



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKUT KOLANJİT TANILI HASTALARDA MALİGNİTEYİ
ÖNGÖRMEDE MUSİN5AC'NİN ROLÜ

Dr. Merve ASLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKUT KOLANJİT TANILI HASTALARDA MALİGNİTEYİ
ÖNGÖRMEDE MUSİN5AC'NİN ROLÜ**

Dr. Merve ASLAN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. İhsan ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birikim ve tecrübeleriyle yanımda olan hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. İhsan ATEŞ 'e;

Her aşamada desteği ve emekleri bulunan, bilgi ve tutumuyla bizlere örnek olan uzmanımız Dr. Muhammed Fatih ACEHAN 'a;

Hayatım boyunca yanımda olan, beni destekleyen, her daim kendilerine şükran duyduğum annem Hacer ASLAN, babam Hasan ASLAN, ablam Meryem ASLAN ve kardeşim Büşra ASLAN' a

Her türlü destekleri ile yanımda olan, bu süreçte geçirdiğimiz süreyi anlamlı kılan çalışma arkadaşlarım; Edanur SAVAŞ YILDIRIM, Sadi YILDIRIM ve Şifa KOÇ'a

Asistanlığım süresince destekleri ile hep yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve ASLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BİLİYER SİSTEM	3
2.1.1. Anatomisi	3
2.1.2. Fizyolojisi	4
2.1.3. Kolestaz	4
2.1.4. Safra Taşı Oluşumu (Kolelitiazis).....	5
2.2. AKUT KOLANJİT	5
2.2.1. Fizyopatoloji	6
2.2.2. Akut Kolanjit Etiyolojisi.....	7
2.2.3. Akut Kolanjit Kliniği	8
2.2.4. Ayırıcı Tanı.....	10
2.2.5. Yönetimi ve Tedavisi	10
2.2.6. Prognoz ve Komplikasyonlar	12
2.3. KOLANJİT VE MALİGNİTE	13
2.3.1. Tümör Belirteçleri.....	14
2.3.2. Tümör Belirteci CA19-9.....	14
2.3.3. Tümör Belirteci Musin5AC	15
2.3.4. Pankreas Tümörleri.....	16
2.3.5. Kolanjiokarsinom	17
2.3.6. Ampuller ve Periapuller Tümörler	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. ÇALIŞMA DÜZEN.....	20
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ	20

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	49
5.1. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI	56
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKÇA	59
8. EKLER.....	76
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	76
9. ÖZGEÇMİŞ	80



KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA19-9	: Karbonhidrat antijeni 19-9
CCK	: Kolesistokinin
CRP	: C-reaktif protein
EBS	: Endoskopik biliyer stentleme
ENBD	: Endoskopik nasobiliyer drenaj
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
FiO2	: Solunan oksijen fraksiyonu
GGT	: Gama glutamil transferaz
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MUC5AC	: Musin 5AC
OAB	: Ortalama arteriyel basınç
PaO2	: Kısmi oksijen basıncı
PTBD	: Perkütan transhepatik biliyer drenaj
PTK	: Perkütan transhepatik kolanjiyografi
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TR18	: Tokyo Rehberleri 2018
USG	: Ultrasonografi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** MUC5AC için malignite tahmin performansı 45
- Şekil 2.** MUC5AC, CA19-9 ve Total Bilirubin malignite tahmin performansı 45



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Akut kolanjit için TR18/TR13 tanı kriterleri(1).....	10
Tablo 2.	Temel demografik veriler	23
Tablo 3.	Malign ve benign grupların demografik verileri ve klinik bulguları	26
Tablo 4.	Malign ve benign grupların laboratuvar bulguları	28
Tablo 5.	Hastane yatış gününe göre karşılaştırılmalı laboratuvar bulguları.....	30
Tablo 6.	Mortaliteye göre karşılaştırılmalı demografik ve klinik bulgular	32
Tablo 7.	Mortaliteye göre karşılaştırılmalı laboratuvar bulguları	34
Tablo 8.	YBU yatış ihtiyacına göre karşılaştırılmalı demografik ve klinik bulgular	36
Tablo 9.	YBU yatış ihtiyacına göre karşılaştırılmalı laboratuvar bulguları	38
Tablo 10.	Kolanjit şiddetine göre karşılaştırılmalı demografik ve klinik bulgular ...	40
Tablo 11.	Kolanjit şiddetine göre karşılaştırılmalı laboratuvar bulguları	42
Tablo 12.	MUC5AC, Total Bilirubin, CA19-9 EAA'nın maligniteyi öngörmedeki performanslarının karşılaştırılması	43
Tablo 13.	Regresyon analizi malignite.....	46
Tablo 14.	Regresyon analizi mortalite	47
Tablo 15.	Regresyon analizi uzamış yatış	48

ÖZET

Kolanjit, safra yolu enflamasyonu ve enfeksiyonu ile karakterize bir hastalıktır.

Biliyer obstrüksiyon ve safrada bakteri artışı sonucunda gelişir. Etiyolojisinde koledokolitiazis, benign biliyer darlık, malign biliyer darlık ve primer sklerozan kolanjit gibi hastalıklar yer alır.

Biliyer obstrüksiyonunun en sık nedeni koledokolitiazis olmakla beraber son zamanlarda malignite insidansı artış göstermektedir. Bu çalışmadaki amacımız; kolanjit kliniği ile hastanemize başvuran hastalarda CA19-9 ve Musin5AC düzeylerini karşılaştırarak maligniteyi öngörmedeki değerliliğini saptamak; ayrıca benign ve malign etiyolojiye sahip hastalarda Musin5AC düzeyinin mortalite, hastane yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, hastalık şiddetini öngörebilmesini değerlendirmek olacaktır.

Çalışmaya 15 Haziran 2022- 15 Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde akut kolanjit tanısı ile yatışı yapılmış 163 hasta dahil edildi. Hastalardan yatışlarının ilk 24 saatinde kan örneği alındı. Alınan kanda Musin5AC çalışıldı.

Hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları, patoloji sonuçları ve prognozları incelendi. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel anlamda değerlendirilmesi amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Science) 26 paket programı kullanıldı.

Çalışmamıza katılan 163 hastanın 90'ı erkek (%55,2), 73(%44,8) 'ü kadındı. Katılımcıların yaşlarının medyan değeri 69 (CAA: 58-80) olarak hesaplandı.

Kliniğe başvuran hastaların 91 benign (55,8) ,72 (%44,2) maligndi. Malign kolanjit tanılı hastalarda şiddetli kolanjit %36,1 olarak görülmüşken bu oran benign grupta %19,8 olarak görüldü. (p=0,02) Bağımsız belirteç olarak Musin5AC ,bilirubin, CA19-9 albümin düzeyi maligniteyi öngörmeye anlamlı bulundu.Musin5AC'nin sınır değeri 6,2 ng/mL (hassaslık %58,3, özgüllük %89,0) olarak belirlendi. Serum düzeyi 6,2 'nin üzerinde olan hastalarda malign kolanjit 10,1 kat daha fazla görüldü. Total bilirubin için sınır değer olarak 7,0 mg/dL (hassaslık %61,1, özgüllük %83,5) ; CA19-

9 için sınır değeri 75 U/ml (hassaslık %69,6, özgüllük %61,8) olarak saptandı. Ayrıca Musin5AC seviyesi mortalite için bağımsız belirteç olarak bulundu.

CA19-9 kolanjit ile başvuran hastalarda maligniteyi öngörmeye kullanılan tümör markerlarından. Ancak benign nedenlere bağlı serum seviyesinde artış olduğu bilinmektedir. Kolanjit ile başvuran hastalarda maligniteyi erken dönemde öngörmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda Musin5AC düzeyinin benign-malign ayırımında CA19-9 'dan değerli olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kolanjit, Musin5AC, CA19-9, Malignite



ABSTRACT

Cholangitis is a disease characterized by inflammation and infection of the biliary tract. It develops as a result of biliary obstruction and bacterial growth in the bile. Its etiology includes choledocholithiasis, benign biliary stricture, malignant biliary stricture and primary sclerosing cholangitis.

Although choledocholithiasis is the most common cause of biliary obstruction, the incidence of malignancy has been increasing recently. Our purpose in this study is to compare CA19-9 and Musin5AC levels in patients admitted to our hospital with cholangitis clinic to determine their value in predicting malignancy; and also to evaluate the predictive value of Musin5AC level for mortality, length of hospitalization, need for intensive care and severity of disease in patients with benign and malignant etiology.

The study included 163 patients hospitalized with a diagnosis of acute cholangitis at Ankara City Hospital between June 15, 2022 and June 15, 2023. Blood samples were collected from the patients in the first 24 hours of hospitalization. Musin5AC was analyzed in the blood. Clinical, laboratory, imaging findings, pathology results and prognosis of the patients were analyzed. SPSS (Statistical Package for Social Science) 26 package program was used for statistical evaluation of the data obtained in the study.

Of the 163 patients who participated in our study, 90 (55,2%) were male and 73 (44,8%) were female. The median age of the participants was calculated as 69 years (range: 58-80). Of the patients admitted to the clinic, 91 (55,8%) were benign and 72 (44,2%) were malignant. Severe cholangitis was seen in 36,1% of patients with malignant cholangitis, while this rate was 19,8% in the benign group. ($p=0,02$) Musin5AC, bilirubin, CA19-9 albumin levels as independent markers were found to be significant in predicting malignancy. The cut-off value of Musin5AC was determined as 6,2 ng/mL (sensitivity 58,3%, specificity 89,0%). Malignant cholangitis was 10,1 times more common in patients with serum levels higher than 6,2. The cut-off value for total bilirubin was 7,0 mg/dL (sensitivity 61,1%, specificity 83,5%); the

cut-off value for CA19-9 was 75 U/ml (sensitivity 69,6%, specificity 61,8%). In this study, Musin5AC level was also found to be an independent predictor of mortality.

CA19-9 is one of the tumor markers used to predict malignancy in patients presenting with cholangitis. However, it is known that serum levels increase due to benign causes. In our study, which we conducted to predict malignancy in patients presenting with cholangitis in the early period, we found that Musin5AC level is more valuable than CA19-9 in the differentiation of benign-malignant.

Key words: Cholangitis, Musin 5AC, CA19-9, Malignancy



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut kolanjit biliyer sistem stazı sonucunda gelişen safra ve safra yollarının enfeksiyonudur.1877 yılında Charcot tarafından ilk kez; karın ağrısı, ateş ve sarılık triadı olarak tanımlanmıştır(2). 1959 yılında ise Reynolds ve Dargan, şok ve mental durum bozukluğunun eşlik ettiği ağır formunu bildirmişlerdir. Klinik tanı için charhot triadı temel olmakla beraber günümüzde biyolojik, mikrobiyolojik ve radyolojik verilerden faydalanılmaktadır(3).

Biliyer obstrüksiyon ve bakteriyel artışla birlikte akut kolanjit gelişmektedir. Biliyer obstrüksiyonun nedenleri arasında koledokolitiazis, benign biliyer stenoz, biliyer anastomoz darlığı ve malignite yer almaktadır(4,5).Biliyer obstrüksiyonunun en sık nedeni koledokolitiazis olmakla beraber son zamanlarda malignite insidansı artış göstermektedir. Maligniteye bağlı stenoz varlığı akut kolanjit tanısı alan hastaların yaklaşık %10-30 oranında saptanmaktadır(6).

Malign safra yolu tıkanıklığının en sık nedenleri arasında pankreas kanseri ve kolanjiyosellüler karsinomlar yer alır. Biliyer darlıkların malign ve benign nedenleri arasında ayırım yapma zorluğu halen devam eden etmektedir. Tanı için çeşitli laboratuvar, görüntüleme yöntemleri, girişimsel işlemler kullanılmaktadır(7).Yapılan çalışmalar bilirubin ve alkalın fosfataz düzeyindeki artışların maligniteyle ilişkili olduğunu göstermiştir. CA19-9'un (karbonhidrat antijeni 19-9) maligniteyi öngörmede %70 ila %80 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir(8).

CA19-9 ilk defa kolorektal kanserli hastalarda saptanmıştır. Normalde pankreatik ve biliyer duktal hücreleri, gastrik, kolon, endometrial ve tükürük epiteli tarafından sentezlenmekte olup serumda az miktarda bulunmaktadır(9).Semptomatik hastalarda pankreas kanseri teşhisinde ve tedavinin izleminde en sık kullanılan ve en iyi doğrulanmış tümör belirtecidir(10).Bazı benign safra yolu hastalıklarında CA19-9 değerinde yükselmelerin olduğu bildirilmiştir(9).Benign etiyolojiye sahip olan hastalarda serum düzeyinde artış olması nedeniyle yeni tümör belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Müsinler, gastrointestinal sistem epitelini korumada önemli role sahip olan glikoproteinlerdir. Kanser hücrelerinde ve kanserin ilerlediği süreçte ekspresyon

profili değişim göstermektedir(11).Musin5AC (MUC5AC), müsin ailesinin bir üyesi olup normalde mide, akciğer ve uterin serviksin hücrelerinde eksprese edilmektedir (12).Pankreas, kolanjiosellüler, over, apendiks, kolorektal karsinomlarda yüksek düzeylerde bulunmuştur(13). Yapılan çalışmalar kolanjiosellüler kanserlerde MUC5AC 'nin aşırı salgılanmasının tümör yükü ve hastalığın prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir(11).

Bu çalışmadaki amacımız; kolanjit kliniği ile hastanemize başvuran hastalarda CA19-9 ve MUC5AC düzeylerini karşılaştırarak maligniteyi öngörmedeki değerliliğini saptamak; ayrıca benign ve malign etiyoolojiye sahip hastalarda MUC5AC düzeyinin mortalite, hastane yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, hastalık şiddetini öngörebilmesini değerlendirmek olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİLİYER SİSTEM

2.1.1. Anatomisi

Biliyer sistem safra kesesi, sağ ve sol hepatik kanallar, birleşik (ana) hepatik kanal, sistik kanal (ductus systicus) ve koledoktan oluşur. Safra kesesi; safranin depolandığı, konsantre edildiği ince duvarlı bir yapıdır. Uzunluğu 7-10 cm, genişliği 3 cm, hacmi ise 30-60 ml arasındadır. Genişleyebilme özelliği sayesinde kese hacmi 200-250 ml'ye kadar çıkabilmektedir(14). Karaciğerin sağ lobunun alt ve arka yüzünde kistik fossada yer alır(15).

Safra kesesi, sistik kanal aracılığıyla hepatik kanala bağlanır. Sistik kanal 0,5-8 cm uzunluğunda ve ortalama 3 mm genişliğindedir. Lümen genişliği 13 mm'ye kadar çıkarak büyük safra taşlarının geçişine olanak sağlanabilmektedir. Safra yolları intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki kısımda incelenir. Porta hepatis'e kadar olan kısım intrahepatik, sonraki kısım ise ekstrahepatik safra yolları olarak isimlendirilir. Ekstrahepatik safra yollarının başlangıç bölümünü, ana hepatik kanal oluşturur. Sağ ve sol hepatik kanalların ekstrahepatik uzunluğu ortalama olarak 0,5-1,5 cm kadardır. Hepatik kanallar genellikle porta hepatisin 1 cm altında birleşerek birleşik hepatik kanalı oluşturur(14).

Yaklaşık 4 cm (2-6,5 cm) uzunluğunda bulunan birleşik hepatik kanal hepatoduodenal ligament içinde aşağı doğru uzanır ve sistik kanal ile birleşerek koledoku (ductus choledocus) oluşturur. Koledok kanalı 7-10 cm uzunluğunda ve 4-6 mm çapındadır. Hepatoduodenal ligament (lig. hepatoduodenale) içerisinde yer alır. Hepatoduodenal ligamentin içinde üç oluşum vardır; sol-önde asendan hepatik arter, sağ-önde koledok kanalı, arkada ise portal vendir(16).

Koledok major pankreas kanalı ile birleşerek ampulla vateriyi oluşturur ve duodenumun ikinci kıtasına açılır. Koledok ve pankreatik kanalların birleşmesi ile bu kanalların distalinde bulunan sirküler kaslar (m. sphincter ductus choledocus ve m. sphincter ductus pancreatici) kaynaşarak oddi sfinkterini (m. sphincter ampullae, m.

sphinchter choledochi) oluşturur. Duodenum boş iken oddi sfinkteri kasılı durumdadır ve bu şekilde kanal kapalı kalır(14).

2.1.2. Fizyolojisi

Karaciğerden günlük 600-1200 ml safra salgılanır. Safra içinde safra tuzları, safra pigmentleri (bilirubin, biliverdin), kolesterol, fosfolipid (lesitin) ve plazma elektrolitleri yer alır. Safra kesesinin maksimum hacmi 30-60 ml'dir. Ancak 450 ml safrayı yoğunlaştırarak depolayabilir(17). Hepatositler tarafından yapılan safra salgısı küçük safra kanallıklarına salgılanır. İnterlobuler septumda terminal safra kanallarına dökülür. Giderek daha büyük kanallara akan safra hepatik kanala ve ortak safra kanalına ulaşır(18).

Safra asitleri ve safra tuzlarının en önemli görevi, yağ ve yağ içerisinde çözünen maddelerin emilimine yardımcı olmaktır. Safra sıvısı ayrıca ilaçlar ve toksinler gibi bileşenlerin vücuttan uzaklaştırılmasında rol alır(17). Safra asitleri kolonda suyun ve elektrolitlerin reabsorbsiyonunu inhibe ederken motiliteyi uyarır(19).

Sekretin ile uyarılan ve safra miktarını % 100 'e kadar artırabilen salgı; bikarbonat ve sodyum iyonlarını içerir ve mideden gelen asidin nötralize edilmesini sağlar. Daha az etkili olmakla birlikte glukagon, kolesistokinin ve gastrin de sekretinle benzer görev görür (20).

Motilin sindirim olmayan dönemlerde oddi sfinkter basıncını düzenler ve az miktarlarda safranin kese içerisinde depolanmasını sağlar. Sindirim olmadığı dönemde sempatik sinir sistemi safra kesesinin gevşemesine ve oddi sfinkterinin kasılmasını sağlar (21).

2.1.3. Kolestaz

Kolestaz, safra akışının durması demektir. Safranin oluşumunda ya da akımında bozukluk ile gelişen kaşıntı, halsizlik ve sarılık ile karakterize klinik tablo olarak tanımlanmaktadır(22).

Kolestaz intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. İntrahepatik kolestaz, hepatoselüler disfonksiyon ve intrahepatik safra

yollarının obstrüksiyonuyla gelişirken, ekstrahepatik kolestaz ana safra yollarında safra akımına engel olan patolojiler sonucunda gelişir(23).

Kolestaz primer olarak mortalite sebebi değildir; fakat kolanjit, sepsis, akut böbrek hasarı ve santral sinir sistemi disfonksiyonu gibi ciddi komplikasyonlar hastalığın mortal seyretmesine neden olabilir(24).

Kolestazlı hastalar çoğu zaman semptomatik olmakla beraber, hafif kolestazi olan hastalar klinik olarak asemptomatik dönemdeyken kan testlerinde ortaya çıkan anormalliklerle tanı alabilmektedir. Kolestaz sonucunda bilirübin, alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde artış olur. Aminotransferaz düzeyleri orta derecede yükselebilir(25). Başvuruya neden olan semptomların başında kaşıntı, ateş, halsizlik gelmektedir. Ayrıca sarılık, koyu idrar, akolik gaita gibi şikayetlere de neden olmaktadır(26). Kolestaz sonucu deoksikolik asit gibi safra tuzları, ciltte birikerek kaşıntıya sebep olur. Dokularda kolesterolün birikimiyle tendonlarda ksantoma ve göz etrafında ksantalezma oluşur. Yağların sindirimi yavaşlar, emilim bozukluğu gelişir ve yağda eriyen vitaminler olan A, D, E ve K vitaminlerinde eksiklikler görülür (27).

2.1.4. Safra Taşı Oluşumu (Kolelitiazis)

Safra taşları safra yolu hastalıklarının % 95' inden fazlasına neden olmaktadır(28).Safra taşları erişkin nüfusun %10'unda görülmektedir(29).Safra taşlarının oluşumunda üç temel faktör etkilidir. Safra içeriğinde kolesterol doygunluğu, çökelme ve safra kesesi hareketliliğindeki azalma neden olur. Safra taşları; kolesterol, pigment ve mikst taşlar olarak sınıflandırılır. %80 oranla en sık görülen ise kolesterol taşıdır(30).Safra taşı oluşumunu etkileyen faktörler arasında; yaş, kadın cinsiyet, obezite, kardiyovasküler hastalık, karbonhidrat metabolizması, genetik ve çevresel maruziyetler yer almaktadır(31).

2.2. AKUT KOLANJİT

Akut kolanjit biliyer sistem stazı sonucunda gelişen safra ve safra yollarının enfeksiyonudur. 1877 yılında ilk kez Jean Martin Charcot tarafından “Hepatik ateş” adıyla; sarılık, sağ üst kadranda ağrı ve aralıklı ateşin birlikte bulunduğu üçlü olarak

tanımlanmıştır(2,32,33).1959'da Reynolds ve Dargan akut kolanjiti safra tıkanıklığının neden olduğu uyuşukluk veya zihinsel karışıklık ve şokun yanı sıra ateş, sarılık ve karın ağrısından oluşan bir sendrom olarak tanımlamışlardır. Reynolds ve Dargan, acil cerrahi safra dekompresyonunun hastalığı tedavi etmede tek etkili yöntem olduğunu göstermişlerdir. Bu beş semptom daha sonra Reynolds beşlisi olarak isimlendirilmiştir(34).

Akut kolanjit patofizyolojisi biliyer obstrüksiyon ve bakteriyel artış olmak üzere iki temel nedene dayanmaktadır. Biliyer obstrüksiyonun sık görülen nedenleri koledokolitiazis, benign biliyer stenoz, biliyer anastomoz darlığı ve malign hastalıklardır(4).

