

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KOLESTAZLI OLGULARDA CA 19-9 DÜZEYİNİN  
ANLAMLILIĞI NEDİR?**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ERDEM TOYLAK  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. MURAT ALADAĞ**

**MALATYA - 2009**

## İÇİNDEKİLER:

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>i</b>
<b>ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ .....</b>	<b>ii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>iii</b>
<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1.Anatomi.....	3
2.2.Kolestaz.....	4
2.3.Safra Taşları.....	9
2.4.Safra yollarının iyi huylu darlıkları.....	12
2.5.Kolestazın malign nedenleri.....	14
2.6.Pankreato-biliyer sistem görüntüleme yöntemleri.....	16
2.7.Tümör belirteçleri.....	18
<b>3.GEREÇ YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>31</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>35</b>
<b>7.ÖZET.....</b>	<b>36</b>
<b>8.SUMMARY.....</b>	<b>38</b>
<b>9.KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>

## ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

<b>Şekil.1.</b> Safra yolları anatomisi.....	3
<b>Tablo.1.</b> Periferik kan Beyaz Küre değerleri.....	24
<b>Tablo.2.</b> Sedimantasyon hızı değerleri.....	24
<b>Tablo.3.</b> CRP değerleri.....	25
<b>Tablo.4.</b> AST değerleri:.....	25
<b>Tablo.5.</b> ALT değerleri:.....	26
<b>Tablo.6.</b> GGT değerleri.....	26
<b>Tablo.7.</b> ALP değerleri.....	27
<b>Tablo.8.</b> LDH değerleri.....	27
<b>Tablo.9.</b> Direkt Bilirubin değerleri.....	28
<b>Tablo.10.</b> İndirekt Bilirubin değerleri.....	28
<b>Tablo.11.</b> İHYS ve Koledok çapı sonuçları.....	29
<b>Tablo.12.</b> Serum CA19-9 değerleri.....	30

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:**

**ERCP:** Endoskopik Retrograd Kolanjiopanreotografi

**PTK:** Perkutan Transhepatik Kolanjiografi

**AST:** Aspartat Transaminaz

**ALT:** Alanin Transaminaz

**GGT:** Gama Glutamil Transferaz

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**CRP:** C-Reaktif Protein

**İHYS:** İntrahepatik safra yolları

**MRCP:** Manyetik Rezonans Kolanjiopankreotografi

**CEA:** Karsinoembriyojenik Antijen

**CA:** Karbonhidrat Antijeni

## 1.GİRİŞ

Kolestaz, duodenuma safra akımının azalması veya yokluğu olarak tanımlanabilmektedir (14). Ekstra hepatik kolestaz nedenleri arasında benign lezyonlar, koledokolitiyazis, sklerozan kolanjit gibi benign, pankreas ca, kolanjiokarsinom, oddi tm gibi malign hastalıklar sayılabilir (17,18).

Kolestaz nedeniyle karaciğerdeki hasarlanma sonucunda AST, ALT, total/direkt bilirubin, ALP ve GGT değerlerinde yükselme görülür. Bu biyokimyasal parametreler tanıda kullanılmaktadır (27,28).

USG biliyer sistem patolojisinden şüphelenilen olgularda klinik soruların bir çoğuna cevap verebilen, kolay uygulanabilen, invaziv olmayan, radyasyon riski taşımayan bir işlem olması nedeniyle ilk kullanılan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (53).

ERCP: Yan görüşlü bir endoskop kullanılarak Papilla Vateri'nin kanüle edilmesi sonrasında kontrast madde verilerek safra yollarının ve pankreas kanalının görüntülenmesidir. İlk defa 1968 yılında endoskop kullanılarak safra ve pankreas kanalı kanüle edilmiş, 1974 yılında ise papillotomi ve koledoktan taş çıkarılması işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonrasında teknolojik gelişmelere paralel olarak safra yolları ve pankreas hastalıklarında hem tanısal hem de tedavi edici bir araç olarak önemi hızla artmıştır (55).

