABY	18 (%11)	25 (%18)

Malignite nedeniyle PTBD yapılmış 165 hastanın 100’üne, selim hastalık sebebi ile PTBD yapılan 185 hastanın 182’sine definitif tedavi amacıyla cerrahi yapıldı, yapılan cerrahilerin ayrıntısı tablo 6’de verilmiştir.

Tablo 6. PTBD sonrası definitif amaçlı yapılan cerrahiler.

Ameliyatlara	Malign (n=165)	Selim (n=185)
Hepatikojejunostomi	18 (%11)	159 (%86)
Karaciğer rezeksiyonu	48 (%29)	15 (%8)
Whipple	30 (%18)	2 (%1)
Diğer	4 (%3)	6 (%3)
İnoperabl	65 (39)	3 (%1.5)

PTBD sonrası malignite tanılı 49 hastada (%30), selim hastalık tanılı 51 hastada (%28) batın içi enfeksiyon kompliasyonu gelişti, malignite veya selim patoloji tanılı hastalarda ameliyat sonrası gelişen enfeksiyon kompliasyonu oranı benzerdi.

Derin cerrahi alan enfeksiyonu görülen 100 hastanın özellikleri ve antibiyotik kullanımı tablo 7’de verilmiştir; malignite sebebi ile definitif ameliyat edilen

hastalarda enfeksiyon oranı (%38'e karşı %27) ve geniş spektrumlu antibiyotik ihtiyacı oranı (%73'e karşı %67) daha fazla saptandı.

Tablo 7. Cerrahi sonrası enfeksiyon sayıları ve antibiyotik özellikleri.

	Malign (n=165)		Selim (n=185)	
	Cerrahi	Cerrahi dışı (Palyasyon)	Cerrahi	Cerrahi dışı (Palyasyon)
	n=100	n=65	n=182	n=3
Postoperatif enfeksiyon (+)	38 (%38)	11 (%17)	49 (%27)	2 (%67)
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	28 (%73)	2 (%20)	33 (%67)	1 (%50)

Safra kültüründe üreme olan 139 hastanın safra kültürü özellikleri tablo 4'de görülmektedir, en sık üreyen mikroorganizma Escherichia coli olmuştur; kültür antibiyogram sonuçları tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Safra kültürü üreme sonuçları

Üreyen mikroorganizma	n (%)	Malign (n=63)		Selim (n=76)	
		İnternal (n=26)	Eksternal (n=37)	İnternal (n=28)	Eksternal (n=48)
Escherichia coli	53 (38)	8 (%31)	12 (%32)	9 (%32)	24 (%50)
Klebsiella pneumonia	36 (25)	11 (%42)	11 (%30)	7 (%25)	7 (%14)
Pseudomonas aeruginosa	29 (21)	4 (%15)	7 (%19)	8 (%28)	10 (%36)
Enterobacter cloacae	15 (11)	1 (%4)	6 (%16)	3 (%11)	5 (%10)
Candida albicans	6 (4)	2 (%8)	1 (%2,7)	1 (%4)	2 (%4)

Cerrahi alan enfeksiyonu tanısı alan 100 hastanın 62'sinde (%62) kan kültüründe üreme oldu; en sık Escherichia coli üremesi saptandı. Kültür üreme sonuçları tablo 9'da verildi.

Tablo 9. Cerrahi alan enfeksiyonu olan hastaların kan kültürü sonuçları.

Üreme (Kan)	(n=62)
Escherichia coli	26 (%42)
Klebsiella pneumonia	24 (%39)
Enterobacter cloacae	12 (%19)

Cerrahi alan enfeksiyonu gelişen 100 hastanın 67'sinde (%67) batın drenlerinden gönderilen örnekte üreme görüldü, en sık saptanan etken Escherichia coli'ydi. Tablo 10'da batın dreninden alınan örnekte üreyen bakteriler verilmiştir.

Tablo 10. Batın dreni örneği kültür sonuçları.

Üreme (Dren sıvısı)	(n=67)
Escherichia coli	28 (%39)
Klebsiella pneumonia	15 (%22)
Pseudomonas aeruginosa	10 (%18)
Enterobacter cloacae	14 (%21)

Batın dreninden alınan örneklerde malignite tanısıyla ameliyat edilen hastalarda selim nedenlerle ameliyat edilenlere göre daha fazla oranda üreme saptandı (%21'e karşı %18).

İnternal drenaj yapılan hastalarda cerrahi sonrası alınan örneklerde saptanan kültür üreme pozitifliği oranı sırasıyla safra, batın dreni ve kan kültürlerinde

%45, %26, % 19 iken eksternal drenaj yapılanlarda sırasıyla %37, %16, %17 olarak saptandı; tüm örneklem şekillerinde internal drenaj yapılan hastalarda kültür üreme oranı eksternal drenaj yapılan hastalardan fazlaydı; kültür üremelerinin ayrıntısı tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Safra, kan ve batın dreni örnekleri kültür sonuçları.