Koledokolitiazis, kolanjit etiolojinde en sık nedendir. Son zamanlarda, malignite, sklerozan kolanjit ve safra yollarının cerrahi olmayan girişimsel işlemlerinin neden olduğu akut kolanjit insidansı artış göstermektedir. Akut kolanjit vakalarının yaklaşık %10-30'unun malign hastalıklara bağlı geliştiği bildirilmektedir(6,35).

Sağlıklı kişilerde safra aseptiktir. Safra dışı ameliyat geçiren hastaların %16'sında, akut kolanjit olan hastaların %72'sinde, kronik kolanjit hastalarının %44'ünde ve safra yolu tıkanıklığı olanların %50'sinde safra kültüründe mikroorganizma saptanmıştır (36).Safra kanalının tam tıkanıklığı durumunda pozitif safra kültürü oranı daha yüksek bulunmuştur(37).

Akut kolanjit ölüm oranı, 1980 öncesinde %50' den yüksek iken, 1981-1990 yılları arası %10- 30, 2000 sonrası ise %2,7-10' lara kadar düşüş göstermiştir(38).

2.2.1. Fizyopatoloji

Safra kanalında enfeksiyonların önlenmesini sağlayan mekanizmalar bulunmaktadır. Safra tuzları bakteri çoğalmasını baskılar. Oddi sfinkteri ince bağırsaktan safra yollarına bakteri geçişine engel olur. Safra kanalı epitel hücrelerindeki IgA ve mukus salgısı ile hücreler arası sıkı bağlantılar bakteriyel translokasyonu engeller. Kupffer hücreleri ise portal venöz sistemden bakterilerin taşınmasını önleyen diğer etkenlerdendir(39).

Akut kolanjit iki temel neden sonucunda gelişmektedir. Bu nedenler safra kanalında artan bakteri ve artan intraduktal basınçtır. Artan basınç bakterilerin ve endotoksinlerin vasküler sisteme geçişine neden olur. Bunun sonucunda karaciğer apsesi ve sepsis gibi ölümcül olabilen ciddi enfeksiyonlar gelişebilir(40). Sistemik dolaşıma salınan tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-10 ise hemodinamik bozulmaya sebep olabilir (41).

Enfeksiyon, bakterilerin gastrointestinal veya portal sistemden retrograd geçişiyle oluşmaktadır. Bakteriyel etkenler sıklıkla Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae gibi gram-negatif türlerdir. Kalıcı stentli hastalarda ise en sık Enterokok türleri bildirilmektedir(42).

2.2.2. Akut Kolanjit Etiyolojisi

Akut kolanjit etiyolojilerine göre benign, malign ve diğerleri olmak üzere üç temel kategoride sınıflandırılabilir (42).

Benign nedenler:

Koledokolitiazis

Benign biliyer darlık

Konjenital anormallikler

Postoperatif darlık

Pankreatit

Malign nedenler:

Safra yolu kanserleri

Safra kesesi kanseri

Pankreas kanseri

Periampuller kanser

Duodenum kanseri

Dıştan Tümör basıları

Diğer nedenler:

Otoimmün / inflamatuvar hastalıklar

Dışarıdan bası (Mirizzi ve Lemmel sendromları)

Sump sendromu

Duedonal divertikül
Hemobilia

2.2.3. Akut Kolanjit Kliniği

a. Klinik Prezantasyon: Akut kolanjitin klinik tanısı Charcot üçlüsüne (ağrı, ateş, sarılık) dayanır. Charcot üçlüsünün özgülülüğü yüksek (%96), duyarlılığı zayıftır (%26) (40). Kolanjit tanılı hastaların sadece %22'sinde bu üç semptom birlikte bulunur (43). En sık görülen semptomlar ateş ve karın ağrısı olup hastaların %80'inde görülür. Hastaların %60-70'inde sarılık görülür(44).

Hipotansiyon ve bilinç değişikliği ise hastaların %15'inden azında görülmektedir(33). Erken tanı ve tedaviye zamanında başlanması, hastanın prognozu için kritik öneme sahiptir. Özellikle yaşlı hastalarda karın ağrısı olmayabilir. Akut kolanjit yaşlı hastalarda daha mortal seyredebileceği için atipik klinik seyirlerin akılda tutulması önemlidir (45).

b. Laboratuvar Bulguları: Akut kolanjitte bakılan laboratuvar bulguları, inflamasyonu ve kolestazi gösteren hiperbilirubinemi ve anormal karaciğer fonksiyon testleridir. Tokyo kriteri 2018'e (TK18) göre inflamasyon bulguları; C-reaktif protein (CRP) ve/veya lökositozdur. Hiperbilirubinemi, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), GGT, ALP yüksekliği kolestazi ve anormal karaciğer fonksiyonlarını gösterir (46).

AST ve ALT genellikle yüksek olmakla beraber çoğunlukla ALT/AST oranı 1'den büyüktür. GGT ve ALP'nin her ikisinde akut kolanjit hastalarının %90'ından fazlasında yüksek değerlerde saptanmıştır. Transaminazların 2000 IU üzerine çıktığı durumlar da akut kolanjitte görülebilmekle birlikte akut hepatit tablosuyla karışabilmektedir. Akut pankreatitin eşlik ettiği durumlarda serum amilaz ve lipaz düzeylerinde de yükselme görülür(47).

Hepatoselüler disfonksiyona bağlı hipoprotrombinemi ve protrombin zamanında uzama akut kolanjitte izlenebilmektedir(42).Albümin, bir negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle, akut hastalıkta serum seviyesi düşük saptanır. Hızlanmış katabolizma, azalmış üretim, artmış kapiller geçirgenlik bu azalmanın sebepleridir. Ayrıca artmış IL-1, IL-6 ve TNF-alfa sebebiyle üretiminde azalma olur (48).

Yapılan çalışmalarda drenaj işlemi öncesinde yüksek kreatinin ve prokalsitonin düzeyinin >0,5ng/ml olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur(41).

c. Görüntüleme: Görüntüleme yöntemleri safra yolu dilatasyonunu veya safra yolundaki bir patolojiyi saptamak için önemlidir. Kullanılan yöntemler arasında abdominal ultrasonografi (USG), abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) yer almaktadır (3).

Abdominal USG safra yolu tıkanıklıklarını göstermede hızlı ve güvenilirdir. Ancak safra yolundaki taşları, maligniteye bağlı darlıkları ve erken dönem safra yolu tıkanıklıklarında dilatasyonu saptamada duyarlılığı zayıftır(49).

Abdominal ve pelvik BT; ultrasondan daha duyarlı, daha özgüldür. Etiyoloji ne olursa olsun akut kolanjit tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü %83'tür. Komplikasyonları (karaciğer apsesi, portal tromboz...) ve karın ağrısının diğer etiyolojilerini saptamada etkili bir yöntemdir. Radyasyon maruziyeti, kontrast alerjisi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmesi tomografinin dezavantajlarından (50).

MRG etiyolojiyi tespit etmede (duyarlılık %96, özgüllük %100) en iyi tanısal verimi sağlayan non-invaziv yöntemdir(51). Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) işlemi başarısız olmuşsa, ERCP kontrendike ise (akut pankreatit, akut kolesistit, gebelik, ciddi kardiyopulmoner hastalık),endoskop ile major papillaya ulaşmada zorluk olan durumlarda, laparoskopik kolesistektomi öncesi, safra kanalları anatomik varyasyonu veya koledokta taş varlığı saptanması açısından değerlendirilmesinde, pankreatobiliyer acillerde (akut pankreatit, akut kolesistit, akut biliyer obstrüksiyon) kullanılabilir(52).

EUS ortak safra kanalı taşlarını saptamada BT ve MRCP'ye göre daha duyarlıdır (%93-98). Ancak intrahepatik safra kanalındaki taşları tespit etmede duyarlılığı düşüktür. ERCP, EUS gibi yüksek duyarlılığa sahiptir (%90-97). İşlem sırasında safra kanalında püy görülmesi akut kolanjit tanısı için altın standarttır. Ayrıca tedavi edici müdahaleye de izin veren bir yöntemdir(49).

d. Tanı: Charcot üçlüsü ve Reynolds beşlisi yüksek özgüllüğe rağmen düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle 2007, 2013 ve 2018'de Tokyo Kriterleri

belirlenmiştir (40). TR18 dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. TR18’de tanı kriterleri Charcot üçlüsüne ek olarak laboratuvar ve görüntüleme bulgularıyla beraber oluşturulmuştur (1). Akut kolanjit tanısında TR18/TR13 tanı kriterleri %92 duyarlılık ve %78 özgüllüğe sahiptir(53).

Tablo 1. Akut kolanjit için TR18/TR13 tanı kriterleri(1)

KRİTERLER	EŞİK
A-Sistemik İnflamasyon	
A-1 Ateş veya titreme	> 38 °C
A-2 Biyolojik inflamatuvar sendrom	Lökositler <4 veya> 10 (x1000/µL) CRP≥10 mg/L
B-Kolestaz	
B-1 Sarılık	Toplam bilirubin ≥ 2 (mg/dL)
B-2 Anormal karaciğer fonksiyon testi	AST, ALT, ALP ve GGT> 1,5 × normal değerin üst sınırı
C-Görüntü	
C-1 Safra kanalı dilatasyonu	
C-2 Etiyoloji kanıtı sağlayan görüntüler (darlık, taş, stent vb.)	
Şüpheli Tanı	A'da bir öge + B veya C'de bir öge
Kesin Tanı	A, B ve C'de bir öge

2.2.4. Ayırıcı Tanı

Akut kolanjit ayırıcı tanısında karın ağrısı ve ateşin görülebildiği diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalıklar arasında akut kolesistit, pankreatit, divertikülit, enfekte koledok kistleri ve karaciğer apsesi yer alır. Tıkanma sarılığının ön planda olduğu kolestatik karaciğer hastalıklarından primer biliyer kolanjit ve primer sklerozan kolanjit de ayırıcı tanıda yer almalıdır(54).

2.2.5. Yönetimi ve Tedavisi

Akut kolanjit tanısı alan hastalarda ilk olarak hastalık şiddetinin belirlenmesi gerekir. Şiddetin belirlenmesi hastalar arasında triyaj yapılmasında, uygun antibiyotik seçiminde, ERCP kararı verilmesinde ve ERCP zamanlamasında önemli rol oynar(55).

TR18'e göre hastalık şiddeti üç ana gruba bölünmüş kriterler belirlenmiştir. Bu kriterler şiddetli hastalık (grade 3) için kardiyovasküler disfonksiyon (norepinefrin veya dopamin desteği gerektiren hipotansiyon), nörolojik disfonksiyon veya bilinç değişikliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu (INR>1,5), solunumsal disfonksiyon ve hematolojik disfonksiyondan (Trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$) en az birinin bulunması olarak belirlenmiştir. Orta şiddette hastalık (grade 2) için şiddetli hastalık kriterlerinin bulunmadığı hastalarda beyaz küre sayısının $4000/\text{mm}^3$ altı veya $12000/\text{mm}^3$ üstü olması; vücut sıcaklığının 39°C üstü olması; hasta yaşının 75 veya daha büyük olması; total bilirubin düzeyinin 5 mg/dl 'den büyük olması ve hipoalbuminemi (laboratuvar alt sınır referans değerinin %70'i ve altı) kriterlerinden en az iki tanesinin bulunması olarak tanımlanmıştır. Bu koşulların sağlanmadığı hastalarda hafif şiddette (grade 1) olarak belirlenmiştir (1).

Akut kolanjit başlangıç tedavisi sıvı resüsitasyonu ve antibiyoterapidir. Antibiyoterapi ampirik olarak başlanır. Ampirik tedavi şüphe edilen mikrobiyolojik ajanları kapsayan ve kültür sonuçlanana kadar kullanılan tedavi olarak tanımlanır(56). Antimikrobiyal tedavinin amacı hem sistemik septik yanıtı hem de lokal inflamasyonu baskılamaktır(57).Septik şoktaki hastalara antibiyotik tedavisi ilk bir saat içerisinde verilmelidir. Şok tablosunda olmayan hasta grubuna ise tanı sonrası altı saat içerisinde antibiyotik başlanmalıdır(58).

Safra kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar gram negatiflerden: Escherichia coli(%33-44), Klebsiella spp.(%9-20), Pseudomonas spp.(%0,5-19), Enterobacter spp.(%5-9),Gram pozitiflerden ise Enterococcus spp.(%3-34), Streptokok spp. (%2-10) ve aneoroblar (%4-20)'dir(59).

Hafif ve orta şiddette kolanjitte anaerobik bakterilere karşı siprofloksasin (400 mg, 12 saatte bir) ile birlikte metronidazol (500 mg, intravenöz, 6-8 saatte bir) başlanması önerilmektedir. Hastane yatışında gelişen veya şiddetli kolanjitte ise piperasilin/tazobaktam kombinasyonu (4 gr, 6 saatte bir) veya karbapenem önerilmektedir(53).Enfeksiyon kaynağı kontrol edildikten sonra 4 ila 7 gün daha antimikrobiyal tedaviye devam edilmelidir (56).

Safra kanalı tıkanıklığının etkin tedavisi, drenajın sağlanması mortalite ve komplikasyonların gelişmesini engelleyen temel faktördür. İlk 12-24 saatte antibiyotik

tedavisine yanıt alınamayan veya septik tabloda olan hastalara acil ERCP veya perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) ile safra yolu drenajı yapılmalıdır(60).

ERCP ile papilla vateri kanüle edilerek, safra yolları ve pankreas kanalına kontrast madde verilerek radyolojik görüntüleme sağlanır. Endoskopik sfinkterotomi, koledoktan taş çıkarılması, biliyer darlıkların dilatasyonu, safra yollarına ve pankreatik kanala plastik veya metalik stent takılması, kolesistektomi sonrasında gelişebilecek safra yolları yaralanmalarının tedavisi, cerrahi sonrası kalan taşların çıkarılması, küçük safra sızıntılarının ve anastomoz bölgesinde gelişebilecek darlıkların tedavisi ERCP ile yapılan başlıca işlemlerdir(61).

Şiddetli olmayan vakalarda veya orta dereceli koledokolitiazisde endoskopik sfinkterotomiden veya balon dilatasyonundan sonra taş çıkarılması önerilmektedir. Büyük veya çoklu koledokolitiazisde tedavi iki aşamalıdır. İlk olarak biliyer drenaj gerçekleştirilir; (sfinkterotomili veya sfinkterotomisiz) dilatasyondan sonra taş çıkarma işlemi yapılır daha sonrasında kolesistektomi yapılır(62). Neoplaziye bağlı gelişen akut kolanjitte endo-biliyer protez veya nazo-biliyer dren yerleştirilmelidir(63).

Endoskopik drenaj yöntemleri içerisinde endoskopik nasobiliyer drenaj (ENBD) ve endoskopik biliyer stentleme (EBS) yer alır. ENBD biliyer sistem kanüle edildikten sonra, safra kanalına kılavuz tel üzerinden nazobiliyer tüp yerleştirilmesidir. EBS biliyer sistem kanüle edildikten sonra safra kanalına kılavuz tel üzerinden plastik stent yerleştirme işlemidir(62).

Perkütan transhepatik biliyer drenaj (PTBD) intrahepatik safra kanalının ultrasonografi kılavuzluğunda transhepatik ponksiyonu gerçekleştirilir. Safranın geri akışını doğruladıktan sonra, safra kanalına bir kılavuz tel ilerletilir. Son olarak, kılavuz tel üzerinden floroskopik kontrol altında safra kanalına kateter yerleştirilir. PTBD, ERCP'ye göre daha invazivdir. Yaşanabilecek kozmetik sorunlar, cilt enfeksiyonları ve safra kaçağı hastaların yaşam kalitesini bozabilmektedir(64).

2.2.6. Prognoz ve Komplikasyonlar

1970'lerden önce, akut kolanjitli hastalarda ölüm oranının >%50 olduğu bildirilmiştir. Endoskopik işlemlerdeki gelişmeler ve yeni antibiyotikler, 1980'lerde

mortalite oranının %7'nin altına inmesini sağlamıştır. Günümüzde hafif kolanjitte mortalite sifıra yakın, orta şiddette %2-3 ve ağır şiddette ise yaklaşık olarak %20 oranında bildirilmektedir(65).

Erken biliyer drenajın sağlanması (<24 saat), kritik hastalarda daha az kalıcı organ yetmezliği, daha kısa yoğun bakım ve hastane yatış süresi ile ilişkilidir. Daha yüksek şiddet skorları ve daha düşük albümin seviyeleri, mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur(66).

Akut kolanjitin bildirilen komplikasyonlarından başlıcaları: akut pankreatit, septik şok (vakaların en az %4'ü) ve hepatik apselerdir. (%2-%2,5). Diğer komplikasyonlar daha nadir görülmekle beraber: Portal ven trombozu, enfeksiyöz endokardit (çok nadir: %0,26' ya kadar), bakteriyel menenjitir (sadece bir hastada bildirilmiştir.) (67).

2.3. KOLANJİT VE MALİGNİTE

Kolanjit etiyolojisinde yer alan malign nedenler arasında safra yolu kanseri, safra kesesi kanseri, pankreas kanseri, periampuller kanser, duodenum kanseri ve dıştan tümör basıları yer almaktadır(42). Biliyer darlıkların malign ve benign nedenleri arasında ayırım yapma zorluğu halen devam eden etmektedir. Tanı için çeşitli laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, girişimsel işlemler kullanılmaktadır(7).

Yapılan çalışmalarda laboratuvar bulgularından hiperbilirubinemi ve alkalın fosfataz düzeyindeki artışlar maligniteyle ilişkili bulunmuştur. Tümör belirteçlerinden CA19-9 pankreas ve biliyer malignitede artış göstermektedir. Pankreas kanseri tanısında CA19-9 %70-80 duyarlılığa ve %80-90 özgüllüğe sahiptir(8). Ancak sadece malignitede değil, benign hastalıklarda da serum seviyelerinde artış olmaktadır(68).

Safra yolu patolojisi olan hastalarda kanserin erken tanısı için yeni belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Bunların içerisinde serum interlekin-6, tripsinojen, sitokeratin 19 çözülebilir fragmanları ve musin5AC yakın zamanda hem tanı hemde pronoz açısından yardımcı olan biyobelirteçler olarak bulunmuştur(69).

2.3.1. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri malignite varlığı, tipi, seyri ile ilgili fikir veren moleküllerdir. İdeal tümör belirteci; sadece kanser varlığında pozitif olmalı, kanserin evresi, tedavi yanıtı ile ilişkili olarak düzeyi korelasyon göstermeli ve yarı ömrü uzun olmamalıdır. Ayrıca küçük boyuttaki tümörlerde erken dönemde tanı sağlayabilmeli ve tümör kitlesi ile tümör belirteci düzeyi paralellik göstermelidir. Ancak şu ana kadar bu tanıma uygun bir tümör belirteci saptanamamıştır(70).

Tümör belirteçleri yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olmaması nedeniyle teşhis için birincil aşamada kullanılmamaktadır. Malignite tedavisi gören hastaların takibinde yardımcı olarak kullanılmaktadır(71).

Tümör belirteçleri enzimleri, hormonları, onkofetal antijenleri, proteinleri, reseptörleri veya genleri kapsamaktadır. Karbonhidrat ilişkili olan belirteçler ya tümör hücresi tarafından salgılanırlar ya da tümör hücresi yüzeyindeki antijenlerdir(72). Enzimler ve hormonlar gibi doğal olarak salınan belirteçlerden daha özgündürler. Karbonhidrat belirteçleri yüksek molekül ağırlıklı musinler veya kan grubu antijenleridir(73).

2.3.2. Tümör Belirteci CA19-9

Karbonhidrat antijeni 19-9, kanser antijeni 19-9 veya sialile edilmiş Lewis antijeni olarak da isimlendirilir. İlk olarak 1979'da Koprowski tarafından kolorektal kanser hücre kültüründe saptanmıştır(74).Normalde pankreatik ve biliyer duktal hücreleri, gastrik, kolon, endometrial ve tükürük epitel tarafından sentezlenen CA 19-9, serumda az miktarlarda bulunur(75).Kolanjit, safra kanalı taşı gibi benign safra kanalı hastalıklarında serum düzeyi yükselebilir(76).

CA19-9 tıkanma sarılığı yapan benign hastalıklarda safra epitel hücrelerinden salınarak sistemik dolaşıma geçer ve bu hastalarda hepatik klirensin azalması nedeniyle yüksek düzeyde saptanır. Malign hastalıklara bağlı gelişen tıkanma sarılıklarında ise malign hücrelerden CA19-9 üretiminin olması dikkat çekmektedir(77).

CA19-9 pankreas kanseri teşhisi ve tanısı olan hastalarda tedavinin izlenmesi için en sık kullanılan ve en iyi doğrulanmış olan belirteçtir(75).Postoperatif izlemde

ve rekürren malignitelerin erken dönemde saptanmasında çok değerlidir(78).CA19-9 pankreas kanserine özgü olmayıp üst gastrointestinal sistemdeki diğer birçok tümörde, yumurtalık kanserinde, hepatosellüler kanserde ve kolorektal kanserde de yükselbilmektedir. Ayrıca pankreasın küçük malign tümörlerinde CA19-9 yükselmeyebilir(79).Lewis antijen A pozitif kan grubu ile ilişkili olması nedeniyle yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Toplumun %4-15'inde genetik olarak Lewis antijen A negatif bulunması büyük tümör varlığında bile CA19-9 düzeyini yükselmemesine neden olmaktadır(80).