CA 19-9 ilk defa kolorektal kanserli hastalarda belirlenmesine rağmen diğer GİS ve adeno kanserli hastalarda, tanı ve tedavideki rolünü belirlemek için yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle pankreas kanseri için sensitivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (%71-93). Mide ve kolorektal kanserlerin % 20-40'ında, biliyer kanserlerin ise %70-

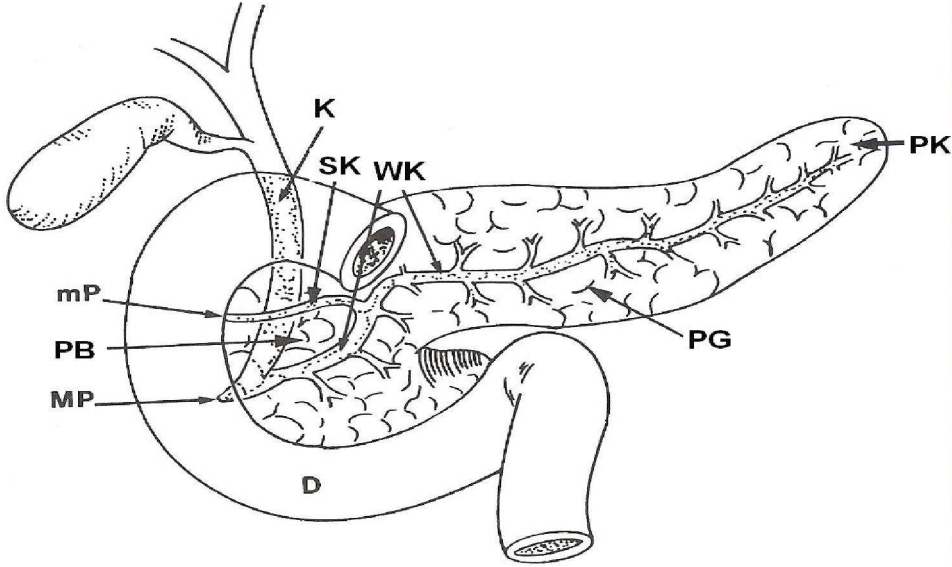
90'ında yükseldiği bildirilmiştir. CEA ile kombine kullanımında spesifisite ve sensitivitesi artar (59).

Biz, daha çok pankreatiko-biliyer maligniteler için spesifik ve sensitiv olan CA 19-9 belirtecinin, benign safra yolları hastalıklarında ne kadar yükseldiğini ve bu belirtecin benign ve malign safra yolu darlıklarının ayırımında kullanılabilirliğini değerlendirmek amacı ile bu çalışmayı yaptık.

## 2. GENEL BİLGİLER:

### 2.1. Anatomi:

Safra yolları karaciğer lobullerindeki safra kanallarından başlar; karaciğerin sağ ve sol lobunu drene eden hepatik kanallar birleşerek ortak hepatik kanalı oluşturur. Sistik kanalın katılımıyla oluşan ortak safra kanalı duodenum ikinci kısmına yerleşmiş Vater Papillasında sonlanır (Şekil 1) (7).



**Şekil 1.** Safra yolları anatomisi (K: Koledok, SK: Santorini Kanalı, WK: Wirsung Kanalı, PB: Pankreas Başı, PG: Pankreas Gövdesi, PK: Pankreas Kuyruğu, MP: Minör Papilla, MP: Major Papilla, D: Duodenum) (8).

Safra kanalları portal triadda hepatik arter ve portal ven dalları ile birlikte bulunur. En küçük interlobuler kanallar birleşerek septal safra kanallarını oluşturur, septal kanallar da

sağ ve sol ana hepatik kanalları meydana getirir (9). Safra kanalları genellikle karaciğerin segmental anatomisini takip eder. Günümüzde anatomik sınıflandırma yerine, anatomik ve fonksiyonel önemi bulunan ve portal segmentlere dayanan Couinaud sınıflandırması kullanılmaktadır (8).