Üreme	Safra kültürü (n=139)		Kan kültürü (n=62)		Batın dreni kültürü (n=67)	
	İnternal (n=54, %45)	Eksternal (n=85, %37)	İnternal (n=23, %19)	Eksternal (n=39, %17)	İnternal (n=31, %26)	Eksternal (n=36, %16)
E.coli	21	36	8	18	12	16
K. pneumonia	17	20	11	13	6	9
P.aeruginosa	12	17	-	-	3	7
Enterobakter	4	12	4	8	10	4

İkter sebebi ile yapılan perkütan biliyer drenaj sonrası batın cerrahisi geçiren 350 hastanın 100’ünde (%29), definitif cerrahi tedavi yapılan 281 hastanın 87’sinde (%31) enfeksiyon komplikasyonu görüldü; literatürde var olan temel batın cerrahisi sonrası beklenen enfeksiyon komplikasyonu oranından yüksek olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Sarılık pankreatobiliyer malignite, taş veya safra yolu yaralanması sebebi ile safra yolu tıkanıklığı sonucu oluşmaktadır. Safra yolunda tıkanıklık, safra akışının engellenmesine, sarılığa, bakteriyel translokasyona ve aşırı çoğalmaya ve en nihayetinde de kolanjite sebep olduğu bilinmektedir (7,104,105). Safra akışının engellenmesi ve safra yollarında bakteri üremesi yüksek mortalite oranına sahiptir ve tedavide drenaj ile uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gerektirir (5,106,107). Drenaj tıkanıklığının nedenine ve yerine bağlı olarak endoskopik, cerrahi veya PTBD ile yapılabilir. Bu yöntemler arasında tercih yapılırken hastanın genel sağlık durumu, anestezi riski ve mevcut komorbiditeler, tıkanıklığın yeri (proksimal veya distal) ve nedeni, hastanede mevcut olan ekipman ve uzmanlık düzeyi göz önünde bulundurulur. Distal tıkanıklıklar genellikle ERKP ile tedavi edilirken, proksimal tıkanıklıklarda PTBD tercih edilir (108).

Biliyer drenaj acil (kolanjit veya ciddi sarılık durumlarında) veya planlı (malign veya uzun süreli selim tıkanıklarda) olarak yapılması gerekebilir (11,109). PTBD'nin ERKP'ye kıyasla önemli bir avantajı PTBD ile yerleştirilen drenaj kateterleri, dışarıdan takip edilebilmektedir. PTBD'de kullanılan torba, gelen safrayı toplar ve gözlemlenebilir hale getirir. Bu sayede, safranın akışı ile ilgili bir sorun olduğunda anında belirti verir. Safra akışında bir azalma veya drenaj torbasında bir değişiklik olduğunda, müdahale gerektiren bir durumun varlığı anlaşılabilir.

Sarılığın kendisi enfeksiyon sebebi olabileceği gibi sarılık palyasyonu için yapılan girişimler de enfeksiyon gelişimi için risk taşımaktadır. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi eşliğinde stentlemede gastrointestinal kanal ile kontaminasyon sebebi ile safra yolu kökenli enfeksiyon riskinin arttığı bilinmektedir (110). Gastrointestinal kanal ile kontaminasyonun olmadığı eksternal PTBD işleminin enfeksiyon için daha az risk taşıdığı düşünülse de cilt ve dış ortam teması oluşturması, internal drenajda ise ek olarak yine gastrointestinal kanal ile kontaminasyonun olması sebebi ile düşünüldüğü kadar masum değildir (23,32). Bu sebeple PTBD uygulamalarında, bakteriyel enfeksiyonları önlemek amacıyla işlem

öncesinde antibiyotik profilaksisi yapılması önerilmektedir. Bugüne kadar PTBD ile palyasyon amaçlı drenajın ideal süresi belirlenmemiş olsa da safra drenajının 4 haftadan uzun olması önerilmektedir (111). Bilirubin seviyesi daha hızlı normal seviyeye gelse bile, karaciğer fonksiyonu ancak 4 ila 6 hafta sonra tamamen eski haline dönecektir. Koyama ve arkadaşları, karaciğer mitokondriyal fonksiyonlarının normale dönmesi için 6 haftadan fazla dekompresyon gerektiğini göstermiştir (112).

PTBD sonrası biliyer enfeksiyon risk faktörlerinin yaş, ileri evre tümörler, internal drenaj, Child-Pugh skoru ≥ 11 puan, hemoglobün <90 g/L, albümin <30 g/L, pozitif safra bakteri kültürü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnternal drenajda duodenal ampulladan geçilerek bağırsağa girilmektedir ve bu da ampulla sfinkterinin disfonksiyonuna yol açmaktadır. Tıkanıklık giderildiğinde, bağırsak basıncı ile safra kanalı basıncı arasındaki denge değişecek ve sonuç olarak bakteri içeren bağırsak içerikleri retrograd bir şekilde safra kanalına taşınacaktır. Bu da biliyer enfeksiyon için kolaylaştırıcı bir faktördür. İnternal drenaj fizyolojik drenajı karşılıyor gibi görünse de, drenaj sonrası daha yüksek enfeksiyon oranı uzun vadeli prognozu etkiler (23,26,32,34,113).

Uygun olmayan yada eksik drenajın da enfeksiyon riski oluşturduğu bilinmektedir; Işık ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kolanjitin önemli nedenleri arasında eksik veya uygunsuz biliyer drenaj işlemleri yer almaktadır (114). Özden İ. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada drenaj yapılan olgularda mortalitenin genellikle refrakter sepsis ve eksik safra drenajıyla (ileri tümör, teknik başarısızlık veya hemobili) ilişkili olduğunu göstermiştir (115).