Serum düzeyi 0-37 u/ml' dir. Özellikle120 u/ml üzerindeki değerler pankreas kanseri için spesifiteyi 28 kat artırmaktadır. Pankreas kanserli hastaların % 50' sinde erken evrede orta derecede yükselir. Fakat bu orandaki yükselmeler benign durumlardada olabileceğinden erken tanıdaki değerini azaltmaktadır (78).

Birçok çalışma CA19-9'un kolanjiyokarsinomlu hastaların tanısında da yararlı olduğunu göstermiştir.(81)Serum düzeyleri ile hastaların prognozunun ilişkili olduğu saptanmıştır(82). Rezeke edilebilirliği, mortaliteyi öngörmede ve tedavi stratejisinin oluşturulmasında katkı sağlayabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur(83).

2.3.3. Tümör Belirteci Musin5AC

Musinler, protein omurgasına birçok oligosakarit yan zincirle glikosile edilmiş yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir (84).Musinler, birçok normal epitel yüzeyinin fizyolojik işleyişi için önemlidir ve genellikle dokularda ihtiyaçlara göre farklılık gösterirler(85).

MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8, MUC9, MUC11, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16 ve MUC17 olarak adlandırılan on altı farklı epitel musin geni tanımlanmıştır (86) Salgılanan (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 ve MUC7) ve zara bağlı (MUC1, MUC3, MUC4, MUC13, MUC15, MUC16 ve MUC17) form şeklinde iki gruba ayrılmaktadırlar. Salgılanan musinler epitelyal yüzeylerin seçici bariyer oluşturmada önemlidirler. Tüm gastrointestinal sistem, tükürük ve meme bezleri, pankreas ve safra kesesi üreme organları ve solunum yolunda üretilirler(87).Membrana bağlı musinler ise, glikoproteinleri hücre yüzeyi proteolizinden korunmasında görevlidir(88).

Malign dönüşüm sırasında musinler polarite kaybına uğrayarak epitelyal yüzeylerde yeniden yapılandırılır, epitelyal mezenkimal transizyon molekülleriyle etkileşime girer. Doğal mekanizmanın bozulmasıyla malign hücreler agresif bir özellik kazanmış olur. Böylece tümör büyümesini, proliferasyonunu, onkojenik sinyal iletimini ve metastazı kolaylaştırır(89).

Musin ailesinin bir üyesi olan MUC5AC'nin patolojik ekspresyonu ise, başta pankreas olmak üzere yumurtalık, apendiks ve kolorektal karsinomlarında tespit edilmiştir(12).

Spesifik bir tümör belirteci bulunmayan kolanjiyosellüler kanserde MUC5AC 'nin anormal şekilde eksprese edildiği saptanmıştır. Artan sentez miktarı tümör yükü ve hastalığın prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Erken teşhiste yararlı bir tümör belirteci olarak bulunmuştur (11). Ayrıca yapılan çalışmalarda kolanjiyosellüler kanserli hastalarda sağkalım için MUC5AC'nin bağımsız bir prognostik değişken olduğu gösterilmiştir (88).MUC5AC 'nin hepatosellüler karsinomda eksprese edilmemesi iki malignite arasındaki ayırıcı tanıda yardımcı bir marker olmasını sağlar (90).

MUC5AC 'nin pankreas kanseri prognozu ve tedavi izleminde kullanılabilir. MUC5AC ve CA19-9 kombinasyonu, erken evre pankreas kanserini saptamada doğruluğu artırmaktadır(91).

2.3.4. Pankreas Tümörleri

Pankreas kanseri, pankreasın endokrin ve ekzokrin hücrelerinden köken alan dünyada malignite sıralamasında 12. sırada olan kanser türüdür. Malignite ilişkili ölümlerde kadınlarda 8. sırada, erkeklerde ise 7. sıradadır (92). Kanserler arasında en düşük beş yıllık sağkalım oranına sahiptir (93).

Pankreas kanseri etiyolojisi tam olarak bilinmese de sigara kullanımı, kronik pankreatit varlığı, obezite, artmış vücut kütle indeksi, diabetes mellitus ve çeşitli genetik sendromlar pankreas kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Pankreas kanserinin kötü prognoza sahip olmasının temel nedenleri: artmış invazyon yeteneği, yüksek metastaz kapasitesi, kemoterapi ve radyoterapiye karşı yüksek direnç göstermesidir(94).

Pankreas kanserlerinin %90'dan fazlası ekzokrin hücre kaynaklı olan duktal adenokarsinomlardır. Kanserlerin %70 pankreasın baş kısmından kaynaklanır ve koledoku kapsar. Bu nedenle hastalarda klinik olarak şiddetli kaşıntıyla beraber tıkanma sarılığı görülür. Erken tanı nadir olup kötü prognozudur. Hastanın tanı almasından sonraki 1 yıllık surveyi %20'den azdır. Tedavi edilemeyenlerde yaşam süresi yaklaşık 6 ay olarak bildirilmiştir(95).Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen malignitenin erken tanısı ve pankreatik tümör ile kronik pankreatit ayrımı hala tanısal bir soruna neden olmaktadır(96).

Hastalığın evresine ve tümörün konumuna göre klinik değişkenlik gösterir. Görülme oranları pankreas başı, boynu veya uncinat çıkıntı %70; gövde veya kuyruk %20; veya multifokal hastalık %10 şeklindedir(97).Hastaların çoğunda tümör pankreas başında ortaya çıktığı için, sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı (%79), sarılık (%56), bulantı veya kusma (%51), diyare (%43) ve pankreatik yetmezliğe bağlı steatore (%25) görülebilir (98). Yeni başlayan veya kötüleşen sırt ağrısı (%49) pankreas gövdesinde veya kuyruğunda kansere işaret edebilir. Ayrıca sistemik belirtiler arasında kilo kaybı (%85), anoreksiya (%83), tromboembolik olaylar (%3) yer almaktadır (98).

Cerrahi işlem, tümörün bulunduğu kısma göre değişkenlik gösterir. Pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü) baş, boyun ve uncinat çıkıntı lezyonları için uygulanır. Gövde veya kuyruk lezyonlarında distal pankreatektomi; multifokal hastalıkta total pankreatektomi yapılır. Lokal ilerlemiş hastalığın tedavisinde kombine kemoradyoterapi yer alır(99).

2.3.5. Kolanjiokarsinom

Kolanjiokarsinom, ilk olarak 1840 yılında Durand-Fardel tarafından tanımlanmış safra epitelinden kaynaklanan bir malignitedir(100). En sık görülen biliyer malignite kolanjiokarsinomdur. Kolanjiokarsinomlar tüm gastrointestinal sistem malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar. Hastalık insidansı yaşla birlikte artar. Hastalar 50- 65 yaşlarındadır(101).

Kolanjiokarsinom intrahepatik ve ekstrahepatik olarak iki anatomik alt tipe ayrılır. Ekstrahepatik kolanjiokarsinom, vakaların yaklaşık %75'ini

oluşturur(102). İntrahepatik kolanjiokarsinom hepatoselüler karsinomun ardından ikinci en sık görülen karaciğer kanseridir ve geri kalan %25 ni oluşturur(103).

Histolojik olarak kolanjiokarsinomların çoğu (>%95) adenokarsinomdur. Geriye kalanların çoğu da skuamöz hücreli karsinomdur. Patolojik olarak ise sklerozan (periduktal infiltrasyon), nodüler (kitle oluşturmuş) ve papiller (intraduktal büyüyen) olmak üzere 3 grupta değerlendirilmektedir(104).

Ekstrahepatik kolanjiokarsinom hastaların %90'ından fazlasında biliyer obstrüksiyon ve sarılık ile belirti gösterir. Yaygın semptomlar kaşıntı, kilo kaybı, karın ağrısı ve ateştir. Kolanjit, vakaların %10'unda görülür. İntrahepatik kolanjiokarsinom genellikle sağ üst kadranda ağrısına ve kilo kaybına neden olur (100).

Anatomik yerleşimi, kesin tanı kriterinin olmaması, büyüme paterni, sessiz klinik karakteri olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Semptomlar kolanjiokarsinomlu hastaların çoğunda hastalığın ileri aşamasında gelişir. Kolanjiokarsinomlu hastalarda tanı koydurucu spesifik tümör belirteci yoktur. Bununla birlikte en çok kullanılan tümör belirteçleri CA19-9 ve CEA'dır(105).Teşhis klinik, laboratuvar, endoskopik ve radyolojik verilerin tamamının değerlendirilmesiyle konulur (106).Çoğu hasta tanı anında rezeke edilemeyen hastalıkla başvurur ve kötü prognoza sahiptir. Sağkalım 3-6 ay olarak bildirilmiştir(107). Tanı tekniklerindeki ilerlemelere ve yeni tedavi seçeneklerine rağmen 5 yıllık sağkalım %5'in altındadır(101)Kolanjiyokarsinom için güncel tedavi yaklaşımları; cerrahi rezeksiyon, sistemik kemoterapi ve radyoterapiyi içerir. Ek neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin sağkalım üzerindeki etkisi, hala araştırılmaktadır (108).

2.3.6. Ampuller ve Periapuller Tümörler

Duodenumun inen kısmının duvarında, pankreas ve koledok kanalının açıldığı bölgede bulunan 1,5 cm uzunluğundaki alan ampulla vateridir. Duodenum lümenine papilla vateri (majör papilla) ile açılır(109).

Ampulladan itibaren 2 cmlik çevresindeki alan periampuller bölge olarak isimlendirilir. Periapuller bölge tümörleri, ampulla vateri pankreas başı kanserleri, distal kolanjiyosellüler ve duodenum tümörlerini kapsar(110). Periapuller bölge karsinomlarının %50-70' i pankreas, %15-25'i ampulla vateri, %10'u duodenum ve

%10' u da distal koledok kökenlidir(111).Periampuller kanserler tüm gastrointestinal kanserlerin %5'ini oluşturur, ampulla kanseri ise nadirdir yaklaşık vakaların %0.2'sini oluşturur(112).

Ampuller kanserler safra yolu tıkanıklığıyla beraber daha erken semptomlara neden olur. Erken başvuruyla birlikte hastalarda rezeksiyon oranları yüksektir. Prognozu periampuller ve pankreas kökenli kanserlere göre daha iyidir(113)Ampuller bölgenin ayrıntılı değerlendirilmesinde ve küçük tümörlerin saptanmasında MRCP zayıf bir yöntemdir. Ampuller tümörlerden şüphelenilen hastalarda negatif MRCP bulgularına rağmen ERCP işlemi yapılması gerekli görülmektedir(114).

Ampuller kanserlerde cerrahi ana terapötik yaklaşımdır. Rezeke edilemeyen tümörlerde kemoterapi radyoterapi verilebilir(109). Ampuller kanserlerin yaklaşık %50 sinde küratif cerrahi uygulanabilirken bu oran pankreas kanserlerinde yaklaşık olarak %10 dur (115).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DÜZEN

Araştırma tek merkezli prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi etik kurulunda 8 Haziran 2022 tarih ve E2-22-1938 sayılı toplantı kararınca (EK-1) etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde akut kolanjit tanısı ile yatışı yapılmış 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Akut kolanjit tanısında TR18 kriterleri kullanıldı. Dışlama kriterleri 18 yaşından küçük olmak, çalışmaya onam vermemek, gebe olmak olarak belirlendi. Bu şartları sağlayan 163 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, başvuru anındaki şikayetleri ve vital bulguları (kalp hızı, solunum sayısı, kan basıncı, bilinç durumu); ALT, AST, GGT, ALP, total bilirübin, direkt bilirübin, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, albümin, CRP, prokalsitonin, INR düzeyleri ile hematolojik parametreleri (beyaz küre, nötrofil, lenfosit, hemoglobin ve trombosit değerleri), CA 19-9 ve MUC5AC, alınan kültürlerdeki enfektif üremeleri, görüntüleme bulguları, patolojileri, yapılan girişimsel işlemleri, hastanede yatış günü, yoğun bakım ihtiyacı gelişip gelişmediği, yatışı boyunca mortalite gelişip gelişmediği incelendi.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası malign ve benign etiyoloji ayrımı olarak belirlendi. İkincil sonlanım noktaları ise ölüm, uzamış hastane yatışı, yoğun bakım ihtiyacı ve hastalık şiddeti olarak belirlendi.

Çalışmada hastalar kolanjit etiyolojisine göre malign ve benign olmak üzere iki gruba ayrıldı. Elde edilen popülasyonlar klinik ve laboratuvar parametrelerine göre kendi aralarında karşılaştırıldı.

3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Çalışacağımız kanlar akut kolanjit ile gelen hastaların hastane başvurusundan itibaren ilk 24 saatte gönüllülerden alınmıştır. Kan örnekleri alındıktan sonra 10.000 rpm/dak ile 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Serumlar steril şeffaf 2 ml'lik eppendorf cryo tüplerine alındı. Örnekler çalışma anına kadar -80°C'lik

dondurucuda muhafaza edildi. Numunelerin alınması ve saklanması sırasında numuneler sürekli olarak ışıktan korundu.

MUC5AC Elabscience Biotechnology Co.Ltd firmasına ait ELİSA yöntemiyle çalışıldı. ELİSA kitinin katalog numarası: E-EL-H2279'dır. Üreticinin basamaklarına uygun şekilde kit prosedürüne uygun olarak çalışılan örnekler kantitatif bir sandviç enzim immunoassay tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Testin saptama aralığı 0,31-20 ng/mL ve sensitivitesi 0.19ng/mL 'dir.

Bu kitle verilen mikro ELISA plakası, insan MUC5AC 'ye özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler, uygun mikro ELISA plaka kuyularına ilave edilir ve spesifik antikor ile kombine edilir. Ardından, insan MUC5AC ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir tespit antikoru, her bir mikro plakaya ardı ardına iyice ilave edilir ve daha sonra inkübe edilir. Serbest bileşenleri yıkanır. Yıkayıcı olarak Human Diagnostics, Germany kullanılmıştır. Substrat çözeltisi, her oyuğa eklenir. Sadece İnsan MUC5AC, biyotinlenmiş tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyular mavi renkte görünür. Enzim substrat reaksiyonu bir sülfürik asit çözeltisi eklenerek sonlandırılır ve renk sarıya dönüşür. Optik yoğunluk (OD) 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri insan MUC5AC konsantrasyonu ile orantılıdır. Oluşan renk spektrofotometrik olarak ölçülür. Daha sonra çizilen kalibrasyon eğrisinden çalışılan örneklerin konsantrasyonları hesaplanır. Okuyucu olarak AWARENESS technology INC.Palm City, FL, USA kullanılmıştır.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 26.0 programı ile değerlendirildi. Çalışmada devamlı sayısal değişkenler Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro -Wilk testleri ile normal dağılım açısından incelendi. Normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler tablolarda medyan (çeyrekler arası genişlik) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler ise oran verilerek içerisindeki olgular yüzde (%) şeklinde gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler chi-kare testiyle incelendi. İkili karşılaştırmalar

sonucunda anlamlı çıkan değerler tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi tekrar değerlendirildi. Çok değişkenli regresyon analizinde klinik veriler göz önünde bulundurularak veriler uyumlandırılarak analiz edildi. Regresyon analizlerinde % 95 güven aralıkları ve ihtimal oranları (odds ratio) analiz edildi. Regresyon analizleri sonucunda anlamlı çıkan devamlı değişkenlerin receiver operating characteristic (ROC) eğrisi altında kalan alanları %95 güven aralığı hesaplanarak araştırıldı. Söz konusu laboratuvar değerleri eğrinin altında kalan alanın anlamlı bulunması halinde sınır değerler belirlendi ve hassaslık ile özgülük değerleri kullanılarak sınır değerler oluşturuldu. Sınır değerlerin altında ve üzerindeki gruplar tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri ile tekrar değerlendirildi. Testlerde $p<0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmadaki 163 hastanın 90'ı erkek (%55,2), 73(%44,8) 'ü kadın olarak gözlendi. Katılımcıların yaşlarının medyan değeri 69 (ÇAA: 58-80) olarak hesaplandı. Katılımcıların 72' si malign (%44,2) 91'i benign (%55,8) etiyolojiye sahipti.

Katılımcıların ek hastalıkları incelendiğinde 93 (%57,1) hastada HT, 56 (%34,4) hastada DM, 21 (%12,9) hastada KOAH, 55 (%33,7) hastada KAH, 38 (%23,3) hastada KKY, 21 (%12,9) hastada KOAH, 11 (%6,8) hastada demans, 43 (%26,4) hastada hiperlipidemi görüldü.

Hastaların 48 (%29,4)'inin kolanjit öyküsü, 28 (%17,2)'inin ise kolesistektomi öyküsü mevcuttu. TR 18 hastalık şiddet sınıflamasına göre 72 (%44,2) hasta hafif, 47 (%28,8) hasta orta, 44 (%27) hasta şiddetli hastalık olarak sınıflandırıldı.

Katılımcıların yatış günü ortancası 12 (ÇAA: 8 - 25) olarak bulundu ve hastaların %58,3 'ünde 10 günün üzerinde hastane yatışı görüldü. Hastaların 116 'sına (%71,2) girişimsel işlem (ERCP veya PTK) yapıldı. Çalışmamızdaki hastaların % 44,2'sinde (n=72) yatışları sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Hastaların %12' sinde (n=21) mortalite görüldü.

Tablo 2. Temel demografik veriler

Temel Veriler Demografik Veriler		
Yaş Ortanca (Çaa)		69 (58 - 80)
Cinsiyet n (%)	Erkek	90 (55,2)
	Kadın	73 (44,8)
KAH n (%)		55 (33,7)
KKY n (%)		38 (23,3)
PAH n (%)		3 (1,8)
SVO n (%)		16 (9,8)
Demans n (%)		11 (6,8)
KOAH n (%)		21 (12,9)
Bağ Doku Hastalıkları n (%)		1 (0,6)
Karaciğer Hastalığı n (%)		40 (24,5)
Gastrik Ülser n (%)		26 (16)

Tablo 2. (devam) Temel demografik veriler

DM n (%)		56 (34,4)
Hemipleji n (%)		5 (3,1)
KBH n (%)		35 (21,5)
DM Eşlik Eden Organ Hasarı n (%)		24 (14,7)
AIDS n (%)		1 (0,6)
Hiperlipidemi n (%)		43 (26,4)
HT n (%)		93 (57,1)
Kolesistektomi n (%)		28 (17,2)
Semptom n (%)	Karın Ağrısı	73 (44,8)
	Ateş	0 (0)
	Sarılık	7 (4,3)
	Karın Ağrısı+Ateş	28 (17,2)
	Karın Ağrısı+Ateş+Sarılık	10 (6,1)
	Karın Ağrısı+Sarılık	44 (27)
	Ateş+Sarılık	1 (0,6)
Kolanjit Öyküsü n (%)		48 (29,4)
Malign n (%)		72 (44,2)
Yatış Günü 7'den Fazla Olanlar n (%)		128 (78,5)
Yatış Günü 10'dan Fazla Olanlar n (%)		95 (58,3)
Girişimsel İşlem İhtiyacı n (%)		116 (71,2)
Kolanjit Şiddeti n (%)	Hafif	72 (44,2)
	Orta	47 (28,8)
	Şiddetli	44 (27)
Yoğun Bakım İhtiyacı n (%)		72 (44,2)
Hastane Yatış Günü Ortanca (Çaa)		12 (8 - 25)
CA19-9 (U/ml) Ortanca (Çaa)		97 (21 - 2433)
Musin5AC (ng /mL) Ortanca (Çaa)		5,45 (2,98 - 6,57)
Yoğun Bakım Yatış Günü Ortanca (Çaa)		0 (0 - 7)
Mortalite n (%)		21 (12,8)

KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, PAH: Periferik Arter Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Hastalık, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome, HT: Hipertansiyon

Yaş ile benign ve malign grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,375$). Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız, vücut sıcaklığı, saturasyon ve GKS benign ile malign grup arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Malign kolanjit olgularında erkek cinsiyet daha sık olarak görüldü (%54,2-%37,4). Maligniteye sekonder gelişen kolanjit vakaları ile benign sebeplere bağlı gelişen kolanjit vakaları ek hastalıklar yönünden karşılaştırıldığında maligniteye sekonder kolanjit vakalarında KAH ($p=0,015$), hiperlipidemi ($p=0,001$) ve kronik karaciğer hastalığı ($p<0,001$) daha sık görüldü.

Malign kolanjit vakalarının %37,5 'inde kolanjit öyküsü mevcut iken benign vakalarda bu oran %23,1 olarak görüldü ($p=0,045$). Malign kolanjit vakalarının %19,4 'ünde inotrop ihtiyacı gelişmiş iken bu oran benign vakalarda %6,6 olarak görüldü ($p=0,013$).

Malign kolanjit vakalarının %80,6'sında işlem ihtiyacı gelişmişken bu oran benign grupta %63,7 olarak görüldü ($p=0,019$). Malign vakaların %31,9'unda PTK ile drenaj sağlanmış olup bu oran benign grupta %3,3 olarak görülmüş olup; ERCP oranları kıyaslandığında ise malign hastalarda oran %45,8, benign hastalarda %58,2 olarak görüldü.

Malign kolanjit tanıli hastalarda şiddetli kolanjit %36,1 olarak görülmüşken bu oran benign grupta %19,8 olarak görüldü ($p=0,02$).