Sağ ve sol hepatik kanal birleşerek ortak hepatik kanalı oluşturur. Ortak hepatik kanal 2.5-3 cm uzunluğunda ve 0.6 cm genişliğindedir. Safra kesesinden gelen sistik kanalla birleşerek koledok kanalını yapar (1). Safra kesesi karaciğerin alt yüzünde sağ ve sol loblar arasında lokalize, yaklaşık 7-10 cm uzunluğunda, 30-50 ml kapasitesi olan bir kesedir. Fundus, korpus, infundibulum ve boyun olmak üzere dört bölümden oluşur (12). Kese kontrakte olmadığı zaman duvar kalınlığı yaklaşık 2-3 mm'dir. Safra kesesini ortak hepatik kanalla birleştiren sistik kanalın uzunluğu değişken olmakla birlikte ortalama 2-4 cm arasındadır. Hepatoduodenal ligaman içinde ilerleyen sistik kanal ortak hepatik kanalın supraduodenal kısmıyla birleşir. Sistik kanalın ortak hepatik kanalla birleşmesi çeşitli varyasyonlar göstermektedir (13).

Koledok ortalama 7-11 cm uzunluğunda ve 5-10 mm genişliğindedir. Proksimal (supraduodenal) üçte birlik kısmı hepatoduodenal ligamanın serbest kenarı içinde portal venin önünde ve hepatik arterin sağında yer alır. Orta kısmı (retroduodenal) duodenumun birinci parçasının arkasında yerleşerek hepatik arter ve portal venden ayrılır. Distal üçte birlik kısmı (pankreatik) pankreas başının arkasındaki bir oluktan dönerek veya pankreas başını çaprazlayarak duodenum duvarına girer; intraduodenal veya intramural kısım adını alarak duodenum duvarını çaprazlar ve Vater Papillasında duodenuma açılır. Ampulla Vateri pankreato-biliyer kanalın papilla içindeki dilatasyonudur. Ampulla Vateri düzeyinde ortak safra kanalı ve pankreatik kanal distal ucunu çevreleyen ve safra akışını kontrol eden düz kas hücrelerine Oddi sfinkteri adı verilir (7,12,13).

## **2.2. Kolestaz:**

Kolestaz, duodenuma safra akımının azalması veya yokluğu olarak tanımlanabilmektedir. Normal kanaliküller safra akımı; kanaliküllere plazma veya hepatositlerden aktif olarak salınan solutlere cevap olarak su ve elektrolitlerin ozmotik akımıdır (14).

Safra asitlerinin hepatositlerden salınımı; safra asitlerinin alımı, hücre içi transport ve kanaliküler sekresyon safhalarını içerir. Bilirubinler taşıyıcılarla hepatosit içine alınıp, UDP-glukronil transferaz enzimi yardımı ile glukronik asit ile endoplazmik



retikulumda konjuge edildikten sonra kanaliküler lümene salınır. Bunun yanında safra yolları epitel hücreleri (kolanjiosit) de sekretinin stimülasyonu ile bikarbonattan zengin sıvı sekrete ederler (14).

Kolestaz 2 şekilde ortaya çıkabilmektedir:

1.İntrahepatik kolestaz

a.İntrahepatik safra yollarının obstrüksiyonu

b.Hepatositlerin safra sekrete edememesi

2.Ekstrahepatik kolestaz

Ekstrahepatik kolestaz nedenleri arasında; safra yolunun taş, kan veya striktür ile tıkanması veya dıştan bası ile safra akımın engellenmesi sayılabilir. Porta hepatisi tutan lenfatik tümörler, pankreas tümörleri ve pankreatit olguları dıştan bası yaparak kolestaza sebep olabilirler (15).