Yapılan çalışmalar sarılığı olan ancak enfeksiyon komplikasyonu ve karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgusu olmayan hastalarda preoperatif perkütan safra drenajını, safra drenajı yapılanlarda ameliyat sonrası enfeksiyöz komplikasyon oranını anlamlı derecede daha yüksek saptamıştır. Ameliyat öncesi PTBD'den sonra kolanjit vakalarının %20-60'ında görülmüş ve sepsis PTBD'nin başlıca komplikasyonu olarak bildirilmiştir (116,117). Hochwald ve arkadaşları, retrospektif yaptıkları çalışmada PTBD yapılmış 71 proksimal kolanjiokarsinom hastasında beklenenden daha yüksek oranda enfeksiyöz

komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir (118). Xiong ve arkadaşları da hiler kolanjiokarsinom sebebi ile 32'si PTBD sonrası, 46'sı drenaj yapılmadan majör karaciğer rezeksiyonu yapılan 78 sarılıklı hastada drenaj yapılanlarda enfeksiyöz komplikasyon oranını %41 bulurken drenaj yapılmayanlarda bu oranı %24 olarak saptamışlardır (119).

Perkütan transhepatik kolanjiyografi ve PTBD işlemlerine bağlı enfeksiyon gelişim riski %3-67 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Bu geniş aralığın sebebi hasta seçimindeki farklar, malign-selim hasta oranlarının farklı olması, takip süresindeki değişkenlikler, drenaj kateterlerinin süresi, kateter manipülasyonu ve sayısı, kullanılan kateterlerin boyutu ve tipi gibi değişken faktörlerden kaynaklanmaktadır. Enfeksiyon sıklığı daha uzun takip süresine sahip çalışmalarda ve daha fazla malign hastayı içeren çalışmalarda daha yüksektir (120–122).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak enfeksiyon kökenli komplikasyon %42 bulunmuştur; malignite sebebi ile cerrahi yapılanlarda biz de enfeksiyon oranını selim sebeplerle ameliyat edilenlere kıyasla yüksek saptadık (%38 - %27).

Cerrahi alan enfeksiyonları, cerrahi hastalarda hastane enfeksiyonlarının birincil kaynağıdır; ameliyattan sonra ilk 30 gün oluşan (implant uygulananlarda ilk 12 ay) ve yüzeysel veya derin cerrahi dokuyu etkileyen enfeksiyonlar olarak tanımlanır (123). Tüm cerrahi hastaların yaklaşık %0,5 ila %3'ü cerrahi alan enfeksiyonu gelişmektedir (124). Cerrahi alan enfeksiyonları, ameliyat sonrası dönemde yoğun bakımda kalış, planlanmamış hastaneye tekrar yatış ve mortaliteye sebep olur (125–129). Cerrahi alan enfeksiyonları hasta ve işleme bağlı olarak iki ana başlıkta incelenir; hastaya ait risk faktörleri arasında ileri yaş, yetersiz beslenme, hipovolemi, obezite, steroid kullanımı, kötü kontrol edilen diyabet, immünsupresif durum, sigara kullanımı, işlem bölgesi (intraabdominal, pelvik), ameliyat öncesi hastanede uzun süreli yatış, ameliyat öncesi yetersiz cilt hijyeni ve başka bölgelerde mevcut enfeksiyonlar bulunur. İşleme ilgili risk faktörleri arasında ise hematoma veya seroma gibi anormal sıvı toplanması, cerrahi bölgenin, ekipmanın veya personelin kontaminasyonu, drenajların kullanımı, ameliyat bölgesinde yabancı madde unutulması, ölü doku, hipotermi, yetersiz antibiyotik profilaksisi, cilt hazırlığının yetersiz uygulanması, uzamış cerrahi süresi, ameliyathane

havalandırmasının yetersiz olması, uzun süreli perioperatif yatış süresi bulunur (130–134).

Bone ve arkadaşlarının yaptıkları postoperatif hepatobiliyer cerrahi alan enfeksiyonları meta-analiz çalışması cerrahi alan enfeksiyonlarının riskini artıran açık cerrahi yaklaşım, pankreas prosedürünün türü, ameliyat öncesi safra drenajı, ileri yaş, erkek cinsiyet ve yüksek vücut-kitle indeksinin ($>25 \text{ mg/k}^2$) anlamlı faktörler olduğunu göstermektedir. 43.296 hastayla yapılan çalışmada cerrahi alan enfeksiyonu insidansı %11 idi (135). Shen ve arkadaşlarının 4124 hastayla yaptıkları postoperatif hepatosellüler karsinoma için hepatektomi sonrası cerrahi alan enfeksiyonları meta-analiz çalışmasında cerrahi alan enfeksiyonu insidansını %9,5 (393/4124) bulmuşlardır (136). Petit ve arkadaşlarının 149 hastayla yaptıkları çalışmada pankreas cerrahisi sonrası cerrahi alan enfeksiyonu insidansı %20 (30/149) saptandı (137).

Jethwa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada biliyer drenaj yapılan hastalarda, drenaj yapılmayanlara kıyasla bakteriyobili ve mantar enfeksiyonunda önemli bir artış olduğunu göstermiştir (138). Wu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada obstrüktif sarılığı olan ve pankreatikoduodenektomi uygulanan hastalarda ameliyat öncesi yapılan ERKP ve PTBD'nin (internal ve eksternal) ameliyat sonrası safra yolu enfeksiyonu üzerindeki etkilerini araştırdılar. ERKP grubunda safra yolu enfeksiyonu insidansı yüksek görüldü (%14'e karşı %3) (139). Bizim hasta serimizde de cerrahi alan enfeksiyonu komplikasyonu beklenenden daha yüksek oranda bulunmuştur (%42); bunda en önemli etkenin uzun süreli drenaj sebebi ile mevcut yabancı cisim ve kontaminasyon olduğu düşünüldü.