Tablo 3. Malign ve benign grupların demografik verileri ve klinik bulguları

	Benign	Malign	
	Ortanca (Çaa)	Ortanca (Çaa)	
Yaş	69 (60 - 81)	69 (57 - 78)	0,375
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 (108 - 137)	115 (103 - 129)	0,083
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (60 - 77)	65 (61 - 74)	0,534
Nabız (atım/dk)	85 (79 - 92)	85 (75 - 90)	0,336
Ateş (°C)	36,6 (36,5 - 36,8)	36,7 (36,5 - 37)	0,14
Solunum Sayısı (solunum /dk)	16 (15 - 18)	16 (15 - 17)	0,557
Satürasyon (SaO2)	94 (92 - 96)	95 (93 - 97)	0,145
GKS	15 (15 - 15)	15 (15 - 15)	0,277
	N(%)	N(%)	
Kadın	34 (37,4)	39 (54,2)	0,032
KAH	38 (41,8)	17 (23,6)	0,015
KKY	25 (27,5)	13 (18,1)	0,158
PAH	0 (0)	3 (4,2)	
SVO	7 (7,7)	9 (12,5)	0,306
Demans	7 (7,8)	4 (5,6)	0,576
KOAH	10 (11)	11 (15,3)	0,417
Bağ Doku Hastalıkları	0 (0)	1 (1,4)	
Karaciğer Hastalıkları	3 (3,3)	37 (51,4)	<0,001
Gastrik Ülser	8 (8,8)	18 (25)	0,005
DM	36 (39,6)	20 (27,8)	0,116
Hemipleji	2 (2,2)	3 (4,2)	
KBH	22 (24,2)	13 (18,1)	0,345
DM Organ Hasarı	16 (17,6)	8 (11,1)	0,247
AIDS	0 (0)	1 (1,4)	
Hiperlipidemi	15 (16,5)	28 (38,9)	<0,001
HT	52 (57,1)	41 (56,9)	0,98
Kolesistektomi	19 (20,9)	9 (12,5)	0,159
Semptom			
Karın Ağrısı	53 (58,2)	20 (27,8)	
Ateş	0 (0)	0 (%0)	
Sarılık	3 (3,3)	4 (5,6)	
Karın Ağrısı+Ateş	20 (22)	8 (11,1)	
Karın Ağrısı+Ateş+Sarılık	4 (4,4)	6 (8,3)	

Tablo 3. (devam) Malign ve benign grupların demografik verileri ve klinik bulguları

Karın Ağrısı+Sarılık	10 (11)	34 (47,2)	
Ateş+Sarılık	1 (1,1)	0 (0)	
Kolanjit Öyküsü	21 (23,1)	27 (37,5)	0,045
İnotrop İhtiyacı	6 (6,6)	14 (19,4)	0,013
Antibiyotik İhtiyacı	86 (94,5)	72 (100)	
Gram Boyama			
Gram Boyama Yok	74 (81,3)	49 (68,1)	0,056
Gram Pozitif	2 (2,2)	7 (9,7)	
Gram Negatif	15 (16,5)	16 (22,2)	
Kültürde Üreme			
Üreme Yok	74 (81,3)	49 (68,1)	0,035
E.Coli	6 (6,6)	11 (15,3)	
Klebsiella	6 (6,6)	5 (6,9)	
Enterococcus	2 (2,2)	7 (9,7)	
Pseudomonas	3 (3,3)	0 (0)	
Eşlik Eden Kolesistit	24 (26,4)	8 (11,1)	0,015
Eşlik Eden Pankreatit	18 (19,8)	11 (15,3)	0,455
Cerrahi İşlem İhtiyacı Olmaması	89 (97,8)	70 (97,2)	
Girişimsel İşlem İhtiyacı	58 (63,7)	58 (80,6)	0,019
Ercp Ptk İhtiyacı			
Girişimsel İşlem İhtiyacı Yok	33 (36,3)	14 (19,4)	<0,001
Ercp	53 (58,2)	33 (45,8)	
Ptk	3 (3,3)	23 (31,9)	
Ercp+Ptk	2 (2,2)	2 (2,8)	
Mortalite	3 (3,3)	18 (25)	<0,001
Yoğun Bakım İhtiyacı	38 (41,8)	34 (47,2)	0,485
Kolanjit Şiddeti			
Hafif	46 (50,5)	26 (36,1)	0,052
Orta	27 (29,7)	20 (27,8)	
Şiddetli	18 (19,8)	26 (36,1)	
Şiddetli Kolanjit	18 (19,8)	26 (36,1)	0,02

MUC5AC seviyesinin medyan değeri benign hastalarda 3,04 (ÇAA:1,62-5,68), malign hastalarda ise 6,44 (4,03 -18,48) olarak görülmüş olup aralarında

istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). CA19-9 seviyesinin medyan değeri benign hastalarda 51,6 (ÇAA:16,51 - 512,7), malign hastalarda ise 239,12 (ÇAA: 41,63 - 4053,98) olarak görülmüş olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$).

Laboratuvar parametreleri kıyaslandığında ALP seviyeleri ($p<0,001$), total ve direkt bilirubin seviyeleri ($p<0,001$), üre seviyeleri ($p=0,003$), kreatinin seviyeleri ($p=0,006$), sodyum seviyeleri ($p<0,001$), hemoglobin seviyeleri ($p<0,001$), lipit parametrelerin seviyeleri ($p<0,001$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmüştür.

Tablo 4. Malign ve benign grupların laboratuvar bulguları

	Benign	Malign	
	Ortanca (Çaa)	Ortanca (Çaa)	P
MUC5AC (ng /mL)	3,04 (1,62 - 5,68)	6,44 (4,03 - 18,48)	<0,001
CA19-9 (U/ml)	51,6 (16,51 - 512,7)	239,12 (41,63 - 4053,98)	0,001
Glukoz (mg/dl)	112 (93 - 150)	107 (88 - 131)	0,156
Ast (IU/L)	161 (71 - 292)	124 (80 - 197)	0,247
Alt (IU/L)	161 (75 - 299)	104 (47 - 223)	0,006
Alp (IU/L)	259 (163 - 440)	429 (307 - 684)	<0,001
Ggt (IU/L)	323 (210 - 497)	425 (209 - 618)	0,11
Amilaz (U/L)	63 (46 - 190)	42 (21 - 75)	<0,001
Lipaz (U/L)	41 (29 - 143)	35,5 (18 - 79,3)	0,039
Total Bilirubin (mg/dL)	4,1 (2,06 - 5,56)	8,95 (4,45 - 12,85)	<0,001
Direk Bilirubin (mg/dL)	2,54 (1,1 - 4,1)	6,7 (3,2 - 10,1)	<0,001
Üre (mg/dL)	39 (32,1 - 53,5)	32 (24 - 42,9)	0,003
Kreatinin (mg/dL)	0,86 (0,67 - 1,05)	0,74 (0,6 - 0,88)	0,006
Ldh (U/L)	323 (247 - 458)	289 (241 - 378)	0,083
Sodyum (mg/dL)	138,5 (135,7 - 140)	136 (133 - 138,85)	<0,001
Potasyum (mg/dL)	4 (3,7 - 4,4)	3,95 (3,7 - 4,4)	0,633
Kalsiyum (mg/dL)	8,6 (8,34 - 9,1)	8,84 (8,4 - 9,3)	0,13
Albumin (mg/dL)	37,66 (33,79 - 41,17)	32,14 (27,75 - 37,81)	<0,001
Hematokrit (%)	40,5 (35,4 - 43,4)	35,15 (31,5 - 40,2)	0,001

Tablo 4. (devam) Malign ve benign grupların laboratuvar bulguları

Hemoglobin (g/dL)	13 (11,3 - 14,3)	11,3 (9,9 - 12,5)	<0,001
Lenfosit Sayısı (10 ³ µl)	0,96 (0,54 - 1,45)	1,33 (0,84 - 1,68)	0,006
Lenfosit %	9,3 (3,7 - 17,3)	13,6 (8,75 - 20,95)	0,001
Mcv (µm ³)	90,2 (87,5 - 94,6)	92,2 (89,1 - 95,3)	0,062
Nötrofil Sayısı (10 ³ µl)	8,6 (5,5 - 12,56)	6,68 (4,74 - 10)	0,039
Nötrofil %	82,2 (72 - 90,6)	76,85 (68,6 - 83,45)	0,001
Nötrofil Lenfosit Oranı	9,26 (4,25 - 24,06)	5,76 (3,29 - 9,55)	0,001
Trombosit Sayısı (mm ³)	221 (172 - 292)	255,5 (191,5 - 332)	0,105
Rdw (%)	14,45 (13,6 - 15,3)	16,2 (14,7 - 17,9)	<0,001
Wbc (10 ³ µl)	10,7 (7,72 - 14,1)	9,75 (6,39 - 12,69)	0,118
Crp (U/L)	80 (40 - 149)	47,65 (18,95 - 96,9)	0,007
Prokalsitonin (ng/dl)	1,05 (0,24 - 6,67)	0,38 (0,17 - 1,25)	0,013
Inr	1,14 (1,06 - 1,3)	1,2 (1,09 - 1,3)	0,497
Trigliserid (mg/dL)	127 (95 - 174,5)	188,5 (131 - 254,5)	<0,001
Hdl (mg/dL)	33 (22,5 - 45)	24 (20 - 33,5)	0,003
Ldl (mg/dL)	80,5 (62,5 - 109,5)	131 (88,5 - 180)	<0,001
Non Hdl (mg/dL)	110,5 (82,5 - 142)	168,5 (119 - 228,5)	<0,001

Yatış gün sayıları 10'un üzerinde olan katılımcılar ile 10 ve altında olan katılımcıların yaş, nabız, vücut sıcaklığı, solunum sayıları, satürasyon değerleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

10 günden uzun süreli hastane yatışı olanların %18,9'unda inotrop ihtiyacı gelişmiş iken bu oran diğer grupta %2,9 olarak görüldü (p=0,002). 10 günden uzun süreli hastane yatışı olanlarda şiddetli kolanjit oranı %32,6 iken bu oran diğer grupta %19,1 olarak izlenmiş olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (p=0,055). 10 günden uzun süreli hastane yatışı olanlarda işlem gereksinimi %83,2 iken bu oran diğer grupta %54,4 olarak izlenmiştir (p<0,001).

Hastane yatışları 10 gün ve daha az olan hastalarda MUC5AC seviyesinin ortancası 4,03 (ÇAA: 1,64-6,21), 10 günün üzerinde hastalarda ise MUC5AC seviyesinin ortancası 5,61 (ÇAA: 2,99 -7,19) olarak bulunmuş olup aralarında

istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,076$). Hastane yatışları 10 günün üzerinde olan hastalarda CA19-9 seviyesinin ortancası 167,36 (ÇAA: 27,36 -2884,5), 10 gün ve daha az olan hastalarda ise CA19-9 seviyesinin ortancası 49,31 (ÇAA: 16 -1268) olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,067$).

Yatış gün sayıları 10'un üzerinde olan katılımcılar ile 10 ve altında olan katılımcıların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde AST seviyeleri ($p=0,011$), ALT seviyeleri ($p=0,005$), ALP seviyeleri ($p=0,024$), total ve direkt bilirubin seviyeleri ($p=0,001$), sodyum seviyeleri ($p=0,020$), albümin seviyeleri ($p=0,001$), hemoglobin seviyeleri ($p=0,008$) ile INR seviyeleri ($p=0,048$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü.

Tablo 5. Hastane yatış gününe göre karşılaştırılmalı laboratuvar bulguları

	YATIŞ GÜNÜ 10'DAN FAZLA OLMAYANLAR	YATIŞ GÜNÜ 10'DAN FAZLA OLANLAR	
	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	P
MUC5AC (ng /mL)	4,03 (1,64 -6,21)	5,61 (2,99 -7,19)	0,076
CA19-9 (U/ml)	49,31 (16 -1268)	167,36 (27,36 -2884,5)	0,067
GLUKOZ (mg/dl)	107 (91 -142)	112 (90 -142)	0,868
AST (IU/L)	172 (89 -311)	116 (65 -218)	0,011
ALT (IU/L)	169 (84 -328)	110 (51 -244)	0,005
ALP (IU/L)	287 (183 -438)	414 (230 -592)	0,024
GGT (IU/L)	341 (228 -550)	330 (205 -580)	0,586
AMİLAZ (U/L)	56 (41 -170)	50 (32 -105)	0,168
LİPAZ (U/L)	45 (30 -143)	35 (19 -94)	0,025
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	4,35 (2,13 -6,85)	6,5 (3,5 -11,2)	0,001
DİREK BİLİRUBİN (mg/dL)	2,57 (1,15 -4,22)	4,55 (2,7 -8,62)	<0,001
ÜRE (mg/dL)	37 (28,98 -49)	36 (27,82 -52)	0,897
KREATİNİN (mg/dL)	0,85 (0,67 -0,98)	0,78 (0,61 -0,98)	0,231
LDH (U/L)	324 (253 -480)	304 (242 -401)	0,193
SODYUM (mg/dL)	138,2 (135,35 -140)	136 (134 -139,2)	0,02
POTASYUM (mg/dL)	4 (3,7 -4,4)	4 (3,6 -4,4)	0,485
KALSİYUM (mg/dL)	8,66 (8,38 -9,1)	8,77 (8,39 -9,3)	0,473

Tablo 5. (devam) Hastane yatış gününe göre karşılaştırılmalı laboratuvar bulguları

ALBUMİN (mg/dL)	38 (34,39 -41,16)	33,75 (28 -38,05)	0,001
HEMATOKRİT (%)	40,15 (35,15 -42,9)	36,9 (31,7 -42)	0,016
HEMOGLOBİN (g/dL)	12,95 (11,05 -14,17)	12 (9,9 -13,4)	0,008
LENFOSİT SAYISI (10 ³ µl)	1,12 (0,56 -1,59)	1,2 (0,66 -1,56)	0,715
LENFOSİT%	11,9 (4,75 -19,15)	11,15 (6,6 -19)	0,779
MCV (µm ³)	89,9 (86,45 -92,7)	92,4 (88,9 -95,3)	0,004
NÖTROFİL SAYISI (10 ³ µl)	8,11 (5,46 -12,02)	7,51 (4,9 -11)	0,513
NÖTROFİL%	80,15 (70 -88,15)	80,2 (70,5 -88,7)	0,946
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI	6,6 (3,64 -18,74)	7,49 (3,75 -12,93)	0,848
TROMBOSİT SAYISI (mm ³)	229,5 (181,5 -313)	239 (172 -305)	0,964
RDW (%)	14,6 (13,7 -16)	15,25 (14,3 -17,4)	0,025
WBC (10 ³ µl)	10,34 (7,54 -13,74)	9,91 (6,53 -13,81)	0,473
CRP (U/L)	72,4 (30,6 -134,35)	74 (20,2 -154,5)	0,957
PROKALSİTONİN (ng/dl)	0,8 (0,21 -6,1)	0,48 (0,2 -2,33)	0,362
INR	1,12 (1,01 -1,3)	1,2 (1,1 -1,3)	0,048
TRİGLİSERİD (mg/dL)	134 (95 -191)	169 (115 -221)	0,045
HDL (mg/dL)	34 (24 -45)	24 (17 -34)	<0,001
LDL (mg/dL)	94 (72 -132)	99 (63 -155)	0,941
NON HDL (mg/dL)	126 (103 -162)	139 (93 -184)	0,366

Hastane yatış sürecinde mortalite gerçekleşmeyen katılımcılar ile gerçekleşen katılımcıların yaş, vücut sıcaklığı ve saturasyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Hastane yatış sürecinde mortalite gerçekleşmeyen katılımcılar ile gerçekleşen katılımcıların sistolik kan basıncı ($p=0,001$), diyastolik kan basıncı ($P=0,029$), nabız ($p=0,003$), solunum sayısı ($p<0,005$), GKS ($p<0,001$) değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür.

Yatış süreci boyunca mortalite gelişen grupta şiddetli kolanjit oranı %81,0 olarak görülmüşken bu oran gelişmeyen grupta %19 olarak görüldü ($p<0,001$)

Tablo 6. Mortaliteye göre karşılaştırmalı demografik ve klinik bulgular

	MORTALİTE YOK	EX	
	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	p
YAŞ	68 (58 -79)	75 (63 -82)	0,222
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	120 (109 -131)	105 (95 -115)	0,001
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	70 (60 -75)	62 (60 -65)	0,029
NABİZ (atım/dk)	84 (75 -90)	92 (85 -104)	0,003
ATEŞ (°C)	36,7 (36,5 -36,8)	36,8 (36,5 -37,2)	0,143
SOLUNUM SAYISI (solunum /dk)	16 (15 -17)	17 (16 -20)	0
SATURASYON (SaO2)	95 (92 -96)	93 (92 -95)	0,073
GKS	15 (15 -15)	15 (14 -15)	0,001
	n(%)	n(%)	
KADIN	62(43,7)	11(52,4)	0,453
KAH	48(33,8)	7(33,3)	0,966
KKY	33(23,2)	5(23,8)	0,954
PAH	2(1,4)	1(4,8)	0,286
SVO	12(8,5)	4(19)	0,128
DEMANS	9(6,4)	2(9,5)	0,594
KOAH	16(11,3)	5(23,8)	0,109
BAĞ DOKU HASTALIKLARI	1(0,7)	0(0)	
KARACİĞER HASTALIKLARI	27(19)	13(61,9)	<0,001
GASTRİK ÜLSER	20(14,1)	6(28,6)	0,091
DM	52(36,6)	4(19)	0,114
HEMİPLEJİ	3(2,1)	2(9,5)	0,066
KBH	30(21,1)	5(23,8)	0,78
DM ORGAN HASARI	21(14,8)	3(14,3)	0,952
AIDS	0(0)	1(4,8)	
HİPERLİPİDEMİ	37(26,1)	6(28,6)	0,807
HT	82(57,7)	11(52,4)	0,643
KOLESİSTEKTOMİ	24(16,9)	4(19)	0,808
SEMPATOM			
KARIN AĞRISI	68(47,9)	5(23,8)	0,001
ATEŞ	0(0)	0(0)	
SARILIK	6(4,2)	1(4,8)	
KARIN AĞRISI+ATEŞ	27(19)	1(4,8)	

Tablo 6. (devam) Mortaliteye göre karşılaştırmalı demografik ve klinik bulgular

KARIN AĞRISI+ATEŞ+SARILIK	6(4,2)	4(19)	
KARIN AĞRISI+SARILIK	35(24,6)	9(42,9)	
ATEŞ+SARILIK	0(0)	1(4,8)	
KOLANJİT ÖYKÜSÜ	37(26,1)	11(52,4)	0,014
İNOTROP İHTİYACI	7(4,9)	13(61,9)	<0,000
ANTİBİYOTİK	137(96,5)	21(100)	0,382
GRAM BOYAMA			
GRAM BOYAMA YOK	114(80,3)	9(42,9)	0,001
GRAM POZİTİF	7(4,9)	2(9,5)	
GRAM NEGATİF	21(14,8)	10(47,6)	
KÜLTÜRDE ÜREME			
ÜREME YOK	114(80,3)	9(42,9)	0,005
E. COLİ	11(7,7)	6(28,6)	
KLEBSİELLA	8(5,6)	3(14,3)	
ENTEROCOCCUS	7(4,9)	2(9,5)	
PSEUDOMONAS	2(1,4)	1(4,8)	
EŞLİK EDEN KOLESİSTİT	32(22,5)	0(0)	0,015
EŞLİK EDEN PANKREATİT	24(16,9)	5(23,8)	0,44
CERRAHİ İŞLEM İHTİYACI YOK	138(97,2)	21(100)	0,436
GİRİŞİMSEL İŞLEM İHTİYACI	103(72,5)	13(61,9)	0,316
ERCP-PTK İHTİYACI			
GİRİŞİMSEL İŞLEM İHTİYACI YOK	39(27,5)	8(38,1)	0,001
ERCP	82(57,7)	4(19)	
PTK	17(12)	9(42,9)	
ERCP+PTK	4(2,8)	0(0)	
KOLANJİT ŞİDDETİ			
HAFİF	71(50)	1(4,8)	<0,001
ORTA	44(31)	3(14,3)	
ŞİDDETLİ	27(19)	17(81)	
SEVERE	27(19)	17(81)	<0,001

Hastane yatış sürecinde mortalite gerçekleşmeyen hastalarda MUC5AC seviyesinin ortancası 3,25 (CAA: 1,66 -6,27), mortalite gerçekleşen hastalarda ise

MUC5AC seviyesinin ortancası 11,65 (CAA: 6 -94,49) olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Hastane yatış sürecinde mortalite gerçekleşmeyen hastalarda CA19-9 seviyesinin ortancası 74,3 (CAA: 20,09 -1522), mortalite gerçekleşen hastalarda ise CA19-9 seviyesinin ortancası 864,21 (72,58 - 14994,01) olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,017$).

Hastane yatış sürecinde mortalite gerçekleşmeyen katılımcılar ile gerçekleşen katılımcıların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde AST seviyeleri ($p=0,015$), GGT seviyeleri ($p=0,009$), total bilirubin seviyeleri ($p=0,035$), direk bilirubin seviyeleri ($p=0,034$), sodyum seviyeleri ($p=0,036$), hemoglobin seviyeleri ($p=0,002$) ve INR seviyeleri ($p=0,008$) arasında anlamlı farklılık görülmüştür.