Ekstrahepatik kolestazda safra kanaliküllerinde dilatasyon ve sonuçta mikrovillus kaybı, hücrelerarası bileşkede değişiklikler oluşur. Sonuçta kanaliküler geçirgenlik artar ve safra içeriğinin hepatik lenflere ve kana regurjitasyonu oluşur. Kanaliküllerin yanında hepatositlerde de bazı değişiklikler olur. Plazma membran polaritesi, değişik enzim ve taşıyıcıların kanaliküler kutuptan sinüzoidal kutuba geçmesiyle modifiye olur ve normalde kanaliküllere salınan maddelerin tekrar kana verilmesine neden olur. Ayrıca safra asitlerinin hepatositler tarafından alımını sağlayan taşıyıcıların down regülasyonu sonucu, hem kolestazın bir sonucu olan safra içeriğinin kanda birikimi sağlanmış olur, hem de potansiyel olarak toksik olan safra asitlerinin hepatositlerde birikimi önlenmiş olur. Aynı zamanda hepatositten alkalen fosfataz ve kolesterol yapımı artar. Kolestazın biyokimyasal tablosundaki kolesterol ve alkalen fosfataz artışı bu nedenle olur. Kolestaz uzun sürerse safra yollarında duktular proliferasyon, fibrozis ve sonuçta sekonder biliyer siroz oluşabilir (14).

Kolestaz nedenleri :

1-İntrahepatik kolestaz nedenleri (17,18):

- İlaçlar, hormonlar
- Kolestatik hepatit
- PBS, PSK
- Septisemi
- Benign rekürren intrahepatik kolestaz

- Karaciğerin infiltratif ve depo hastalıkları (Hodgkin hastalığı, amiloidoz)
- Gebelik kolestazi
- Progresif familial intrahepatik kolestaz (tip1-2)
- Kistik fibrozis
- İnfantil kolestatik sendromlar
- Herediter metabolik defektler

## 2-Ekstrahepatik kolestaz nedenleri:

- Benign lezyonlar
- Koledokolitiazis
- Sklerozan kolanjit (primer/sekonder)
- Pankreas hastalıkları, neoplazmları
- Mirizzi sendromu
- Penetran abdominal travma
- Postoperatif (Karaciğer toksisitesi, kolesistektomi)
- Konjenital koledok kisti
- İnfeksiyonlar, Parazitler (E.granulozis, Clonorchis sinensis, F. Hepatika)
- Rekürren kolanjit
- Malign biliyer striktürler, kolanjiyokarsinom, kese tümörü, metastaz...

### **Kolestazda Tanı:**

Biliyer obstrüksiyonun klinik görünümü obstrüksiyonun derecesi, süresi, yerine göre farklılık gösterir. Ağrısız sarılık sıklıkla malignensi sonucu oluşur. Ani başlangıçlı şiddetli karın ağrısı genellikle kolelitiyazise bağlı tam obstrüksiyon nedeniyle oluşur. 2-3 gün süren obstrüksiyon kolanjitle sonuçlanabilir. Bu durumda biliyer kolik, ateş, titreme ve sarılık görülür (Charcot triadı) (21).

Kolesterol ve fosfolipid retansiyonu hiperlipidemiye yol açar. Kolesterolün karaciğerde sentezinin artması ve plazmada esterifikasyonunun azalması da katkıda bulunur. Trigliserid düzeyleri ise büyük ölçüde aynı kalır. Dolaşımda lipidler lipoprotein-X adı verilen anormal, düşük dansiteli lipoproteinler halinde bulunur. İntrahepatik kolestazda hepatit semptomları, aşırı alkol alımı, yakın zamanda kolestatik özellik gösteren ilaçların kullanımı veya kronik hepatosellüler hastalığın belirtileri (spider nevüs, splenomegali veya asit) söz konusudur. Ekstrahepatik kolestazda ise