Xing ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PTBD sonrası alınan safra kültürlerinden elde olunan bakterilerin çoğunluğunun barsak kökenli olduğunu bildirmiştir. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecium ve Pseudomonas aeruginosa en sık üreyen mikroorganizma olduğu görülmüştür (140). Bizim çalışmamızda da PTBD sonrası 139 hastada bakılan safra kültürlerinin 53'ünde Escherichia coli, 36'sında Klebsiella pneumoniae, 29'unda Pseudomonas aeruginosa, 15'inde Enterococcus faecium üremesi tespit edilmiştir.

Nomura ve arkadaşları PTBD yaptıkları 128 hastanın 35'inde (%28), Kim ve arkadaşları ise 62 hastanın 13'ünde (%22) drenaj sonrasında kolanjit geliştiğini bildirmişlerdir (141,142). Bizim çalışmamızda ise 350 hastanın 113'ünde (%32) PTBD işlemi sonrasında kolanjit gelişmiştir; oranın yüksek bulunmasını acil drenaj gereken hastaların sayısının fazla olması olduğu düşünülmüştür

Malignite orijinli hastaların uzun süren biliyer tıkanıklık geliştirme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca malign hastalarda drenaj kateterleri daha uzun süre tutulmakta ve bu hastalarda birden fazla manipülasyon ihtiyacı doğmaktadır. Daha büyük kateterler, daha iyi drenaj sağlamaları nedeni ile daha küçük çaplı kateterlere göre daha düşük enfeksiyon oranına sahiptir. Mueller ve ark. kateter çapını 8'den 10-12 French'e değiştirdikten sonra kolanjit prevalansının %63'ten %11'e düştüğünü gözlemlemiştir (143). Biz de kendi güncel pratiğimizde aksi gereklilik olmadıkça 10F veya daha geniş kateter ile drenajı tercih etmekteyiz.

Chuan Xu ve ark. yaptıkları araştırmada internal biliyer drenaj kateteri yerleştirilen olguların, eksternal biliyer drenaj kateteri yerleştirilen olgulara kıyasla daha fazla enfeksiyona yakalandıklarını belirtmişlerdir. İnternal biliyer drenaj kateteri bulunan olgularda kateter sonrası enfeksiyon oranı %52 olarak saptanmışken eksternal biliyer drenaj kateteri bulunan olgularda bu oran %28 olarak belirtmişlerdir. Enfeksiyon oranındaki artışı, barsak lümeninde bulunan intestinal floranın kateter aracılığıyla asendan olarak safra yoluna ulaşması ve safrayı dışarıya alan torbanın basıncının barsak lümeni basıncına göre daha düşük olması sonucunda bakterilerin safra yoluna daha kolay ulaşması ile ilişkilendirmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda internal biliyer drenaj kateteri takılan 120 hastanın enfeksiyon oranı %45 (54 hasta), eksternal biliyer drenaj kateteri takılan 230 hastanın kateter sonrası enfeksiyon oranı %35 (85 hasta) olarak saptandı. Sonuçlar literatür ile uyumlu görüldü.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; tek merkezli bir çalışma ve retrospektif olduğu için veri kaybı ve kayıt güvenilirliği kısıtlılığı mevcuttur.

SONUÇ

Safra yolu tıkanıklığı bulunan hastalarda, özellikle kolanjiti olanlarda, safra drenajı yapılmadan yapılacak cerrahi ile mortalite riski artmaktadır. Perkütan drenaj, enfeksiyon kontrolü ve dışarıdan izlenebilirlik gibi avantajlarıyla etkili bir tedavi yöntemi olarak önerilse de PTBD ile de enfeksiyon komplikasyonu riskinin büyüdüğünü saptadık. Çalışmamızda, özellikle internal drenaj yönteminin bu riski yükselttiği tespit edilmiştir.



KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA, editors. Liver and Gallbladder. In: Robbins basic pathology. Tenth edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. p. 637–77.
2. Poduri CD. Jaundice: A Brief Historical Perspective. *Apollo Med.* 2016 Jun;13(2):76–9.
3. Navaneethan U, Jayanthi V, Mohan P. Pathogenesis of cholangitis in obstructive jaundice-revisited. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011 Mar;57(1):97–104.
4. Tomioka M, Iinuma H, Okinaga K. Impaired Kupffer Cell Function and Effect of Immunotherapy in Obstructive Jaundice. *J Surg Res.* 2000 Aug;92(2):276–82.
5. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007 Jan;14(1):15–26.
6. Kinney TP. Management of ascending cholangitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2007;17(2):289–306.
7. Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D’Angelica MI, DeMatteo RP, Gian Do RK, et al., editors. Bile secretion and pathophysiology of biliary tract obstruction. In: Blumgart’s Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. Seventh edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2023. p. 116–25.
8. Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol.* 2007;13(48):6458–64.
9. Vagholkar K. Obstructive Jaundice: Understanding the pathophysiology. *Int J Surg Med.* 2020;(0):1.
10. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2014 Mar;52(1):22–9.
11. Liu JJ, Sun YM, Xu Y, Mei HW, Guo W, Li ZL. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. *World J Gastrointest Surg.* 2023 Jul 27;15(7):1262–76.
12. Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A, Guglielmi A. Role of Preoperative Biliary Drainage in Jaundiced Patients Who Are Candidates for Pancreatoduodenectomy or Hepatic Resection: Highlights and Drawbacks. *Ann Surg.* 2013 Feb;257(2):191–204.
13. Nanashima A, Abo T, Hamasaki K, Wakata K, Kunizaki M, Tou K, et al. Predictors of intraoperative blood loss in patients undergoing hepatectomy. *Surg Today.* 2013 May;43(5):485–93.
14. Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, et al. Complications of Hepatectomy for Hilar Cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2001 Oct;25(10):1277–83.
15. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2015 Oct;19(10):1889–99.
16. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018 Feb;17(1):17–21.