Tablo 7. Mortaliteye göre karşılaştırmalı laboratuvar bulguları

	MORTALİTE YOK	EX	
	Medyan (CAA)	Medyan (CAA)	P
MUC5AC (ng /mL)	3,25 (1,66 -6,27)	11,65 (6 -94,49)	<0,001
CA19-9 (U/ml)	74,3 (20,09 -1522)	864,21 (72,58 - 14994,01)	0,017
GLUKOZ (mg/dl)	111 (91 -146)	100 (88 -119)	0,328
AST (IU/L)	160 (80 -261)	89 (57 -147)	0,015
ALT (IU/L)	157 (75 -293)	51 (31 -83)	0
ALP (IU/L)	344 (191 -554)	329 (257 -546)	0,658
GGT (IU/L)	344 (232 -611)	205 (186 -417)	0,009
AMİLAZ (U/L)	56 (36 -128)	37 (17 -88)	0,013
LİPAZ (U/L)	41 (27 -95)	25 (16 -137)	0,069
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	4,9 (2,7 -9)	8,3 (4,2 -11,5)	0,035
DİREK BİLİRUBİN (mg/dL)	3,6 (1,8 -6,7)	6,6 (3,05 -9,1)	0,034
ÜRE (mg/dL)	36,38 (27,82 -48,36)	47 (32 -54)	0,09
KREATİNİN (mg/dL)	0,81 (0,65 -0,98)	0,71 (0,54 -0,9)	0,093
LDH (U/L)	315 (242 -412)	392 (262 -537)	0,078
SODYUM (mg/dL)	137,75 (135 -140)	135 (132 -138)	0,036
POTASYUM (mg/dL)	4 (3,7 -4,38)	4,1 (3,5 -4,6)	0,552
KALSİYUM (mg/dL)	8,7 (8,39 -9,2)	8,8 (8,4 -9,7)	0,39

Tablo 7. (devam) Mortaliteye göre karşılaştırmalı laboratuvar bulguları

ALBUMİN (mg/dL)	36,31 (32 -40,59)	26 (23 -32)	0
HEMATOKRİT (%)	38,8 (33,8 -42,7)	32,9 (30,3 -39)	0,003
HEMOGLOBİN (g/dL)	12,4 (10,8 -13,8)	10,8 (9,6 -12,5)	0,002
LENFOSİT SAYISI (10 ³ µl)	1,15 (0,62 -1,56)	1,12 (0,69 -1,62)	0,588
LENFOSİT%	11,7 (5,3 -19,4)	11 (8,7 -13,9)	0,792
MCV (µm ³)	90,85 (88,2 -94,7)	92,7 (90,4 -95,1)	0,145
NÖTROFİL SAYISI (10 ³ µl)	7,6 (5,22 -11,79)	8,29 (6,21 -10,65)	0,77
NÖTROFİL%	80,15 (70 -88,9)	80,2 (74,4 -85,3)	0,768
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI	6,61 (3,53 -16,69)	7,49 (5,65 -9,89)	0,774
TROMBOSİT SAYISI (mm ³)	237,5 (181 -299)	279 (143 -313)	0,87
RDW (%)	14,8 (14,05 -16,35)	17,8 (15,4 -18,4)	0
WBC (10 ³ µl)	9,88 (7,2 -13,54)	10,3 (8,57 -14,19)	0,638
CRP (U/L)	71,5 (24 -139)	76 (33,1 -134,4)	0,591
PROKALSİTONİN (ng/dl)	0,59 (0,18 -4,69)	0,55 (0,24 -1,27)	0,919
INR	1,16 (1,06 -1,3)	1,3 (1,2 -1,4)	0,008
TRİGLİSERİD (mg/dL)	148 (108 -215)	154 (118 -192)	0,765
HDL (mg/dL)	30 (23 -42)	20 (16 -25)	0
LDL (mg/dL)	100 (68 -145)	91 (68,4 -126)	0,362
NON HDL (mg/dL)	133 (98 -176)	120 (89 -164)	0,472

Hastane yatış sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen katılımcılar ile gelişen katılımcıların vücut sıcaklığı, solunum sayısı, GKS, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Hastane yatış sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gerçekleşmeyen katılımcılar ile gerçekleşen katılımcıların yaş ($p=0,010$), nabız ($p=0,010$), satürasyon ($p=0,009$) değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Yatış sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen hastalar ek hastalıklar yönünden karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

Yatış sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda inotrop ihtiyacı oranı %20,8 iken bu oran yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen grupta %5,5 olarak saptanmıştır

(p=0,003). Yatış sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastaların %34,7'sinde şiddetli kolanjit izlenmişken bu oran yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen grupta %20,9 olarak saptanmıştır (p=0,048).

Tablo 8. YBU yatış ihtiyacına göre karşılaştırmalı demografik ve klinik bulgular

	YB İHTİYACI OLMAYANLAR	YB İHTİYACI OLANLAR	
	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	P
YAŞ	67 (56 -76)	74 (63 -82)	0,01
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	120 (109 -135)	114 (102 -130)	0,052
DIYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	70 (60 -75)	65 (60 -75)	0,349
NABİZ (atım/dk)	84 (75 -88)	87 (80 -98)	0,01
ATEŞ (°C)	36,7 (36,5 -36,8)	36,7 (36,4 -37,2)	0,556
SOLUNUM SAYISI (solunum /dk)	16 (15 -16)	16 (15 -18)	0,066
SATURASYON (SaO2)	95 (92 -97)	94 (92 -95)	0,009
GKS	15 (15 -15)	15 (15 -15)	0,105
	n(%)	n(%)	
KADIN	34(37,4)	39(54,2)	0,032
KAH	25(27,5)	30(41,7)	0,057
KKY	16(17,6)	22(30,6)	0,052
PAH	2(2,2)	1(1,4)	0,703
SVO	6(6,6)	10(13,9)	0,12
DEMANS	3(3,3)	8(11,3)	0,045
KOAH	12(13,2)	9(12,5)	0,897
BAĞ DOKU HASTALIKLARI	1(1,1)	0(0)	
KARACİĞER HASTALIKLARI	21(23,1)	19(26,4)	0,626
GASTRİK ÜLSER	13(14,3)	13(18,1)	0,514
DM	37(40,7)	19(26,4)	0,057
HEMİPLEJİ	1(1,1)	4(5,6)	0,101
KBH	21(23,1)	14(19,4)	0,575
DM ORGAN HASARI	18(19,8)	6(8,3)	0,041
AIDS	0(0)	1(1,4)	
HİPERLİPİDEMİ	29(31,9)	14(19,4)	0,074
HT	52(57,1)	41(56,9)	0,98
KOLESTİTEKTOMİ	16(17,6)	12(16,7)	0,878

Tablo 8. (devam) YBU yatış ihtiyacına göre karşılaştırmalı demografik ve klinik bulgular

SEMPATOM			
KARIN AĞRISI	46(50,5)	27(37,5)	0,143
ATEŞ	0(0)	0(0)	
SARILIK	4(4,4)	3(4,2)	
KARIN AĞRISI+ATEŞ	16(17,6)	12(16,7)	
KARIN AĞRISI+ATEŞ+SARILIK	2(2,2)	8(11,1)	
KARIN AĞRISI+SARILIK	23(25,3)	21(29,2)	
ATEŞ+SARILIK	0(0)	1(1,4)	
KOLANJİT ÖYKÜSÜ	24(26,4)	24(33,3)	0,333
İNOTROP İHTİYACI	5(5,5)	15(20,8)	0,003
ANTİBİYOTİK	88(96,7)	70(97,2)	0,849
GRAM BOYAMA			
GRAM BOYAMA YOK	73(80,2)	50(69,4)	0,218
GRAM POZİTİF	5(5,5)	4(5,6)	
GRAM NEGATİF	13(14,3)	18(25)	
KÜLTÜRDE ÜREME			
ÜREME YOK	73(80,2)	50(69,4)	0,415
E. COLİ	7(7,7)	10(13,9)	
KLEBSİELLA	4(4,4)	7(9,7)	
ENTEROCOCCUS	5(5,5)	4(5,6)	
PSEUDOMONAS	2(2,2)	1(1,4)	
EŞLİK EDEN KOLESİSTİT	20(22)	12(16,7)	0,397
EŞLİK EDEN PANKREATİT	13(14,3)	16(22,2)	0,188
CERRAHİ İŞLEM İHTİYACI YOK	89(97,8)	70(97,2)	0,812
İŞLEM İHTİYACI	62(68,1)	54(75)	0,336
ERCP-PTK İHTİYACI			
GİRİŞİMSSEL İŞLEM İHTİYACI YOK	29(31,9)	18(25)	0,103
ERCP	50(54,9)	36(50)	
PTK	9(9,9)	17(23,6)	
ERCP+PTK	3(3,3)	1(1,4)	
KOLANJİT ŞİDDETİ			
HAFİF	51(56,)	21(29,2)	0,003
ORTA	21(23,1)	26(36,1)	
ŞİDDETLİ	19(20,9)	25(34,7)	
SEVERE	19(20,9)	25(34,7)	0,048

Hastane yatış sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen hastalarda MUC5AC seviyesinin ortancası 3,25 (ÇAA:1,65 -6,35), yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda ise MUC5AC seviyesinin ortancası 5,68 (ÇAA: 3,01 -7,2) olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir. (p=0,092). Hastane yatış sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen hastalarda CA19-9 seviyesinin ortancası 84,3 (ÇAA: 21,46 -2441), yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda ise CA19-9 seviyesinin ortancası 143 (ÇAA: 21 -2433) olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir. (p=0,692).

Hastane yatış sürecinde yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen katılımcılar ile gerçekleşen katılımcıların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ALT seviyeleri (p=0,009), GGT seviyeleri (p=0,010), albümin (p=0,018), nötrofil (p=0,011), beyaz küre (p=0,015), CRP (p=0,028) ve INR seviyeleri (p=0,008) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tablo 9. YBU yatış ihtiyacına göre karşılaştırmalı laboratuvar bulguları

	YB İHTİYACI OLMAYANLAR	YB İHTİYACI OLANLAR	
	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	P
MUC5AC (ng /mL)	3,25 (1,65 -6,35)	5,68 (3,01 -7,2)	0,09
CA19-9 (U/ml)	84,3 (21,46 -2441)	143 (21 -2433)	0,692
GLUKOZ (mg/dl)	112 (91 -143)	107 (90 -133)	0,402
AST (IU/L)	168 (82 -253)	113 (64 -222)	0,132
ALT (IU/L)	177 (73 -299)	99 (56 -217)	0,009
ALP (IU/L)	337 (189 -589)	340 (218 -525)	0,82
GGT (IU/L)	426 (240 -639)	302 (194 -451)	0,01
AMİLAZ (U/L)	55 (36 -96)	54 (29 -131)	0,702
LİPAZ (U/L)	43,6 (28 -83)	34,1 (20,5 -140,5)	0,327
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	4,7 (2,6 -9)	5,4 (3,4 -10,13)	0,164
DİREK BİLİRUBİN (mg/dL)	3,5 (1,7 -6,7)	4,2 (2,54 -8,1)	0,152
ÜRE (mg/dL)	36 (26 -45)	40,01 (29,98 -52,75)	0,056
KREATİNİN (mg/dL)	0,85 (0,66 -0,99)	0,76 (0,61 -0,97)	0,224
LDH (U/L)	319 (242 -424)	320 (255 -433)	0,498

Tablo 9. (devam) YBU yatış ihtiyacına göre karşılaştırmalı laboratuvar bulguları

SODYUM (mg/dL)	138 (135 -140)	136,8 (134 -139,7)	0,117
POTASYUM (mg/dL)	4 (3,7 -4,34)	4 (3,7 -4,5)	0,351
KALSIYUM (mg/dL)	8,7 (8,39 -9,2)	8,84 (8,35 -9,3)	0,577
ALBUMİN (mg/dL)	37,27 (31 -41,15)	34,74 (29 -37,94)	0,018
HEMATOKRİT (%)	38,8 (33,6 -43,2)	37,7 (32,6 -42)	0,375
HEMOGLOBİN (g/dL)	12,4 (10,5 -14)	12,2 (10,05 -13,4)	0,249
LENFOSİT SAYISI (10 ³ µl)	1,2 (0,66 -1,67)	1,1 (0,63 -1,46)	0,318
LENFOSİT%	13,4 (6,6 -20,5)	9,8 (5,35 -14,2)	0,011
MCV (µm ³)	90,7 (88,3 -94,9)	92 (88,6 -94,85)	0,659
NÖTROFİL SAYISI (10 ³ µl)	6,52 (4,9 -11)	8,9 (5,82 -12,74)	0,011
NÖTROFİL%	76,9 (68,2 -86,6)	83 (74,45 -89,15)	0,01
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI	5,82 (3,28 -12,39)	8,68 (5,23 -16,8)	0,007
TROMBOSİT SAYISI (mm ³)	248 (182 -311)	219 (169 -302,5)	0,195
RDW (%)	14,8 (13,8 -16,4)	15,2 (14,3 -17,4)	0,059
WBC (10 ³ µl)	8,88 (6,88 -12,75)	11,12 (8,37 -14,93)	0,015
CRP (U/L)	60 (20,2 -108)	78,6 (36 -181)	0,028
PROKALSİTONİN (ng/dl)	0,44 (0,15 -2,47)	0,75 (0,22 -5,47)	0,088
INR	1,1 (1,03 -1,3)	1,2 (1,1 -1,35)	0,008
TRİGLİSERİD (mg/dL)	150 (105 -207)	156,5 (108,5 -219)	0,577
HDL (mg/dL)	33 (23 -41,5)	24 (19 -34,5)	0,012
LDL (mg/dL)	106 (71,5 -154)	91 (67,5 -131,5)	0,165
NON HDL (mg/dL)	134 (105,5 -178)	125,5 (88,5 -168,5)	0,344

Şiddetli akut kolanjitli ve şiddetli olmayan akut kolanjitli katılımcıların yaş ve saturasyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Şiddetli akut kolanjitli ve şiddetli olmayan akut kolanjitli katılımcıların nabız ($p<0,001$), ateş ($p=0,003$), GKS ($p<0,001$), sistolik kan basıncı ($p<0,001$) ve diyastolik kan basıncı ($p=0,009$) değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür.

Şiddetli olmayan kolanjit hastalarında inotrop ihtiyacı gelişmemişken bu oran şiddetli kolanjit hastalarında (%45,5) olarak saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 10. Kolanjit şiddetine göre karşılaştırılmalı demografik ve klinik bulgular

	NON-SEVERE	SEVERE	
	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	P
YAŞ	68 (57 -80)	71 (63 -78)	0,441
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	120 (110 -135)	107 (97 -121)	<0,001
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	70 (62 -75)	63 (59 -72)	0,009
NABİZ (atım/dk)	84 (75 -89)	90 (85 -101)	<0,001
ATEŞ (°C)	36,7 (36,5 -36,8)	36,8 (36,6 -37,6)	0,003
SOLUNUM SAYISI (solunum /dk)	16 (15 -17)	16 (16 -18)	0,014
SATURASYON (SaO2)	95 (93 -97)	93 (91 -95)	0,01
GKS	15 (15 -15)	15 (14 -15)	<0,001
	n(%)	n(%)	
KADIN	52(43,7)	21(47,7)	0,646
KAH	39(32,8)	16(36,4)	0,667
KKY	27(22,7)	11(25)	0,757
PAH	1(0,8)	2(4,5)	0,118
SVO	11(9,2)	5(11,4)	0,686
DEMANS	5(4,2)	6(13,6)	0,034
KOAH	12(10,1)	9(20,5)	0,079
BAĞ DOKU HASTALIKLARI	1(0,8)	0(0)	
KARACİĞER HASTALIKLARI	22(18,5)	18(40,9)	0,003
GASTRİK ÜLSER	16(13,4)	10(22,7)	0,151
DM	44(37)	12(27,3)	0,247
HEMİPLEJİ	4(3,4)	1(2,3)	0,72
KBH	22(18,5)	13(29,5)	0,127
DM ORGAN HASARI	19(16)	5(11,4)	0,462
AIDS	0(0)	1(2,3)	
HİPERLİPİDEMİ	29(24,4)	14(31,8)	0,338
HT	67(56,3)	26(59,1)	0,75
KOLESTİTEKTOMİ	21(17,6)	7(15,9)	0,794

Tablo 10. (devam) Kolanjit şiddetine göre karşılaştırılmalı demografik ve klinik bulgular

SEMPATOM			
KARIN AĞRISI	57(47,9)	16(36,4)	0,057
ATEŞ	0(0)	0(0)	
SARILIK	6(5)	1(2,3)	
KARIN AĞRISI+ATEŞ	22(18,5)	6(13,6)	
KARIN AĞRISI+ATEŞ+SARILIK	4(3,4)	6(13,6)	
KARIN AĞRISI+SARILIK	30(25,2)	14(31,8)	
ATEŞ+SARILIK	0(0)	1(2,3)	
KOLANJİT ÖYKÜSÜ	31(26,1)	17(38,6)	0,118
İNOTROP İHTİYACI	0(0)	20(45,5)	<0,001
ANTİBİYOTİK	116(97,5)	42(95,5)	0,506
GRAM BOYAMA			
GRAM BOYAMA YOK	97(81,5)	26(59,1)	0,003
GRAM POZİTİF	7(5,9)	2(4,5)	
GRAM NEGATİF	15(12,6)	16(36,4)	
KÜLTÜRDE ÜREME			
ÜREME YOK	97(81,5)	26(59,1)	0,015
E. COLİ	8(6,7)	9(20,5)	
KLEBSİELLA	5(4,2)	6(13,6)	
ENTEROCOCCUS	7(5,9)	2(4,5)	
PSEUDOMONAS	2(1,7)	1(2,3)	
EŞLİK EDEN KOLESİSTİT	27(22,7)	5(11,4)	0,106
EŞLİK EDEN PANKREATİT	21(17,6)	8(18,2)	0,937
CERRAHİ İŞLEM İHTİYACI YOK	116(97,5)	43(97,7)	0,928
İŞLEM İHTİYACI	87(73,1)	29(65,9)	0,368
ERCP -PTK İHTİYACI			
GİRİŞİMSEL İŞLEM İHTİYACI YOK	32(26,9)	15(34,1)	0,259
ERCP	68(57,1)	18(40,9)	
PTK	17(14,3)	9(20,5)	
ERCP+PTK	2(1,7)	2(4,5)	

Şiddetli olmayan akut kolanjitli hastalarda MUC5AC seviyesinin ortancası 4,88 (ÇAA:1,68-6,27), şiddetli akut kolanjitli hastalarda ise MUC5AC seviyesinin ortancası 6,14 (ÇAA: 3 -9,44) olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir. (p=0,100). Şiddetli olmayan akut kolanjitli hastalarda CA19-9 seviyesinin ortancası 77,93 (ÇAA: 21 -1994), şiddetli akut kolanjitli hastalarda ise CA19-9 seviyesinin ortancası 175,93 (ÇAA: 24,2 -7746) olarak bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir. (p=0,182).

Şiddetli kolanjiti olan ve olmayan hastalar ile laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ALT seviyeleri (p=0,001), GGT seviyeleri (p=0,006), albümin (p<0,001), hemoglobin (p=0,005), CRP (p=0,008) ve INR seviyeleri (p<0,001) arasında anlamlı farklılık görülmüştür.

Tablo 11. Kolanjit şiddetine göre karşılaştırılmalı laboratuvar bulguları

	NON-SEVERE	SEVERE	
	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	P
MUC5AC (ng /mL)	4,88 (1,68 -6,27)	6,14 (3 -9,44)	0,1
CA19-9 (U/ml)	77,93 (21 -1994)	175,93 (24,2 -7746)	0,182
GLUKOZ (mg/dl)	112 (93 -147)	103 (89 -134)	0,315
AST (IU/L)	161 (74 -277)	112 (65 -178)	0,048
ALT (IU/L)	165 (85 -312)	73 (46 -128)	<0,001
ALP (IU/L)	351 (191 -589)	307 (207 -515)	0,574
GGT (IU/L)	357 (238 -624)	271 (170 -432)	0,006
AMİLAZ (U/L)	56 (39 -128)	43 (24 -111)	0,091
LİPAZ (U/L)	42,5 (28 -110,4)	29 (17,5 -106)	0,027
TOTAL BİLİRÜBİN (mg/dL)	4,9 (2,99 -9)	6,15 (2,8 -11,34)	0,265
DİREK BİLİRÜBİN (mg/dL)	3,7 (1,8 -6,6)	4,2 (2 -8,8)	0,196
ÜRE (mg/dL)	36 (27,82 -44,94)	48 (32 -62)	0,002
KREATİNİN (mg/dL)	0,79 (0,65 -0,93)	0,84 (0,62 -1,27)	0,26
LDH (U/L)	304 (243 -418)	330 (243 -450)	0,531
SODYUM (mg/dL)	137,9 (135 -140)	137 (132,5 -139)	0,048
POTASYUM (mg/dL)	4 (3,7 -4,4)	3,9 (3,7 -4,4)	0,849
KALSIYUM (mg/dL)	8,77 (8,4 -9,2)	8,55 (8 -9,3)	0,205
ALBUMİN (mg/dL)	37,48 (33 -41,17)	29 (25,5 -34,91)	<0,001
HEMATOKRİT (%)	38,9 (34,6 -42,7)	34,45 (30,35 -41,7)	0,005

Tablo 11. (devam) Kolanjit şiddetine göre karşılaştırılmalı laboratuvar bulguları

HEMOGLOBİN (g/dL)	12,45 (11 -13,7)	10,8 (9,75 -13,25)	0,005
LENFOSİT SAYISI (10 ³ µl)	1,2 (0,64 -1,62)	1,1 (0,62 -1,5)	0,441
LENFOSİT%	12,3 (6,4 -20,2)	9,9 (5,2 -13,7)	0,061
MCV (µm ³)	90,6 (88,4 -94,5)	92,5 (88,4 -95,6)	0,213
NÖTROFİL SAYISI (10 ³ µl)	7,13 (4,89 -11,79)	8,4 (6,54 -11,88)	0,197
NÖTROFİL%	79,5 (68,8 -88,2)	81,5 (74,35 -88,4)	0,318
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI	6,47 (3,43 -13,57)	7,87 (5,45 -16,1)	0,129
TROMBOSİT SAYISI (mm ³)	246 (191 -311)	213,5 (156,5 -281,5)	0,07
RDW (%)	14,7 (14 -15,9)	16,55 (14,75 -17,85)	<0,001
WBC (10 ³ µl)	9,6 (6,78 -13,41)	10,3 (8,52 -14,02)	0,235
CRP (U/L)	60 (20 -114)	88,35 (42,75 -198,35)	0,008
PROKALSİTONİN (ng/dl)	0,47 (0,17 -2,47)	0,81 (0,25 -5,47)	0,11
INR	1,1 (1,05 -1,22)	1,35 (1,2 -1,6)	<0,001
TRİGLİSERİD (mg/dL)	148 (108,5 -208)	163,5 (106,5 -262,5)	0,221
HDL (mg/dL)	31 (22 -43)	24 (19 -33)	0,013
LDL (mg/dL)	106 (70 -146,5)	88,5 (66,5 -130,5)	0,207
NON HDL (mg/dL)	135,5 (101 -179,5)	119 (88,5 -165,5)	0,278