17. Mocan T, Horhat A, Mois E, Graur F, Tefas C, Craciun R, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World J Gastrointest Oncol*. 2021 Dec 15;13(12):2050–63.
18. Liu J guo, Wu J, Wang J, Shu G ming, Wang Y jun, Lou C, et al. Endoscopic Biliary Drainage Versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Patients with Resectable Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2018 Sep;28(9):1053–60.
19. Hameed A, Pang T, Chiou J, Pleass H, Lam V, Hollands M, et al. Percutaneous vs. endoscopic pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma – a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2016 May;18(5):400–10.
20. Al Mahjoub A, Menahem B, Fohlen A, Dupont B, Alves A, Launoy G, et al. Preoperative Biliary Drainage in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Safer and More Effective than Endoscopic Biliary Drainage? A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Apr;28(4):576–82.
21. Tang Z, Yang Y, Meng W, Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(43):e8372.
22. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg*. 2013 Oct 9;100(12):1589–96.
23. Xu C, Huang XE, Wang SX, Lv PH, Sun L, Wang FA. Comparison of Infection between Internal and External Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Treating Patients with Malignant Obstructive Jaundice. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015 Apr 3;16(6):2543–6.
24. Shen Z, Zhang J, Zhao S, Zhou Y, Wang W, Shen B. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: A retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology*. 2020 Apr;20(3):529–36.
25. Pedersoli F, Schröder A, Zimmermann M, Schulze-Hagen M, Keil S, Ulmer TF, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) in patients with dilated vs. nondilated bile ducts: technical considerations and complications. *Eur Radiol*. 2021 May;31(5):3035–41.
26. Nennstiel S, Weber A, Frick G, Haller B, Meining A, Schmid RM, et al. Drainage-related Complications in Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage: An Analysis Over 10 Years. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Oct;49(9):764–70.
27. Young M, Collier SA, Mehta D. Percutaneous Transhepatic Cholangiography [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493190/>
28. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol*. 2016 Dec;14(1):182.
29. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, Khor CJL, Ponnudurai R, Moon JH, et al. Endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;28(4):593–607.

30. Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative Biliary Drainage Before Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: Whether or Not? A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2011 Mar;56(3):663–72.
31. Tsai HM, Chuang CH, Lin XZ, Chen CY. Factors relating to the short term effectiveness of percutaneous biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15(41):5206.
32. Yu H, Yuanyuan S, Guo Z, Xing W, Si T, Guo X, et al. Multifactorial analysis of biliary infection after PTBD treatment of malignant biliary obstruction. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(7):1503.
33. Xu C, Lv PH, Huang XE, Sun L, Wang SX, Wang FA. Internal-External Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage for Patients with Malignant Obstructive Jaundice. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014 Nov 28;15(21):9391–4.
34. Rösch T, Triptrap A, Born P, Ott R, Weigert N, Frimberger E, et al. Bacteriobilia in percutaneous transhepatic biliary drainage: occurrence over time and clinical sequelae A prospective observational study. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jan;38(11):1162–8.
35. James TW, Baron TH. Endoscopic and Radiologic Treatment of Biliary Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 1122–3.
36. Lo CM, Ng KK. Surgical Anatomy of the Liver and Bile Ducts. In: Fischer JE, Jones DB, Pomposelli FB, Upchurch GR, editors. *Fischer's mastery of surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 1151–63.
37. Sadler W. Digestive System. In: *Langman's Medical Embryology*. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 225–47.
38. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, editors. Development of the Gastrointestinal Tract. In: *Larsen's Human Embryology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 799–876.
39. Carlson BM, editor. Digestive and Respiratory Systems and Body Cavities. In: *Human Embryology and Developmental Biology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014. p. 335–76.
40. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG, editors. Alimentary System. In: *The Developing Human*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 209–41.
41. Subhadra Devi V, editor. Liver and Biliary Apparatus; Pancreas and Spleen; Respiratory System; Body Cavities and Diaphragm. In: *Inderbir Singh's human embryology*. 11th edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Private Limited; 2018. p. 190–226.
42. Snell RS. The Abdomen: The Abdominal Cavity. In: *Clinical Anatomy by Regions*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 156–240.
43. Sellers MT. Liver. In: *Skandalakis LJ, editor. Surgical Anatomy and Technique*. 5th ed. Switzerland: Springer; 2021. p. 551–93.
44. DeMatteo RP. Surgical and Radiologic Anatomy of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. In: *Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica MI, Gian Do RK, Vauthey JN, editors. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Seventh edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2023. p. 27–54.
45. Guyton AC. The Liver. In: *Hall JE, Hall ME, editors. Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 871–7.

46. Standring S, editor. Liver, Gallbladder and Biliary tree. In: Gray's Anatomy. 42th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 1205–21.
47. Netter FH, editor. Gallbladder and Bile Ducts. In: The Netter Collection of Medical Illustrations Digestive System: Part III - Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 103–32.
48. Standring S, editor. Pancreas. In: Gray's Anatomy. 42th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 1223–31.
49. B. Evans D, Christians KK, Foley WD. Pancreaticoduodenectomy (Whipple Operation) and Total Pancreatectomy for Cancer. In: Fischer JE, Jones DB, Pomposelli FB, Upchurch GR, editors. Fischer's mastery of surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 1445–73.
50. Hall JE, Hall ME, editors. Secretory Functions of the Alimentary Tract. In: Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 807–22.
51. Boyer JL. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol*. 2013 Jul;3(3):1035.
52. Elmunzer BJ, Elta GH. Biliary Tract Motor Function and Dysfunction. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 995–1001.
53. Almajid AN, Sugumar K. Physiology, Bile. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2024 Oct 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542254/>
54. Clavien PA, Baillie J, editors. Anatomy and physiology of the biliary tree and gallbladder. In: Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts Diagnosis and Treatment. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006. p. 3–21.
55. Dixon E, Vollmer CM, May GR, editors. Biliary System Anatomy, Physiology, and Embryology. In: Management of Benign Biliary Stenosis and Injury A Comprehensive Guide. Switzerland: Springer; 2015. p. 3–41.
56. Alsaigh S, Aldhubayb MA, Alobaid AS, Alhajjaj AH, Alharbi BA, Alsudais DM, et al. Diagnostic Reliability of Ultrasound Compared to Magnetic Resonance Cholangiopancreatography and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Detection of Obstructive Jaundice: A Retrospective Medical Records Review. *Cureus*. 2020 Oct 16;
57. Karki S, Joshi K, Regmi S, Gurung R, Malla B. Role of Ultrasound as Compared with ERCP in Patient With Obstructive Jaundice. *Kathmandu Univ Med J*. 2015 May 3;11(3):237–40.
58. Zytoon AA, Mohammed HH, Hosny DM. The Role of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Diagnosis of Hepatobiliary Lesions. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2016 Mar;47(1):66–73.
59. Suthar M, Purohit S, Bhargav V, Goyal P. Role of MRCP in Differentiation of Benign and Malignant Causes of Biliary Obstruction. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015 Nov;9(11):TC08-12.
60. Ali M, Ahmed I, Akhtar W, Sattar A, Hussain M, Abbas Z. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangio-pancreatography in evaluation of obstructive jaundice. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2012 Oct;62(10):1053–6.

61. Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J Hepatol.* 2012 Feb 27;4(2):18–34.
62. Copelan A, Kapoor BS. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015 Dec 1;18(4):244–55.
63. Cameron JL, Cameron AM, editors. Gallbladder and Biliary Tree. In: *Current surgical therapy*. 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023. p. 457–539.
64. Jabłońska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: Etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol WJG.* 2009 Sep 7;15(33):4097–104.
65. Abbasoglu O, Tekant Y, Alper A, Aydin U, Balik A, Bostanci B, et al. Prevention and acute management of biliary injuries during laparoscopic cholecystectomy: Expert consensus statement. *Turk J Surg.* 2016 Dec 21;32(4):300–5.
66. Stewart L. Iatrogenic biliary injuries: identification, classification, and management. *Surg Clin North Am.* 2014 Apr;94(2):297–310.
67. Ibrarullah M, Sankar S, Sreenivasan K, Gavini SRK. Management of Bile Duct Injury at Various Stages of Presentation: Experience from a Tertiary Care Centre. *Indian J Surg.* 2015 Apr;77(2):92–8.
68. Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gian Do RK, et al., editors. Benign Biliary Strictures and Biliary Fistulae. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Seventh edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2023. p. 584–620.
69. Dixon E, Vollmer CM, May GR, editors. Role of Interventional Radiology in Managing Bile Duct Injuries. In: *Management of Benign Biliary Stenosis and Injury A Comprehensive Guide*. Switzerland: Springer; 2015. p. 297–313.
70. Jabłońska B, Lampe P, Olakowski M, Górka Z, Lekstan A, Gruszka T. Hepaticojejunostomy vs. End-to-end Biliary Reconstructions in the Treatment of Iatrogenic Bile Duct Injuries. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jun 1;13(6):1084–93.
71. Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gian Do RK, et al., editors. Etiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Chronic Pancreatitis. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Seventh edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2023. p. 816–30.
72. DeMeester SR, McFadden DW, Matthews JB, Fleshman JW, editors. Surgical Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. In: *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 1378–85.
73. Ammori JB, Choong K, Hardacre JM. Surgical Therapy for Pancreatic and Periapillary Cancer. *Surg Clin North Am.* 2016 Dec;96(6):1271–86.
74. Sarmiento JM, Nagorney DM, Sarr MG, Farnell MB. Periapillary cancers. Are There Differences? *Surg Clin North Am.* 2001 Jun;81(3):543–55.
75. Thomaidis T, Kallimanis G, May G, Zhou P, Sivanathan V, Mosko J, et al. Advances in the endoscopic management of malignant biliary obstruction. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(4):338–47.