Tablo 12. MUC5AC, Total Bilirubin, CA19-9 EAA'nın maligniteyi öngörmedeki performanslarının karşılaştırılması

	EAA	p	%95 güven aralığı
MUC5AC	0,800	0,036	0,729 - 0,872
Total Bilirubin	0,752	0,040	0,673 - 0,831
CA19-9	0,658	0,045	0,569 - 0,747
	EAA farkı	p	%95 güven aralığı
MUC5AC - CA19-9	0,143	0,007	0,039 - 0,246
MUC5AC- total bilirubin	0,049	0,347	-0,053 - 0,150
CA19-9 -Total Bilirubin	-0,094	0,093	-0,204 - 0,016

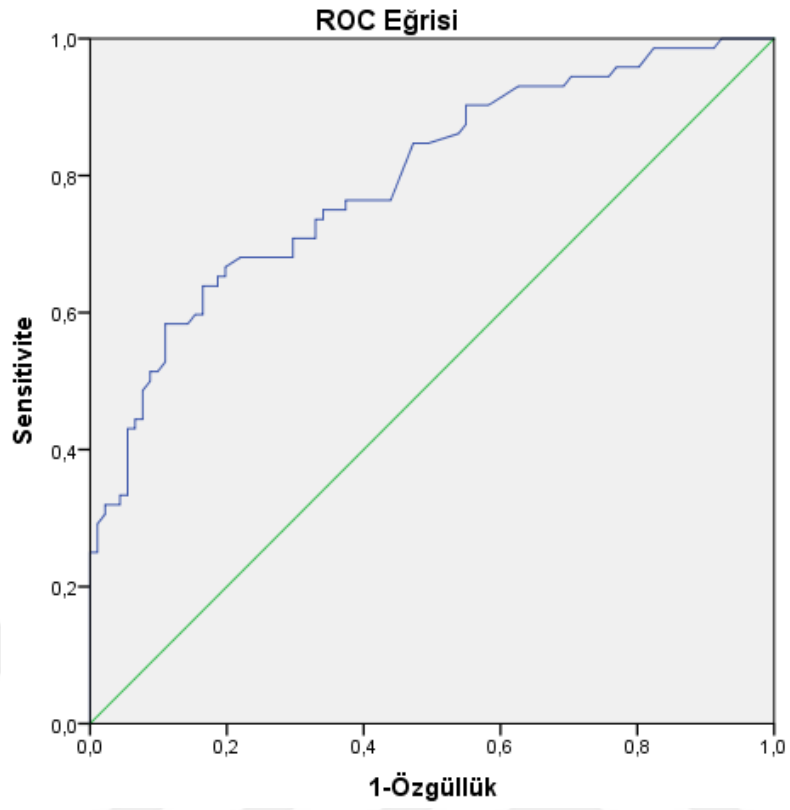
MUC5A, CA19-9 ve total bilirubin değerleri ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde EAA'lar sırası ile 0,800; 0,658 ve 0,752 olarak hesaplanmış olup p değerleri <0,05 'in altında bulunmuştur.

Testlerin ROC eğrileri ikili olarak karşılaştırıldıklarında MUC5AC ve CA19-9 ROC eğrilerinde, eğri altındaki alan farkları MUC5AC 'de eğri altındaki alan 0,143 fazla bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,007)

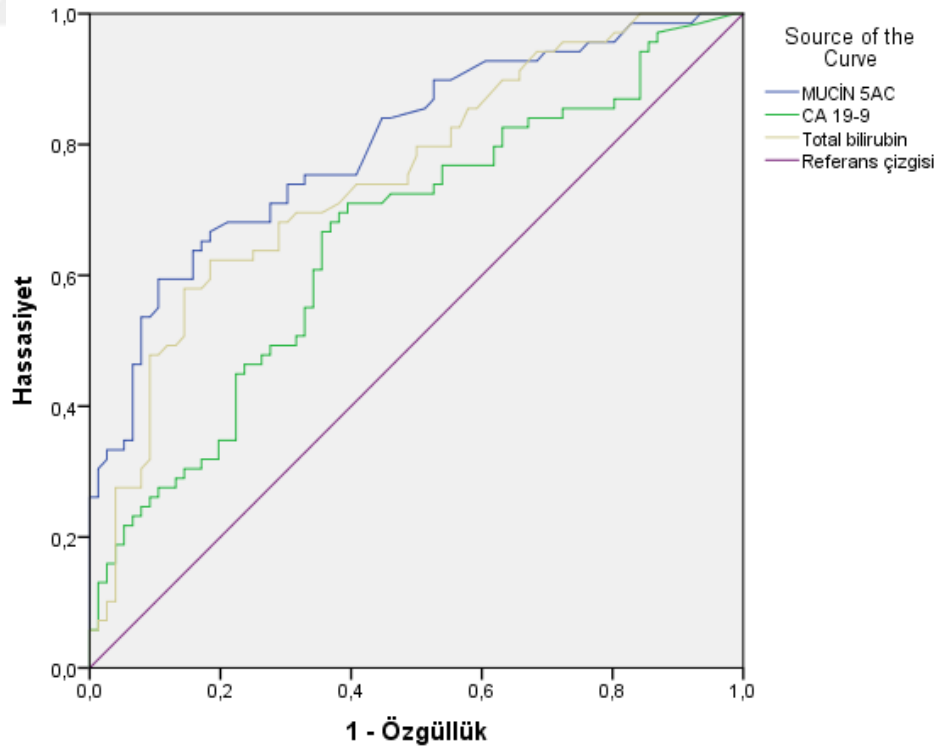
Çok değişkenli regresyon analizinde benign ve malign ayırımında bağımsız belirteç olarak bulunan MUC5AC'ye, ROC eğrisi ile sınır değer 6,2 ng/ml (pozitif prediktif değer %79,2, negatif prediktif değer %72,7; hassaslık %58,3, özgülük %89,0) olarak belirlendi.

Çok değişkenli regresyon analizinde benign ve malign ayırımında bağımsız belirteç olarak bulunan total bilirubin değerine, ROC eğrisi ile sınır değer 7,0 mg/dl (pozitif prediktif değer %74,6, negatif prediktif değer %73,1; hassaslık %61,1, özgülük %83,5) olarak belirlendi.

CA19-9 seviyesi tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde malign kolanjit ile ilişkili bulunmuştur. CA19-9 için eşik değer 75 U/ml olup hassaslık %69,6, özgülük %61,8 PPD %62,3 NPD %69,1 olarak saptanmıştır.



Şekil 1. MUC5AC için malignite tahmin performansı



Şekil 2. MUC5AC, CA19-9 ve Total Bilirubin malignite tahmin performansı

Tablo 13. Regresyon analizi malignite

Değişken	Tek Değişkenli Regresyon Analizi		Çok Değişkenli Regresyon Analizi*	
	OR (GA %95)	p	OR (GA %95)	p
MUC5AC (ng /mL)	1,275 (1,115 - 1,458)	0,032	1,285 (1,119 - 1,476)	<0,001
MUC5AC>6,2 (ng /mL)	10,182 (4,643 - 22,33)	<0,001	10,195 (4,517 - 23,007)	<0,001
CA19-9 (U/ml)	1,000 (1,000 - 1,000)	0,029	1,000 (1,000 - 1,000)	0,033
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	1,228 (1,131 - 1,333)	<0,001	1,228 (1,13 - 1,334)	<0,001
ALP (IU/L)	1,001 (1 - 1,001)	0,138		
ALBUMİN (mg/dL)	0,928 (0,885 - 0,973)	0,002	0,917 (0,872 - 0,964)	0,001
TOTAL BİLİRUBİN> 7 mg/dl	7,962 (3,842 - 16,502)	<0,001	7,777 (3,719 - 16,263)	<0,001
ŞİDDETLİ KOLANJİT	2,292 (1,132 - 4,64)	0,021		

* Her bir değişken çoklu lojistik regresyon analizi yönteminde yaş ve cinsiyet ile uyumlandırılmıştır.

MUC5AC seviyesi yüksekliği malign kolanjit vakalarının tanınmasında tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi yöntemlerinde anlamlı bulunması (İhtimal Oranı: 1,285, GA %95 1,119 -1,476) üzerine ROC eğrisi ile MUC5AC için 6,2 ng/mL değeri eşik değer olarak kabul edilmiştir. MUC5AC seviyesi 6,2 ng/mL'nin üzerinde olanlarda malign kolanjit 10,195 kat daha fazla görülmüştür (GA % 95 4,517-23,007).

Total bilirubin seviyesi yüksekliği malign kolanjit vakalarının tanınmasında tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi yöntemlerinde anlamlı bulunması (İhtimal Oranı: 1,228, GA %95 1,130 - 1,334) üzerine ROC eğrisi ile bilirubin için 7,0 mg/dl değeri eşik değer olarak kabul edilmiştir. Bilirubin seviyesi 7,0 mg/dl'nin üzerinde olanlarda malign kolanjit 7,777 kat daha fazla görülmüştür (GA % 95 3,719-16,263).

CA19-9 seviyesi tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde malign kolanjit ile ilişkili bulunmuştur. CA19-9 için eşik değer 75 olup hassaslık %69,6, özgüllük %61,8 PPD %62,3 NPD %69,1 olarak saptanmıştır.

Düşük albumin seviyesi malign grubun teşhisinde anlamlı bulunmuştur. (p= 0,001, OR: 0,917, GA 0,872-0,964). Albumin 33,7 7 mg/dl sınır değer olarak hesaplanmış olup hassaslık %56,9 özgüllük %75,8 PPD %65,1 NPD %69 saptanmıştır.

Tablo 14. Regresyon analizi mortalite

Değişken	Tek Değişkenli Regresyon Analizi		Çok Değişkenli Regresyon Analizi*	
	OR (GA %95)	p	OR (GA %95)	P
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHG)	0,954 (0,926 - 0,982)	0,001	0,948 (0,917 - 0,979)	0,001
NABIZ (atım/dk)	1,039 (1,011 - 1,067)	0,005	1,044 (1,011 - 1,078)	0,009
SOLUNUM SAYISI (solunum/dk)	1,315 (1,098 - 1,574)	0,003	1,291 (1,063 - 1,597)	0,010
MUC5AC (ng /mL)	1,012 (1,004 - 1,019)	0,001	1,012 (1,004 - 1,020)	0,003
INR	1,179 (0,737 - 1,887)	0,492		
EŞLİK EDEN KOLESİTİT	0 (0 - .)	0,998		
MUC5AC > 6,2 (ng/mL)	6,842 (2,475 - 18,918)	0	6,832 (2,274 - 20,527)	0,001
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dl)	1,057 (0,984 - 1,135)	0,127		
TOTAL BİLİRUBİN > 7(mg/dl)	3,391 (1,314 - 8,754)	0,012	3,888 (1,404 - 10,765)	0,009
SİSTOLİK KAN BASINCI < 100 (mmHG)	8,123 (2,73 - 24,169)	0	12,543 (3,452 - 45,572)	<0,001
ŞİDDETLİ KOLANJİT	18,102 (5,635 - 58,152)	0	20,809 (5,899 - 73,404)	<0,001

* Çoklu lojistik regresyon analizinde her bir değişken yaş, cinsiyet, KAH, KKY, SVO, Demans, ve KOAH ile uyumlandırılmıştır.

Düşük sistolik kan basıncı, yüksek nabız ve yüksek solunum sayısı yapılan regresyon analizlerinde mortalite üzerinde bağımsız belirteçler olarak bulunmuştur. Sistolik kan basıncı ihtimal oranı 0,948 (%95 GA: 0,917 - 0,979), nabız için ihtimal oranı 1,044 (%95 GA: 1,011 - 1,078), solunum sayısı için ihtimal oranı 1,291 (%95 GA: 1,063-1,597) olarak bulunmuştur.

MUC5AC seviyesi mortalite için bağımsız belirteç olarak bulunmuştur (OR: 1,012, %95 GA:1,004 - 1,020). MUC5AC seviyesinin 6,2 ng /mL 'nin üzerinde olmasının mortaliteyi 6,832 kat artırdığı (%95 GA: 2,274 - 20,527) gösterildi.

Bilirubin seviyesinin 7 mg/dL'nin üzerinde olmasının 3,888 kat mortalite ilişkili olduğu gösterildi (%95 GA: 1,404 - 10,765).

Tokyo kriterlerine göre şiddetli kolanjit mevcudiyeti mortaliteyi 20,809 kat artırdığı görüldü (%95 GA:5,899 - 73,404).

Tablo 15. Regresyon analizi uzamış yatış

Değişken	Tek Değişkenli Regresyon Analizi		Çok Değişkenli Regresyon Analizi*	
	OR (GA %95)	p	OR (GA %95)	P
MUC5AC (ng /mL)	1,003 (0,996 - 1,013)	0,363		
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	1,113 (1,039 - 1,193)	0,002	1,082 (1,009 - 1,160)	0,026
AST (IU/L)	0,997 (0,995 - 0,999)	0,005	0,997 (0,994 - 0,999)	0,004
ALT (IU/L)	0,998 (0,996 - 0,999)	0,012	0,997 (0,995 - 0,999)	0,010
INR	1,275 (0,662 - 2,456)	0,468		
İŞLEM İHTİYACI	4,137 (2,016 - 8,487)	<0,001	4,210 (2,033 - 8,720)	<0,001
ŞİDDETLİ KOLANJİT	2,049 (0,977 - 4,300)	0,058	2,464 (1,098 - 5,528)	0,029

* Çoklu regresyon analizinde tüm değişkenler yaş cinsiyet ve işlem ihtiyacı ile uyumlandırılmıştır.

Total bilirubin seviyesindeki her 1 birimlik artışın uzamış yatışı 1,082 kat artırdığı görüldü (%95 GA: 1,009 - 1,160). Şiddetli kolanjiti olanlarda uzamış yatış 2,464 kat daha fazla görüldü (%95 GA: 1,098 - 5,528). Yatış sürecinde işlem ihtiyacı gelişmesinin uzamış yatışı 4,21 kat artırdığı görüldü (%95 GA: 2,033 - 8,720).

5. TARTIŞMA

Biliyer obstrüksiyonunun en sık nedeni koledokolitiazis olmakla beraber son zamanlarda malignite insidansı artış göstermektedir (6).Etiyolojide yer alan başlıca maligniteler pankreas kanseri ve kolanjiokarsinomlardır (42).Malign tıkanma sarılığının erken evrelerde teşhis edilmesi çok önemlidir. Biliyer obstrüksiyona neden olan biliyer tümörlerin çoğunun prognozu kötüdür, genellikle ileri bir aşamada teşhis edilirler ve hastaların tanı anında ancak %20’den azı rezeke edilebilir düzeydedir(116).

Çalışmamızda akut kolanjit ile hastanemize başvuran hastalarda tümör belirteçlerinden MUC5AC ve CA19-9 düzeyinin malign ve benign etyolojiyi öngörmedeki rolü incelenmiştir. MUC 5AC, CA19-9, total bilirubin seviyesi yüksekliği ve albümin düşüklüğü malign kolanjit vakalarının tanınmasında anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda MUC5AC ‘nin diğer parametrelerden daha değerli olduğu gösterilmiştir.

Biliyer darlığı olan 126 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada yüksek bilirubin, ALP, AST, ALT düzeylerinin malign biliyer hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. 84 µmol/L (4,9 mg/dl) ve üzeri olan serum bilirubin düzeyi malign biliyer darlığın en iyi öngörücüsü olarak değerlendirilmiştir (117).15’i malign toplamda 31 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada bilirubin düzeyinin 4,3 mg/dl veya daha yüksek olması malignite açısından yüksek oranda öngörücü bulunmuştur(118).

Malign safra kanalı darlığı olan hastaları taşlı hastalardan ayırmada karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirildiği çalışmada malign safra kanalı darlığı olan hastalarda plazma bilirubin, ALP ve ALT anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bilirubinin (kesme değer 8,4 mg/dl) ayırım için en iyi karaciğer fonksiyon testi olduğu belirtilmiştir(119).

Malign ve benign biliyer vakaları ayırt etmek için çeşitli laboratuvar verileri, radyolojik bulguları (BT, MR, MRCP) incelemişler ve bilirubin seviyelerinin 8,4 mg/dl üzerinde olanların malign olma olasılıklarının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bilirubin düzeyleri ile malign-benign biliyer darlıkların birbirinden ayırımını yapabilmedeki sensitivite ve spesifite, MR-MRCP (duyarlılık %87,5, özgüllük

%85,5)ile ayrımı yapabilmekteki sensitivite ve spesifiteden daha düşük bulunmuştur(120).

Malign hasta sayısı 72 olan çalışmamızda bilirubin için kesme değeri 7 mg/dl saptanmıştır (Pozitif prediktif değeri %74,6, negatif prediktif değeri %73,1; hassaslık %61,1, özgüllük %83,5) . Bilirubin seviyesi 7,0'ın üzerinde olan hastalarda malignite 7,7 kat daha fazla görülmüştür. Ayrıca, ALT değerinin düşük olması ve ALP değerinin artması maligniteyi öngörmede anlamlı bulunmuştur.

Beslenme eksikliğine ve kaşeksiye bağlı hipoalbuminemi, terminal dönem kanserlerinin önemli bir özelliğidir. Daha önceki aşamalarda ise, serum albümin düzeyindeki azalmaların, malign hücrelerin varlığıyla birlikte gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan (SIRS) kaynaklandığı düşünülmektedir. SIRS'in bir sonucu olarak hipoalbuminemi, azalmış sentez, artan bozulma ve değişen dağılımdan kaynaklanabilir(121). Safra yolu darlığı olduğu varsayılan normal karaciğer fonksiyon test değerlerine sahip 830 hastanın dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışmasında hipoalbuminemi ve izole intrahepatik kanal dilatasyonu saptanması malignite yönünden anlamlı bulunmuştur(122). Prospektif planlanan çalışmamızda albümin düzeyinin düşüklüğü malignite ile ilişkili bulunmuştur. 33,7 mg/dl kesme değeri olarak saptanmıştır. (Hassaslık %56,9, özgüllük %75,8)

Kas kaybı kanser hastalarında sık görülür. Pankreas kanseri hastalarının %89'unda kas kaybı rapor edilmiştir(123).Kreatinin esas olarak kas dokusundan salınır, serum kreatinin düzeyi kas kütlelerinden etkilenir.3060 kanser tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada kreatinin-sistatin C oranı prognostik bir faktör olarak bulunmuştur(124). 625,114 kişi ile yapılan retrospektif bir çalışmada hiponatremi mortalite ve kanserle ilişkili bulunmuştur(125).Danimarka da yapılan hiponatremi saptanan hastalar arasında kanser insidansının araştırıldığı başka bir çalışmada özellikle akciğer, beyin, karaciğer, pankreas, özofagus, böbrek ve hodgkin dışı lenfoma kanserlerinin bir belirteci olabileceği gösterilmiştir(126). Çalışmamızda üre, kreatin ve sodyum değerinin düşük olması maligniteyi öngörmede istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Lipitler hücre döngüsünü düzenler. Hücre çoğalmasını, göçünü ve apoptozu etkiler. Bu nedenle serum lipit seviyelerindeki değişiklikler karsinogeneze

etkilidirler. Artan toplam kolesterolün tümörlerde hücrel proliferasyonu ve anjiyogenezi arttırdığı ve apoptozu inhibe ettiği bildirilmiştir. Serum trigliserit ve LDL seviyelerinin yüksek olması oksidatif stresi ve kronik inflamatuvar durumu indükler böylece kanser hücrelerinin çoğalmasına neden olabilir. HDL ise antioksidatif, antiinflamatuvar ve antiproliferatif özelliklere sahiptir(127). 99 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada safra kesesi kanserleri için düşük HDL düzeyinin pronozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(128).Başka bir çalışmada 172 pankreas dışı kanser hastası ile 260 pankreas kanseri hastası karşılaştırılmıştır. Pankreas kanseri hastaları, pankreas kanser dışı tümör grubuna göre başvuru anında daha yüksek serum trigliserit, kolesterol ve düşük LDL, HDL seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Yüksek LDL reseptör düzeyi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(129).Çalışmamızda malign benign gruplar arasında LDL ve trigliseritin düzeyinin yüksek olması ve HDL düzeyinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

CA19-9 pankreas kanserinde, üst gastrointestinal sistemdeki birçok tümörde, over kanserinde, hepatosellüler kanserde ve kolorektal kanserde yükseklebilmektedir(79).CA19-9 pankreas ve biliyer malign hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca evrelemede, rezektabilite, prognoz ve nüksün değerlendirilmesinde yararlılığı gösterilmiş bir tümör belirtecidir (130). Saluja ve arkadaşları bir çalışmada CA 19- 9 düzeylerinin 100 U/L'nin üzerinde olanların malign olma olasılıklarının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (duyarlılık %83,3, özgüllük %70) (120). Kau ve arkadaşları tarafından kanseri benign biliyer hastalıklardan ayırt etmek için yapılan bir çalışmada CA19-9 'un duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %78,2 ve %81,4 olarak bulunmuştur (131). Pankreas kanserli hastalarında yükselmiş CA19-9 seviyeleri, klinik takip için çok önemlidir (132). Bununla birlikte pankreas kanserli hastaların sadece %65'inde CA 19-9 yükselir, hastalığın erken döneminde her zaman yükselmez ayrıca kronik pankreatit ve diğer inflamatuvar hastalıklar gibi malign olmayan durumlarda da yüksek saptanabilir (133).Yapılan bir çalışmada 96 benign, 129 malign biliyer hastalığı olan kişiler incelenmiştir. CA19-9 ve CEA malign hastalarda daha yüksek seviyelerde ölçülmüş; ancak malign biliyer hastalıkları tanımlamadaki duyarlılığı düşük bulunmuştur. CA 19-9 daha yüksek duyarlılığa %74 düşük özgüllüğe sahipken %34,1; CEA düzeyinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile %42,7 ve %89,9 oranında saptanmıştır (134).Koledokolitiazis gibi benign durumlarda

safrası stazıyla birlikte, epitel hücreleri enflamasyon sonucu bozulur ve çoğalma gösterir. Böylece daha fazla CA19-9 salgılanabilir. Yüksek CA19-9 seviyesi, genellikle safrası kanalın dekompresyonu veya akut kolanjit kliniğinin gerilemesi ile normal seviyeye döner. Safrası kanalı taşı olan akut kolanjitli hastalarda pozitif CA19-9 serum oranı Ker ve arkadaşları tarafından bildirildiği üzere %28'dir (135). Shiozawa ve ark tarafından yapılan çalışmada ise %35,6 dır (136). Malign olmayan hastalıklar için 1000 U/ml'den fazla seviyeler nadirdir (68). Ancak bildirilen bir vakada koledokolitiazis nedeni yatışı yapılan hastanın CA19-9 seviyesi 2192 U/ml ölçülmüş, malign bir nedenden şüphelenilmiş; ancak ERCP ve antibiyoterapi ile tedavi sonrası CA19-9 seviyelerinin normale geldiği gösterilmiştir (137). Bizim çalışmamızda CA19-9 seviyesinin medyan değeri benign hastalarda 51,6 U/ml; malign hastalarda ise 239,12 U/ml olarak görülmüş olup aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. CA19-9 için kesme değeri 75 U/ml olup hassaslık %69,9 ve özgüllük %61,8 bulunmuştur.