76. Fernandez-Cruz L. Periampullary carcinoma. In: *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented* [Internet]. Zuckschwerdt; 2001 [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6924/>
77. Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul;18(7):1338.
78. Thapa P. Epidemiology of Pancreatic and Periampullary Cancer. *Indian J Surg*. 2015 Oct;77(5):358–61.
79. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013 May 1;144(6):1252–61.
80. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic Cancer: A Review of the Evidence on Causation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;6(3):275–82.
81. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;17(9):557–88.
82. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *The Lancet*. 2021 Jan;397(10272):428–44.
83. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ, et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2019 May;39 Suppl 1(Suppl Suppl 1):143–55.
84. Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gian Do RK, et al., editors. Extrahepatic biliary tumors. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Seventh edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2023. p. 724–42.
85. Kawano F, Yoshioka R, Ichida H, Mise Y, Saiura A. Essential updates 2021/2022: Update in surgical strategy for perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Gastroenterol Surg*. 2023 Nov;7(6):848–55.
86. Miyazaki Y, Imamura H, Furukawa H, Kishimoto T, Ohta K, Nakata Y, et al. A case of advanced gastric cancer with obstructive jaundice due to liver metastases successfully treated with chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007 Nov;34(12):2132–4.
87. Ishiguro T, Kitaoka T, Sakimoto T, Miyazaki T, Yokoyama M, Ishibashi K, et al. [Modified FOLFOX6 treatment for obstructive jaundice caused by hepatic lymph-node metastasis from liver metastases of rectal cancer--a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2008 Nov;35(12):2138–40.
88. Kitasato Y, Ishida Y, Okabe Y, Tsuruta O, Yoshitomi M, Akasu G, et al. [Endoscopic retrograde biliary drainage for the liver metastases from colorectal cancer and obstructive jaundice]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012 Nov;39(12):1860–2.
89. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. In: *Schwartz's principles of surgery*. 21th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2022. p. 1393–429.
90. Clavien PA, Baillie J, editors. Percutaneous biliary imaging and intervention. In: *Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006. p. 120–47.

91. Yoon SB, Jeon TY, Moon SH, Shin DW, Park JW, Kim SE, et al. Effectiveness and complication rates of percutaneous transhepatic fluoroscopy-guided management of common bile duct stones: a single-arm meta-analysis. *Eur Radiol.* 2023 Nov;33(11):7398–407.
92. Hafezi-Nejad N, Liddell RP. Percutaneous Biliary Interventions: Clinical Indications, Comparative Effectiveness, Technical Considerations, Complications, and Outcomes. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022 Jul;32(3):493–505.
93. Pedersoli F, Schröder A, Zimmermann M, Schulze-Hagen M, Keil S, Ulmer TF, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) in patients with dilated vs. nondilated bile ducts: technical considerations and complications. *Eur Radiol.* 2021;31(5):3035–41.
94. DeMeester SR, McFadden DW, Matthews JB, Fleshman JW, editors. *Imaging and Radiologic Intervention in the Biliary Tract.* In: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 1267–78.
95. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *The Enteric Microbiota.* In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 44–54.
96. Guo X, Okpara ES, Hu W, Yan C, Wang Y, Liang Q, et al. Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 28;23(15):8343.
97. Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):849–63.
98. Wu X, Tian Z. Gut-liver axis: gut microbiota in shaping hepatic innate immunity. *Sci China Life Sci.* 2017 Nov;60(11):1191–6.
99. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR [Internet].* 2017 Dec [cited 2024 Oct 1];81(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>
100. Tomioka M, Iinuma H, Okinaga K. Impaired Kupffer Cell Function and Effect of Immunotherapy in Obstructive Jaundice. *J Surg Res.* 2000 Aug;92(2):276–82.
101. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J Med Microbiol.* 2013 Oct;31(4):334–42.
102. Wells CL, Jechorek RP, Erlandsen SL. Inhibitory effect of bile on bacterial invasion of enterocytes: possible mechanism for increased translocation associated with obstructive jaundice. *Crit Care Med.* 1995 Feb;23(2):301–7.
103. Deitch EA, Sittig K, Li M, Berg R, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg.* 1990 Jan;159(1):79–84.
104. Dooley JS, Lok ASF, Tsao GG, Pinzani M, editors. *Jaundice and Cholestasis.* In: Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. 13th ed. London: Wiley Blackwell; 2018. p. 653–713.
105. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Gallstone Disease.* In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. p. 1016–47.

106. Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gian Do RK, et al., editors. Cholangitis. In: Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. Seventh edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2023. p. 620–31.
107. A S, A S, B F, V de L. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg* [Internet]. 2019 Dec [cited 2024 Oct 5];156(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248783/>
108. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
109. Nagino M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yamashita Y, Tsuyuguchi T, et al. Methods and timing of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007 Jan;14(1):68–77.
110. Wu CCH, Lim SJM, Khor CJL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complications: risk stratification, prevention, and management. *Clin Endosc*. 2023 Jul;56(4):433–45.
111. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJA, Obertop H, Gouma DJ. A Meta-analysis on the Efficacy of Preoperative Biliary Drainage for Tumors Causing Obstructive Jaundice. *Ann Surg*. 2002 Jul;236(1):17–27.
112. Koyama K, Takagi Y, Ito K, Sato T. Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice. *Am J Surg*. 1981 Aug;142(2):293–9.
113. Molina H, Chan MM, Lewandowski RJ, Gabr A, Riaz A. Complications of Percutaneous Biliary Procedures. *Semin Interv Radiol*. 2021 Aug;38(3):364–72.
114. Isik A, Poyanli A, Tekant Y, Cagatay A, Acunas B, Ibis C, et al. Incomplete or inappropriate endoscopic and radiologic interventions as leading causes of cholangitis. *Pol Przegl Chir*. 2021 Jul 19;93(6):47–52.
115. Ozden İ, Tekant Y, Bilge O, Acarlı K, Alper A, Emre A, et al. Endoscopic and radiologic interventions as the leading causes of severe cholangitis in a tertiary referral center. *Am J Surg*. 2005 Jun;189(6):702–6.
116. Ferrero A, Lo Tesoriere R, Viganò L, Caggiano L, Sgotto E, Capussotti L. Preoperative Biliary Drainage Increases Infectious Complications after Hepatectomy for Proximal Bile Duct Tumor Obstruction. *World J Surg*. 2009;33(2):326.
117. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1999 Mar;134(3):261–6.
118. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1999 Mar;134(3):261–6.
119. Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Pathak S, Wei AL, Tan CL, et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 14;19(46):8731–9.
120. T R, A T, P B, R O, N W, E F, et al. Bacteriobilia in percutaneous transhepatic biliary drainage: occurrence over time and clinical sequelae. A prospective observational study. *Scand J Gastroenterol*

[Internet]. 2003 Nov [cited 2024 Oct 6];38(11). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14686720/>

121. Lucatelli P, Corradini SG, Corona M, Corradini LG, Cirelli C, Saba L, et al. Risk Factors for Immediate and Delayed-Onset Fever After Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 May;39(5):746–55.
122. Yu H, Yuanyuan S, Guo Z, Xing W, Si T, Guo X, et al. Multifactorial analysis of biliary infection after percutaneous transhepatic biliary drainage treatment of malignant biliary obstruction. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(7):1503–8.
123. Young PY, Khadaroo RG. Surgical site infections. *Surg Clin North Am*. 2014 Dec;94(6):1245–64.
124. Seidelman JL, Mantyh CR, Anderson DJ. Surgical Site Infection Prevention: A Review. *JAMA*. 2023 Jan 17;329(3):244–52.
125. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017 Aug 1;152(8):784–91.
126. Lewis SS, Moehring RW, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Assessing the Relative Burden of Hospital-Acquired Infections in a Network of Community Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2013 Nov;34(11):1229–30.
127. Merkow RP, Ju MH, Chung JW, Hall BL, Cohen ME, Williams MV, et al. Underlying reasons associated with hospital readmission following surgery in the United States. *JAMA*. 2015 Feb 3;313(5):483–95.
128. Hemani ML, Lepor H. Skin Preparation for the Prevention of Surgical Site Infection: Which Agent Is Best? *Rev Urol*. 2009;11(4):190–5.
129. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Nov;20(11):725–30.
130. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. The Society for Hospital Epidemiology of America; The Association for Practitioners in Infection Control; The Centers for Disease Control; The Surgical Infection Society. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992 Oct;13(10):599–605.
131. Vitiello R, Perna A, Peruzzi M, Pitocco D, Marco G. Clinical evaluation of tibiocalcaneal arthrodesis with retrograde intramedullary nail fixation in diabetic patients. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2020 May;54(3):255–61.
132. Albertini R, Coluccia A, Colucci ME, Zoni R, Affanni P, Veronesi L, et al. An overview of the studies on microbial air contamination in operating theatres and related issues over time: a useful tool for a multidisciplinary approach. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2023 Aug 30;94(S3):e2023149.
133. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2014 Jun;35(6):605–27.

134. Calu V, Piriianu C, Miron A, Grigorean VT. Surgical Site Infections in Colorectal Cancer Surgeries: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Surgical Approach and Associated Risk Factors. *Life*. 2024 Jul 5;14(7):850.
135. Bone M, Latimer S, Walker RM, Thalib L, Gillespie BM. Risk factors for surgical site infections following hepatobiliary surgery: An umbrella review and meta-analyses. *Eur J Surg Oncol*. 2025 Jan 1;51(1):109468.
136. Shen Y, Hu YL, Xu JH, Zhu S, Cai L, Wu YF, et al. Hepatosit karsinomu için hepatektomi sonrası cerrahi alan enfeksiyonunun insidansı, risk faktörleri, sonuçları ve tahmin modeli: *Çok merkezli bir kohort çalışması*. *Eur J Surg Oncol*. 2025 Feb 1;51(2):109486.
137. Petit M, Geri G, Salomon E, Victor M, Peschard F, Vieillard-Baron A, et al. Risk factors for surgical site infection after pancreatic surgery: a better postoperative antibiotic strategy is possible. *J Hosp Infect*. 2021 Jan 1;107:28–34.
138. Jethwa P, Breuning E, Bhati C, Buckles J, Mirza D, Bramhall S. The microbiological impact of pre-operative biliary drainage on patients undergoing hepato-biliary-pancreatic (HPB) surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1175–80.
139. Wu MJ, Chan YY, Chen MY, Hung YL, Kou HW, Tsai CY, et al. The Clinical Impact of Different Types of Preoperative Biliary Intervention on Postoperative Biliary Tract Infection of Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *J Clin Med*. 2024 Jan;13(14):4150.
140. Xing D, Song W, Gong S, Xu A, Zhai B. Analysis of the Bacterial Spectrum and Key Clinical Factors of Biliary Tract Infection in Patients with Malignant Obstructive Jaundice after PTCD. *Dis Markers*. 2022 Jul 30;2022:1026254.
141. Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Bacteribilia and cholangitis after percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci*. 1999 Mar;44(3):542–6.
142. Km K, Jw P, Jk L, Kh L, Kt L, Sg S. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma: Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Gut Liver* [Internet]. 2015 Nov 23 [cited 2024 Oct 7];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26087784/>
143. Mueller PR, van Sonnenberg E, Ferrucci JT. Percutaneous biliary drainage: technical and catheter-related problems in 200 procedures. *AJR Am J Roentgenol*. 1982 Jan;138(1):17–23.