Benign biliyer hastalıklarda çok yüksek CA19-9 düzeylerinin görülebilmesi nedeniyle malign benign ayrımını yapabilecek daha farklı moleküllere ihtiyaç duyulmuştur. Son kanıtlar, musinler gibi biyobelirteçlerin, enflamasyonu onkogenik lezyonlardan ayırt etmek için daha spesifik ve saptanabilir olduğunu göstermiştir. MUC5AC'nin patolojik ekspresyonu ise başta pankreas olmak üzere yumurtalık, apendiks ve kolorektal karsinomlarında tespit edilmiştir (12). Malign dokuda yapılan genomik analizler iyi huylu pankreas patolojileri ile karşılaştırıldığında en farklı şekilde eksprese edilen genin MUC5AC olduğunu göstermiştir (138). MUC5AC'nin tek başına pankreas kanserini erken evrede teşhis etmede yararlı olduğunu saptanmıştır. Ayrıca pankreas kanseri prognoz ve tedavi izleminde kullanılabileceğini gösterilmiştir (139). MUC5AC pankreas kanserini benign kontrol gruplarından ve kronik pankreatitten ayırmak içinde tek başına yeterli olan bir biyobelirteçtir (91).

MUC5AC kolanjiyosellüler kanser içinde tanısal performansı yüksek bulunmuştur. Erken teşhiste yararlı olabileceğini gösterilmiştir. Yapılan meta analizde bulunan duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %69 ve %93 saptanmıştır (140). MUC5AC düzeyleri kolanjiyosellüler karsinomlu hastalarda tümör yükü, prognoz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (141). 88 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada CA19-9 ve CEA ile karşılaştırıldığında MUC5AC safrası yolu kanserleri varlığıyla ilişkili bulunmuştur.

Tedavi amacıyla ameliyat edilen hastalarda operasyon öncesi yüksek serum düzeylerinin (MUC5AC ≥ 14 ng/mL) daha düşük seviyelere sahip hastalar ile kıyaslandığında daha kötü prognozla ilişkili olduğunu saptanmıştır(142). Wongkham ve arkadaşları safra kanalının iyi huylu veya kronik enflamasyonu, kolesistit, kolelitiazis ve opisthorşiazisi olan hastaların serumunda saptanamayan MUC5AC seviyeleri gözlemlemiştir (88). Bizim çalışmamızda maligniteyi öngörmeye MUC5AC anlamlı bulunmuştur. MUC5AC seviyesi 6,2 ng/mL 'nin (hassaslık %58,3, özgüllük %89,0) üzerinde olanlar hastalarda malign kolanjit 10,195 kat daha fazla saptanmıştır. MUC5AC ve CA19-9 ROC eğrisi altındaki alan farkları karşılaştırıldığında MUC5AC'nin eğri altındaki alanı 0,143 fazla bulunmuş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,007). Çalışmamız MUC5AC 'nin CA 19-9 'dan daha değerli olduğunu göstermiştir. Çalışmamız literatürde kolanjit tanılı hastalarda MUC5AC düzeyinin benign-malign ayırımında değerlendirildiği ve CA19-9 ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

183 hastanın dahil edildiği akut kolanjitte kötü prognozun öngörücülerini belirlemek için yapılan retrospektif bir çalışmada sistolik kan basıncı <90 mmHg, serum albümini <3 g/dL ve malign etiolojiye sahip olmak kötü prognozun bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur(143). 262 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hastane içi mortaliteyle ilişkili etkenler Tip 2 diyabet, sistolik kan basıncı <100 mm Hg, Glasgow koma skoru <15 ve malign etioloji şeklinde bulunmuştur(144). 80 yaş üstü hastaların dahil edildiği 388 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada ise hipotansiyon, düşük albümin, yüksek kreatinin ve yüksek INR hastane içi mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (145).

Kiriyama ve arkadaşları, bilinç değişikliğinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir(146).Almanya'da yapılan 981 vakalık bir çalışmada ise tek değişkenli analizde mortaliteyi öngörmeye en önemli faktör bilinç değişikliği olarak tespit edilmiştir(147). Ciddi sepsis veya septik şok sonucu gelişen yaygın vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve kalbin pompa fonksiyonunun bozulması sonucunda gelişmektedir. Maheshwari ve arkadaşları tarafından yapılan 8,782 hastayı kapsayan bir çalışmada ortalama arter basıncındaki bir birim düşüş için mortalitede %11,4 oranında bir artış olduğunu saptanmıştır(148).

Septik hastada görülen pıhtılaşma bozuklukları mikrovasküler fibrin birikimiyle birlikte çoklu sistem organ fonksiyon bozukluğunda temel rol oynar(149). INR, hepatik fonksiyon bozukluğunun bir belirticidir ve bozulmuş pıhtılaşma, sepsisteki mortalite ile ilişkilidir(150). Ayrıca karaciğer fonksiyon bozukluğu şiddetli hastalık adına organ yetmezliği kriteri olarak belirlenmiştir. TR18 tarafından da 1,5 ve üzeri INR düzeyleri karaciğer organ yetmezlik bulgusu olarak kabul edilmiştir.

Albümin düzeyi kanda hem karaciğer üretim fonksiyonu ve hastaların beslenme durumu hem de negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle önemlidir. Lee ve arkadaşları albüminin persistan organ yetmezliği üzerindeki etkisini incelenmiş ve çok değişkenli analizde 3,2 kat risk artışını gösteren bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuşlardır(151).

Akut kolanjit doğrudan böbrek hasarına neden olan bir durum olmamakla birlikte sepsis ilişkili doku iskemisi sonucunda böbrek yetmezliği gelişebilir. Mortalite ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği Schneider ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada kreatinin 2 mg/dL ve altı olan hastalarda mortalite %3,4 iken, 2 mg/dL üstünde olanlarda %13,2 oranında bulunmuştur(147). Tokyo rehberlerinin birbirleriyle kıyaslandığı 120 hastalık bir çalışmada da bu kesme değeri 22,6 kat artmış riskin göstergesi olarak değerlendirilmiştir(152).

Maligniteye bağlı akut kolanjitin tümörün evresi ve yaygınlığına göre belirlenmesi nedeniyle hastalık sonuçları biliyer taş hastalığından farklıdır. Çinde yapılan 574 hastayı kapsayan bir çalışmada Shi ve arkadaşları akut kolesistit ve kolanjit hastalarında malignite ile mortalite arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (153). 775 akut kolanjit hastasının dahil edildiği başka bir raporda Tan ve ekibi malign obstrüksiyonun 30 günlük mortaliteyi öngördüğünü bildirmiştir(154).

Bizim çalışmamızda laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinden AST, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, sodyum, hemoglobin, INR, MUC5AC, CA19-9 seviyeleri hastane yatışı sırasında mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Malign etiyojolojiye sahip hastaların mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır. Düşük sistolik kan basıncı, yüksek nabız ve yüksek solunum sayısı yapılan regresyon analizlerinde mortalite üzerinde bağımsız belirteçler olarak

bulunmuştur. Bilirubin seviyesinin 7 mg/dL'nin üzerinde olmasının 3,888 kat mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. MUC5AC seviyesi mortalite için bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur. MUC5AC seviyesinin 6,2 ng/mL 'nin üzerinde olmasının mortaliteyi 6,832 kat artırdığı saptanmıştır.

TR18'de belirtilen üzere, bir organ yetmezliği olan hasta (örn. kalp, böbrek, karaciğer yetmezlikleri gibi) ciddi olarak kabul edilirken klinik ve laboratuvar parametrelerine (örn. ateş, bilirubin veya albümin gibi) göre hastalık orta şiddette sınıflandırılır. Ciddi veya orta şiddet kriterini karşılamayan hastalar ise hafif şiddet olarak kabul edilmektedir. Kiriya ve arkadaşları TK13 şiddet derecelendirme kriterlerine göre hastalık şiddetiyle birlikte 30 günlük mortalitenin önemli ölçüde arttığını saptanmışlardır. Ancak malignite ve stent tıkanıklığına bağlı gelişen akut kolanjitte 30 günlük mortalite hastalığın şiddetiyle birlikte artış göstermemiştir (146). TK13 şiddet derecelendirme kriterleri, malignitenin neden olduğu akut kolanjitte kötü sonucun öngörülmesi açısından sınırlı bir kullanıma sahiptir.

Çalışmamızda şiddetli akut kolanjitli ve şiddetli olmayan akut kolanjitli katılımcıların nabız, ateş, GKS, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ALT, GGT, albümin, hemoglobin, CRP ve INR seviyeleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Tümör markerlarından CA19-9 ile MUC5AC şiddetli kolanjitli olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

215 hastanın dahil edildiği kolanjitin prognozunu etkilen faktörlerle ilgili yapılan bir çalışmada uzamış yatışın (28 günden uzun) öngörücüsü hipoalbünemi ve uzamış INR olduğu saptanmıştır(155). Wang ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda RDW düzeyi ile yoğun bakım yatışı ve süresini değerlendirmişlerdir. Hastaları RDW düzeyine göre 3 ayrı gruba ayırmışlar ve ölüm oranları RDW yüksek olan gruptan düşük gruba doğru anlamlı olarak artmıştır(156).

Çalışmamızda hastane yatış gün sayıları 10'un üzerinde olan katılımcılar ile 10 ve altında olan katılımcıların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde AST, ALT, ALP, total ve direkt bilirubin, sodyum, albümin, hemoglobin ile INR, RDW seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü. Çalışmamız da total bilirubin seviyesindeki her bir birimlik artışın uzamış yatışı 1,082 kat artırdığı görülmüştür.

Şiddetli kolanjiti olanlarda uzamış yatış 2,464 kat daha fazla görülmüştür. Yatış sürecinde işlem ihtiyacı gelişmesinin uzamış yatışı 4,21 kat artırdığı saptanmıştır.

Kolanjitli 75 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda belirsiz semptomlar olması, daha yüksek komorbiditeye sahip olmaları ve gecikmiş tanı nedeniyle genç hastalara göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir(157). Şiddetli kolanjit nedeniyle yoğun bakıma yatışı yapılan 75 yaş üstü hastaların dahil edildiği bir çalışmada yoğun bakım yatışındaki mortalite oranı %18 iken 6 aylık mortalite oranı%48 idi. Çalışmada yoğun bakımdaki ortalama yatış günü sayısı üçtü. İleri yaş, yoğun bakım ve yoğun bakım sonrası mortalitenin artmasıyla ilişkili bulundu.(158).

Çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş, nabız, satürasyon değerleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen grubun yaş ortancası 67 iken ihtiyacı olan hastaların yaş ortancası 74 olarak bulundu. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda şiddetli kolanjit oranı anlamlı olarak yüksekti. Katılımcıların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde iki grup arasında ALT, GGT, albümin, nötrofil, beyaz küre, CRP ve INR seviyelerinde anlamlı farklılık görüldü.

5.1. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Çalışmanın tek merkezli olması, hasta popülasyonumuzun demografik çeşitliliğinin sağlanamaması nedeniyle önemli kısıtlılıklardan biridir. Fakat buna rağmen, çalışmanın yapıldığı merkez üçüncü basamak referans hastane olması nedeniyle, bu kısıtlılığın önemli bir etkiye sahip olmadığını düşünüyoruz.

Çalışmada dış merkezlerden refere edilen hastaların hastanemize başvuru anındaki klinik ve laboratuvar bulgularının çalışmaya esas alınması hasta transfer süresindeki değişkenlikler nedeniyle kısıtlılık oluşturmaktadır.

Sonlanım noktaları için tüm olumsuz olaylar dahil edildi. Gerek regresyon gerekse tahmin performans analizleri için yeterli örneklem sayısına sahiptik. Çalışmamızın her ne kadar önemli kısıtlılıkları olsa da akut kolanjit alanındaki diğer çalışmalara göre dikkate değer bir yanı mevcuttur. Yaptığımız literatür taramasında

akut kolanjit tanılı hastalarda MUC5AC'nin değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık.
Bu özelliğinden dolayı çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağımızı düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

Çalışmaya 15 Haziran 2022- Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde akut kolanjit tanısı ile yatışı yapılmış 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Çalışmamıza katılan 163 hastanın 90'ı erkek (%55,2), 73(%44,8) 'ü kadındı. Katılımcıların yaşlarının medyan değeri 69 (CAA: 58-80) olarak hesaplandı. Kliniğe başvuran hastaların 91 benign (55,8) ,72 (%44,2) maligndi.

1. MUC5AC, total bilirubin, CA19-9 seviyesi yüksekliği albümin seviyesi düşüklüğü malign kolanjit vakalarının tanınmasında tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi yöntemlerinde anlamlı bulundu.
2. MUC5AC için 6,2 ng/mL değeri eşik değer olarak kabul edildi. MUC5AC'nin maligniteyi öngörmede hassaslığı %58,3, özgüllüğü %89,0 olarak saptandı.
3. MUC5AC serum düzeyi 6,2 ng/mL 'nin üzerinde olanlarda malign kolanjit 10,1 kat daha fazla görüldü. Ayrıca bu değer üzerinde olması mortaliteyi 6,832 kat artırdığı gösterildi.
4. Bilirubinin maligniteyi öngörmede eşik değeri 7,0 mg/dL olarak bulundu. Bilirubinin hassaslığı %61,1, özgüllüğü %83,5 olarak belirlendi.
5. Bilirubin seviyesi 7,0 mg/dL'nin üzerinde olanlarda malign kolanjit 7,7 kat daha fazla görüldü. Ayrıca, bu değer üzerinde olması 3,888 kat mortalite ilişkili olduğu gösterildi.
6. CA19-9 seviyesi malign kolanjit ile ilişkili bulundu. CA19-9 için eşik değer 75 U/ml olup hassaslık %69,6, özgüllük %61,8 olarak saptandı.
7. Düşük albümin seviyesi malign grubun teşhisinde anlamlı bulundu. Albümin 33,7 mg/dL sınır değer olarak hesaplanmış olup hassaslık %56,9 özgüllük %75,8 saptandı.

7. KAYNAKÇA

1. Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 May 24];25(1):17–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhbp.512>
2. Charcot JM (Jean MB et S. Leçons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins, faites a la Faculté de Médecine de Paris, (Cours d'anatomie pathologique). (No Title) [Internet]. [cited 2023 Jul 15]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130000796757215872>
3. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 May 20];156(6):515–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248783/>
4. Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1990 [cited 2023 May 20];70(6):1297–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2247816/>
5. Gigot JF, Leese T, Dereme T, Coutinho J, Castaing D, Bismuth H. Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. *Ann Surg* [Internet]. 1989 [cited 2023 May 20];209(4):435–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2930289/>
6. 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* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 May 20];14(1):15–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17252293/>
7. Xu MM, Sethi A. Diagnosing Biliary Malignancy. [cited 2023 Sep 14]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2015.06.011>
8. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2007 Apr 1;33(3):266–70.
9. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 20];867:247–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530370/>
10. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol*

- [Internet]. 2010 Aug 18 [cited 2023 Jul 15];21(3):441–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19690057/>
11. Park SY, Roh SJ, Kim YN, Kim SZ, Park HS, Jang KY, et al. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 in cholangiocarcinoma: Prognostic impact. *Oncol Rep* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2023 May 29];22(3):649–57. Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or_00000485/abstract
 12. Ji H, Isacson C, Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Cytokeratins 7 and 20, Dpc4, and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous tumors: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jun 8];21(4):391–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352188/>
 13. López-Ferrer A, Curull V, Barranco C, Garrido M, Lloreta J, Real FX, et al. Mucins as differentiation markers in bronchial epithelium squamous cell carcinoma and adenocarcinoma display similar expression patterns. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24(1):22–9.
 14. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Aslan Özen O, Üniversitesi Tıp Fakültesi K, Abd A, et al. Safrakesesi ve safra yolları anatomisi. *GALLBLADDER AND BILIARY TRACT ANATOMY*. *J Surg Arts*. 2009;2(2):12–9.
 15. Vakili K, Pomfret EA. Biliary Anatomy and Embryology. *Surgical Clinics of North America*. 2008 Dec 1;88(6):1159–74.
 16. Frierson HF. The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian system, and minor papilla. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1989 [cited 2023 May 21];13(2):146–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2644853/>
 17. (PDF) Safra Sistemi Fizyolojisi [Safra Sistemi Fizyolojisi] [Internet]. [cited 2023 May 21]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/277034263_Safra_Sistemi_Fizyolojisi_Biliary_System_Physiology
 18. Boyer JL. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 21];3(3):1035. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24091928/>
 19. Endokrin Pankreas | Endokrin Fizyolojisi, 5e | Erişim Tıbbi | McGraw Hill Medikal [Internet]. [cited 2023 May 21]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2343§ionid=183488649>

20. Ganong'un Tıbbi Fizyoloji İncelemesi, 26e | Erişim Tıbbı | McGraw Hill Medikal [Internet]. [cited 2023 May 21]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2525#204290040>
21. Mori H, Verbeure W, Schol J, Carbone F, Tack J. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 May 21];29(2):191–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35081068/>
22. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Oct 22 [cited 2023 May 24];339(17):1217–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9780343/>
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 May 24];51(2):237–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19501929/>
24. KÖKER G, UYAR S, ÖZÇELİK G, ÇATLI M, ŞAHİNTÜRK Y, BOSTAN F, et al. Geriatrik popülasyonda kolestatik karaciğer hastalıklarında etiyoloji ve tanısal yaklaşım: 185 vakalık tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* [Internet]. 2021 Aug 26 [cited 2023 May 24];20(2):94–103. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/agd/issue/64636/980348>
25. Sönmez HM. İç Hastalıkları Özet Kitabı. 2017. 629–635 p.
26. Dooley J (James S), Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. [cited 2023 Jun 1]; Available from: https://books.google.com/books/about/Sherlock_s_Diseases_of_the_Liver_and_Bil.html?hl=tr&id=IDlfdwAAQBAJ
27. Haber B, Ferreira CT, Aw M, Bezerra J, Sturm E, Thompson R, et al. Cholestasis: current issues and plan for the future. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 May 24];47(2):220–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18664879/>
28. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006 [cited 2023 Jun 1];20(6):1075–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17127189/>
29. Lowenfels AB, Velema JP. Estimating gallstone incidence from prevalence data. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Jun 1];27(11):984–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1295496/>
30. Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstones. *BMJ* [Internet]. 2014 Apr 22 [cited 2023 May 24];348. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24755732/>

31. Sun H, Warren J, Yip J, Ji Y, Hao S, Han W, et al. Factors Influencing Gallstone Formation: A Review of the Literature. *Biomolecules* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 May 24];12(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35454138/>
32. 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* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 May 24];14(1):15. Available from: [/pmc/articles/PMC2784509/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17252293/)
33. Thuluvath AJ, Ahn JC, Rattan P, Kurdi AT, Peeraphatdit TB, Kamath MJ, et al. Evaluation of Charcot Triad, Reynolds Pentad, and Tokyo Guidelines for Diagnosis of Cholangitis Secondary to Choledocholithiasis Across Patient Age Groups. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2021 Apr [cited 2023 May 24];5(2):377. Available from: [/pmc/articles/PMC8105521/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024448/)
34. REYNOLDS BM, DARGAN EL. Acute Obstructive Cholangitis: A Distinct Clinical Syndrome. *Ann Surg* [Internet]. 1959 [cited 2023 May 24];150(2):299. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1613362/>
35. Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1990 [cited 2023 May 24];70(6):1297–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2247816/>
36. Bilgin M, Shaikh F, Semelka RC, Bilgin SS, Balci NC, Erdogan A. Magnetic resonance imaging of gallbladder and biliary system. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2009 Feb;20(1):31–42.
37. Bornman PC, van Beljon JI, Krige JEJ. Management of cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10(6):406–14.
38. Salek J, Livote E, Sideridis K, Bank S. Analysis of risk factors predictive of early mortality and urgent ERCP in acute cholangitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2023 Jun 1];43(2):171–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18769362/>
39. An Z, Braseth AL, Sahar N. Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 May 24];50(2):403–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024448/>
40. 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* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 May 24];14(1):15–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17252293/>

41. Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2023 Jun 1];9(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487761/>
42. Sulzer JK, Ocun LM. Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 May 24];99(2):175–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846028/>
43. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *British Journal of Surgery* [Internet]. 1992 Jul 1 [cited 2023 May 24];79(7):655–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bjs.1800790720>
44. Agarwal N, Sharma BC, Sarin SK. Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Oct 28 [cited 2023 May 24];12(40):6551–5. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v12/i40/6551.htm>
45. Zimmer V, Lammert F. Acute Bacterial Cholangitis. *Viszeralmedizin* [Internet]. 2015 Jul 22 [cited 2023 Jun 1];31(3):166–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26468310/>
46. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 May 8];25(1):17–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032610/>
47. Qureshi WA. Approach to the Patient Who Has Suspected Acute Bacterial Cholangitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006 Jun 1;35(2):409–23.
48. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 Jun 1];7 Suppl 3(SUPPL. 3):193–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073857/>
49. Gallix BP, Aufort S, Pierredon MA, Garibaldi F, Bruel JM. [Acute cholangitis: imaging diagnosis and management]. *J Radiol* [Internet]. 2006 [cited 2023 Jun 4];87(4 Pt 2):430–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16691174/>
50. Kim SW, Shin HC, Kim HC, Hong MJ, Kim IY. Diagnostic performance of multidetector CT for acute cholangitis: evaluation of a CT scoring method. <https://doi.org/10.1259/bjr/72001875> [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2023 May 27];85(1014):770–7. Available from: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/72001875>

51. Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic accuracy of MRCP as compared to ultrasound/CT in patients with obstructive jaundice. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 Mar 15;8(3):103–7.
52. Kemal Üniv M, Hastanesi D, Bölümü R, Eğitim ve Araştırma Hastanesi E, Üniversitesi Tıp Fakültesi F, Ana Bilim Dalı G, et al. SAFRA YOLLARI PATOLOJİLERİNDE ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE ENDOSKOPIK KOLANJİOPANKREATOGRAFİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2023 Jun 12];4(14):10–22. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/mkutfd/issue/19596/209362>
53. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg*. 2019 Dec 1;156(6):515–25.
54. Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2017 Dec 1;44(4):575–97.
55. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 May 27];87(7–8):554–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28337833/>
56. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 May 27];25(1):3–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090866/>
57. Van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GNJ, Dankert J, Van Leeuwen DJ. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1994 [cited 2023 May 27];19(2):279–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7986900/>
58. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 May 27];43(3):304–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28101605/>
59. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 May 27];20(1):60–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23340954/>
60. Aboelsoud M, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi M. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. *Prz Gastroenterol*

[Internet]. 2018 [cited 2023 May 27];13(1):16–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29657606/>

61. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis VK, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jun 12];89(6):1075–1105.e15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979521/>
62. Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 May 27];24(10):537–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhbp.496>
63. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Feb 11 [cited 2023 May 27];46(2):242–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-010-0298-1>
64. Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Oct 1;24(10):537–49.
65. 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* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2023 May 27];14(1):15–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s00534-006-1152-y>
66. Aboelsoud M, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi M. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. *Prz Gastroenterol* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 27];13(1):16. Available from: [/pmc/articles/PMC5894448/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979521/)
67. Gomi H, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 May 27];24(6):310–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhbp.452>
68. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg*. 2009 Sep;198(3):333–9.
69. Alvaro D. Serum and bile biomarkers for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2009 May [cited 2023 Jun 14];25(3):279–84. Available from:

https://journals.lww.com/co-gastroenterology/Fulltext/2009/05000/Serum_and_bile_biomarkers_for_cholangiocarcinoma.19.aspx

70. Kurul İC, Teber İ, Üniversitesi G, Fakültesi T, Cerrahisi G, Dalı A, et al. MİDİASTİNAL TÜMÖR BELİRTEÇLERİ.
71. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 May 29];30(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC2902207/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11246354/)
72. Chu CW, Hwang SJ, Luo JC, Lai CR, Tsay SH, Li CP, et al. Clinical, virologic, and pathologic significance of elevated serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2001 [cited 2023 May 29];32(3):240–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11246354/>
73. Ishii M. Tumor markers - From my studies - Experience in the use of tumor markers for cancer of digestive organs. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*. 1991;18(6):1059–65.
74. la Greca G, Sofia M, Lombardo R, Latteri S, Ricotta A, Puleo S, et al. Adjusting CA19-9 values to predict malignancy in obstructive jaundice: Influence of bilirubin and C-reactive protein. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4150–5.
75. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 29];867:247–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530370/>
76. Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, Malaguarnera M, Bertino G, Berretta M. Serum Markers of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Dis Markers* [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 15];34(4):219. Available from: [/pmc/articles/PMC3809974/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530370/)
77. Kau SY, Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Diagnostic and prognostic values of CA 19-9 and CEA in periampullary cancers. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1999 Apr [cited 2023 Jun 8];188(4):415–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10195726/>
78. McLaughlin R. Are elevated levels of the tumour marker CA19-9 of any clinical significance? - an evaluation. *Ir J Med Sci* [Internet]. 1999 [cited 2023 May 29];168(2):124–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02946481>
79. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*

- [Internet]. 2006 Nov 20 [cited 2023 May 29];24(33):5313–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060676/>
80. la Greca G, Sofia M, Lombardo R, Latteri S, Ricotta A, Puleo S, et al. Adjusting CA19-9 values to predict malignancy in obstructive jaundice: influence of bilirubin and C-reactive protein. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 12];18(31):4150–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22919247/>
 81. Liang B, Liansheng BC, Cf Z, He Q, Wang S, Zhongcheng C, et al. Diagnostic Accuracy of Serum CA19-9 in Patients with Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015 [cited 2023 Sep 15]; Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/895040>
 82. Liu SL, Song ZF, Hu QG, Shan D, Hu SB, Li J, et al. Serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 as a prognostic factor in cholangiocarcinoma: A meta-analysis.
 83. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Sasaki H, et al. Elevated perioperative serum CA 19-9 levels are independent predictors of poor survival in patients with resectable cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2023 Sep 15];110(4):422–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.23666>
 84. Kim YS, Gum J, Brockhausen I. Mucin glycoproteins in neoplasia. *Glycoconj J* [Internet]. 1996 [cited 2023 May 29];13(5):693–707. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00702333>
 85. Corfield AP. Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 8];1850(1):236–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821013/>
 86. Kim YS, Gum J, Brockhausen I. Mucin glycoproteins in neoplasia. *Glycoconj J* [Internet]. 1996 [cited 2023 Aug 20];13(5):693–707. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00702333>
 87. Gum JR. Human mucin glycoproteins: varied structures predict diverse properties and specific functions. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 1995 [cited 2023 Aug 20];23(4):795–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8654840/>
 88. Wongkham S, Sheehan JK, Boonla C, Patrakitkomjorn S, Howard M, Kirkham S, et al. Serum MUC5AC mucin as a potential marker for cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* [Internet]. 2003 May 30 [cited 2023 Jun 14];195(1):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767517/>

89. Ringel J, Löhr M. The MUC gene family: their role in diagnosis and early detection of pancreatic cancer. *Mol Cancer* [Internet]. 2003 Jan 7 [cited 2023 Aug 14];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12556240/>
90. Wongkham S, Sheehan JK, Boonla C, Patrakitkomjorn S, Howard M, Kirkham S, et al. Serum MUC5AC mucin as a potential marker for cholangiocarcinoma. [cited 2023 May 29]; Available from: www.elsevier.com/locate/canlet
91. Kaur S, Smith LM, Patel A, Menning M, Watley DC, Malik SS, et al. A Combination of MUC5AC and CA19-9 Improves the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jun 8];112(1):172. Available from: [/pmc/articles/PMC5365072/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365072/)
92. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov [cited 2023 May 29];68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
93. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2023 Aug 14];47(1):5–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996076/>
94. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul 2 [cited 2023 Aug 14];388(10039):73–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830752/>
95. Russell RCG. Surgical resection for cancer of the pancreas. *Baillieres Clin Gastroenterol* [Internet]. 1990 [cited 2023 May 29];4(4):889–916. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2078790/>
96. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* [Internet]. 2000 Jul 15 [cited 2023 Aug 14];356(9225):190–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963196/>
97. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2008 [cited 2023 May 29];10(5):371–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18982154/>
98. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, De Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2023 May 29];7(5):189–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15960930/>

99. Kanji ZS, Gallinger S. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2023 May 29];185(14):1219–26. Available from: [/pmc/articles/PMC3787168/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/243787168/)
100. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* [Internet]. 2004 [cited 2023 Aug 14];66(3):167–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218306/>
101. Charbel H, Al-Kawas FH. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 May 29];13(2):182–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21271364/>
102. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WMC, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2023 May 29];51 Suppl 6(Suppl 6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12376491/>
103. Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2023 May 29];45(6):856–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030071/>
104. Tajiri T, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yokomuro S, Mizuguchi Y. Diagnosis and initial management of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 May 21 [cited 2023 Aug 14];14(19):3000–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18494050/>
105. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* [Internet]. 2005 Oct 8 [cited 2023 Aug 14];366(9493):1303–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16214602/>
106. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 May 29];8(9):512. Available from: [/pmc/articles/PMC3331791/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943640/)
107. Valle JW. Advances in the treatment of metastatic or unresectable biliary tract cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2023 May 29];21 Suppl 7(SUPPL. 7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20943640/>
108. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 May 29];19(1):1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11894-017-0542-4>

109. Romiti A, Barucca V, Zullo A, Sarcina I, Rocco R Di, D'Antonio C, et al. Tumors of ampulla of Vater: A case series and review of chemotherapy options. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2012 Mar 3 [cited 2023 May 29];4(3):60. Available from: [/pmc/articles/PMC3312930/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618452/)
110. Uomo G. Periapillary carcinoma: some important news in histopathology. *JOP* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 12];15(2):213–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618452/>
111. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1995 [cited 2023 Aug 14];221(2):133–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7531966/>
112. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, Conlon KC, Brennan MF. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1998 Jul [cited 2023 May 29];228(1):87–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9671071/>
113. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary Cancer: An Overview. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2014 May 15;(34):112–5.
114. Geier A, Nguyen HN, Gartung C, Matern S. MRCP and ERCP to detect small ampullary carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2000 Nov 4 [cited 2023 Jun 12];356(9241):1607–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11075797/>
115. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery* [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 Jun 1];140(5):764–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084719/>
116. Oneda E, Hilal MA, Zaniboni A. Biliary Tract Cancer: Current Medical Treatment Strategies. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Aug 10];12(5). Available from: [/pmc/articles/PMC7281170/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3511170/)
117. Al-Mofleh IA, Aljebreen AM, Al-Amri SM, Al-Rashed RS, Al-Faleh FZ, Al-Freihi HM, et al. Biochemical and radiological predictors of malignant biliary strictures. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2004 May 15 [cited 2023 Aug 10];10(10):1504–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133862/>
118. Bain VG, Abraham N, Jhangri Msc GS, Alexander TW, Henning RC, Hoskinson ME, et al. Prospective study of biliary strictures to determine the predictors of malignancy. *Can J Gastroenterol*. 2000;14(5).
119. Karvonen J, Kairisto V, Grönroos JM. Stone or stricture as a cause of extrahepatic cholestasis - Do liver function tests predict the diagnosis? *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited

- 2023 Oct 1];44(12):1453–6. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2006.261/html>
120. Saluja SS, Sharma R, Pal S, Sahni P, Chattopadhyay TK. Differentiation between benign and malignant hilar obstructions using laboratory and radiological investigations: A prospective study. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 10];9(5):373. Available from: [/pmc/articles/PMC2225516/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/171622516/)
 121. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin Concentrations Are Primarily Determined by the Body Cell Mass and the Systemic Inflammatory Response in Cancer Patients With Weight Loss. http://dx.doi.org/10.1207/S15327914nc392_8 [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 15];39(2):210–3. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/S15327914nc392_8
 122. Thomasset SC, Saunders D, Holland A, Dennison AR, Garcea G. Malignant biliary strictures in patients with a normal bilirubin and/or normal liver enzymes.
 123. Rosa-Caldwell ME, Fix DK, Washington TA, Greene NP. Synthesis: Muscle alterations in the development and progression of cancer-induced muscle atrophy: a review. *J Appl Physiol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Oct 1];128(1):25. Available from: [/pmc/articles/PMC6985812/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36985812/)
 124. Jung CY, Kim HW, Han SH, Yoo TH, Kang SW, Park JT. Creatinine–cystatin C ratio and mortality in cancer patients: a retrospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Aug 1;13(4):2064–72.
 125. Selmer C, Madsen JC, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Faber J. Hyponatremia, all-cause mortality, and risk of cancer diagnoses in the primary care setting: A large population study. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Oct 1];36:36–43. Available from: <http://www.ejinme.com/article/S0953620516302369/fulltext>
 126. Holland-Bill L, Christiansen CF, Farkas DK, Donskov F, Jørgensen JOL, Sørensen HT. Diagnosis of hyponatremia and increased risk of a subsequent cancer diagnosis: results from a nationwide population-based cohort study. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2023 Oct 1];57(4):522–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ionc20>
 127. Neshat S, Rezaei A, Farid A, Sarallah R, Javanshir S, Ahmadian S, et al. The tangled web of dyslipidemia and cancer: Is there any association? *J Res Med Sci* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Oct 1];27(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9854911/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39854911/)
 128. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Synteza i aktywność biologiczna nowych analogów tiosemikarbazonowych chelatorów żelaza. G. Balint, Antala B,

- Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. Uniwersytet śląski [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 1];7(1):343–54. Available from: <https://desytamara.blogspot.com/2017/11/sistem-pelayananan-perpustakaan-dan-jenis.html>
129. Wang F, Huang L, Zhang J, Fan J, Wu H, Xu J. Dyslipidemia in Chinese Pancreatic Cancer Patients: A Two-Center Retrospective Study. *J Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 1];12(17):5338–44. Available from: <http://www.jcancer.org>
 130. Dorandeu A, Raoul JL, Siriser F, Leclercq-Rioux N, Gosselin M, Martin ED, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: prognostic factors after curative surgery: a series of 45 cases. *Gut* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jun 14];40(3):350. Available from: </pmc/articles/PMC1027085/?report=abstract>
 131. Kau SY, Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Diagnostic and prognostic values of CA 19-9 and CEA in periampullary cancers. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1999 Apr [cited 2023 Jun 14];188(4):415–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10195726/>
 132. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2023 Aug 20];2(2):88–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22693400/>
 133. Song J, Sokoll LJ, Pasay JJ, Rubin AL, Li H, Bach DM, et al. Identification of Serum Biomarker Panels for the Early Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Aug 20];28(1):174. Available from: </pmc/articles/PMC6324978/>
 134. Ince AT, Yildiz K, Baysal B, Danalıoğlu A, Kocaman O, Tozlu M, et al. Roles of serum and biliary CEA, CA19-9, VEGFR3, and TAC in differentiating between malignant and benign biliary obstructions. *Turkish Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 10];25(2):162–9. Available from: <http://www.turkjgastroenterol.org/en/roles-of-serum-and-biliary-cea-ca19-9-vegfr3-and-tac-in-differentiating-between-malignant-and-benign-biliary-obstructions-134337>
 135. KER C -G, CHEN J -S, LEE K -T, SHEEN P -C, WU C -C. Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA125 in cholangitis and bile duct carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1991 [cited 2023 Jun 14];6(5):505–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1657243/>
 136. Shiozawa K, Ishii K, Mori T, Takamura N, Ikehara T, Shinohara M, et al. Heterochronous development of intrahepatic cholangiocellular carcinoma following hepatocellular carcinoma in

- a hepatitis B virus carrier. *Intern Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jun 14];40(7):624–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11506304/>
137. Ghallab M, Abosheishaa H, Gupta I, Abdelmoteleb S, Stern R. A Case of Choledocholithiasis and Obstructive Jaundice With a Very High Serum Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) Level: A Case Report and Review of Literature. 2022;
 138. Hewson CA, Edbrooke MR, Johnston SL. PMA induces the MUC5AC respiratory mucin in human bronchial epithelial cells, via PKC, EGF/TGF- α , Ras/Raf, MEK, ERK and Sp1-dependent mechanisms. *J Mol Biol*. 2004 Nov 26;344(3):683–95.
 139. Kaur S, Smith LM, Patel A, Menning M, Watley DC, Malik SS, et al. A Combination of MUC5AC and CA19-9 Improves the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Multicenter Study HHS Public Access. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 14];112(1):172–83. Available from: <http://www.nature.com/ajg>
 140. Xuan J, Li J, Zhou Z, Zhou R, Xu H, Wen W. The diagnostic performance of serum MUC5AC for cholangiocarcinoma A systematic review and meta-analysis. 2016 [cited 2023 Jun 14]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000003513>
 141. Boonla C, Wongkham S, Sheehan JK, Wongkham C, Bhudhisawasdi V, Tepsiri N, et al. Prognostic value of serum MUC5AC mucin in patients with cholangiocarcinoma. *Cancer* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2023 Sep 16];98(7):1438–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.11652>
 142. Ruzzenente A, Iacono C, Conci S, Bertuzzo F, Salvagno G, Ruzzenente O, et al. A novel serum marker for biliary tract cancer: Diagnostic and prognostic values of quantitative evaluation of serum mucin 5AC (MUC5AC). [cited 2023 May 29]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.12.003>
 143. Gravito-Soares E, Gravito-Soares M, Gomes D, Almeida N, Tomé L. Clinical applicability of Tokyo guidelines 2018/2013 in diagnosis and severity evaluation of acute cholangitis and determination of a new severity model. <https://doi.org/10.1080/0036552120181430255> [Internet]. 2018 Mar 4 [cited 2023 Sep 16];53(3):329–34. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2018.1430255>
 144. Mohan R, Wei Lynn Goh S, Tan GW, Tan YP, Junnarkar SP, Huey CWT, et al. Validation of Tokyo Guidelines 2007 and Tokyo Guidelines 2013/2018 Criteria for Acute Cholangitis and Predictors of In-Hospital Mortality. *Visc Med* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Sep 16];37(5):434–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34722727/>

145. Mohan R, Goh SWL, Tan GW, Junnarkar SP, Huey CW, Shelat VG. Validation of TG07 and TG13/TG18 criteria for acute cholangitis and predictors of in-hospital mortality in patients over 80 years old. *Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 16];7(4):396. Available from: [/pmc/articles/PMC8977882/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3977882/)
146. Kiriya S, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Sep 16];24(6):329–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419764/>
147. Schneider J, Hapfelmeier A, Thöres S, Obermeier A, Schulz C, Pörringer D, et al. Mortality Risk for Acute Cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2016 Feb 9 [cited 2023 Sep 16];16(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4746925/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746925/)
148. Maheshwari K, Nathanson BH, Munson SH, Khangulov V, Stevens M, Badani H, et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Sep 16];44(6):857–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29872882/>
149. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2015 Apr 7 [cited 2023 Sep 16];28(2):227–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590467/>
150. Woznica EA, Inglot M, Woznica RK, Lysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Sep 16];27(4):547–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558045/>
151. Lee F, Ohanian E, Rheem J, Laine L, Che K, Kim JJ. Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Sep 16];42(2):212–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997554/>
152. Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 16];21(2):113–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813895/>
153. Shi H, Wan J, Xu SP, Liao L. [A retrospective analysis of clinical characteristics and mortality risks in elderly patients with acute cholecystitis and cholangitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*

- [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Sep 16];58(6):415–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159518/>
154. Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Unchanged mortality in patients with acute cholangitis despite an increase in malignant etiologies – a 25-year epidemiological study. <https://doi.org/10.1080/0036552120191585568> [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2023 Sep 16];54(3):335–41. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2019.1585568>
 155. Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Yokosuka O, Mayumi T, et al. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2023 Sep 16];19(5):557–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s00534-012-0538-2>
 156. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Ann Med* [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Sep 16];43(1):40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961272/>
 157. Sugiyama M, Atomi Y. Treatment of acute cholangitis due to choledocholithiasis in elderly and younger patients. *Arch Surg* [Internet]. 1997 [cited 2023 Sep 16];132(10):1129–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9336514/>
 158. Novy E, Carrara L, Remen T, Chevaux JB, Losser MR, Louis G, et al. Prognostic factors associated with six month mortality of critically ill elderly patients admitted to the intensive care unit with severe acute cholangitis. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 16];23:459–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.08.003>

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1938 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde yapılması planlanan; Doç. Dr. İhsan ATEŞ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Akut Kolanjit Tanılı Hastalarda Maligniteyi Öngörmede Mucin 5AC’nin Rolü” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

08/06/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Kolanjit Tanılı Hastalarda Maligniteyi Öngörmeye Mucin 5AC'nin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İhsan ATEŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Merve ASLAN'nın tezi')					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Kolanjit Tanılı Hastalarda Maligniteyi Öngörmede Mucin 5AC'nin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİL EN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-1938	Tarih: 08/06/2022		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Kolanjit Tanılı Hastalarda Maligniteyi Öngörmede Mucin 5AC'nin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGÜT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bediâ DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Sağ. Mens. Olm. Üye. M. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Merve Aslan
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
İletişim adresi :
Mail :
Yabancı dili : İngilizce
Eğitimi : Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yeri : Ankara Bilkent Şehir Hastanesi- Gerede Devlet Hastanesi