biliyer veya pankreatik ago, kramplar veya palpabl safra kesesi gibi bulgular vardır. Hastanın yaşı, beslenme durumu etiyojoloji aydınlatmada önemli olabilir. Bulantı ve kilo kaybı genellikle kronik karaciğer hastalıklarında gözlenirse de neoplazilerde de görülmeleri nadir değildir. Karın ağrısı akut inflamatuvar hastalık ya da akut biliyer tıkanıklık göstergesidir. Neoplastik obstrüksiyonlarda karakteristik olarak karın ağrısı yoktur. Hepatosplenomegali, spider nevus, jinekomasti ve asit kronik karaciğer hastalığı bulgularıdır. Akut konjesyon ya da inflamasyonda karaciğer büyür ve muayenede hassasiyet mevcuttur. Koledok distalinde obstrüksiyon varlığında safra kesesinde hidrops gelişir; muayenede safra kesesi palpe edilebilir ancak hassasiyet yoktur. Bu, Courvoisier bulgusu olarak isimlendirilir. Sarılıklı bir hastada gaytada gizli kan saptanması malignite göstergesidir. Antimitokondriyal antikörlerin varlığı kuvvetle primer biliyer sirozu gösterir (20).

### **Kolestazın Komplikasyonları:**

Kolestaz, kolanjit, sepsis, çoklu organ yetmezliği, koagülopati ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (21).

Tıkanma sarılığına bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği etiyojolojisinde akut renal iskemi, renal mikrosirkülasyonda prostoglandinlere bağlı olarak gelişen değişiklikler, miyokardiyal depresyon, intravasküler sıvı hacminin azalması ve sepsis rol oynamaktadır. Kolestazın en sık komplikasyonu olan kolanjitte sarılık, ateş ve sağ üst kadranda ağrısıyla karakterize Charcot triadı gözlenmektedir. Ayrıca osteoporoz, yağ absorpsiyonu bozukluğu sonucu oluşan komplikasyonlar görülebilir (22).

Safra yolunun daralmaları ve tıkanmaları, karaciğerin bakteriyel enfeksiyonlarına neden olabileceği gibi, safra akımının uzun süre engellendiği durumlarda siroz da meydana gelebilir. Tam biliyer obstrüksiyon hepatosellüler nekroz ve apoptozis, safra kanal epitel hücre proliferasyonu, stellat hücre aktivasyonu ve sonuçta karaciğer fibrozisine götüren kolestatik karaciğer injurisine neden olur (23). Biliyer sirozun sekonder formu uzun sürmüş ekstra hepatik kolestaz sonucu meydana gelir. Bu nedenlerin arasında safra taşları, benign malign striktürler ve sklerozan kolanjit, çocukluk çağında ise kistik fibrozis ve konjenital biliyer atrezi sayılabilir. Siroz gelişimi tıkanmanın derecesine göre 4 ay ile 1 yıl arasında oluşur (24).

Safra asitlerinin bakteri hücre duvarına deterjan etkisi gösterir, ayrıca endotoksinleri inaktive eder. Böylece barsaktaki bakteri kolonizasyonunu azaltır.

Biliyer obstrüksiyon varlığında bakteriyel kolonizasyon sonucu sekonder infektif kolanjit ve barsakta bakteri translokasyonu sonucu septik şok gelişebilir. Karaciğer ve biliyer sistem hastalıklarında hepatositlerin apoptozisi görülür. Safra akımının safra taşı ya da tümörü gibi bir sebeple akımının bozulması sonucu oluşan kolestazda karaciğer hasarı oluşur. Safra üretimi ve sekresyonu karaciğerin fizyolojik fonksiyonlarından biridir. Kolestazda safra komponentlerinin organizmada artışı ile safra stazı, inflamasyon ve hepatosit ölümü eşlik eder. Ardından bağ dokusunun yerleşmesi ve en sonunda biliyer siroz gelişir. Kolestazda karaciğer hasarının safra komponentlerinin toksik etkilerinin ve dilate safra kanallarında oluşan mekanik basıncın sebep olduğuna inanılmaktadır (23).

### **Kolestaz Tanısında Kullanılan Biyokimyasal Parametreler:**

Transaminazlar, mitokondrial enzimler olup bir amino grubunun, alfa-amino asidin, alfa keto aside transferini katalize eden bir grup enzim topluluğudur (26). Transaminazların bulunduğu dokular akut bir yaralanma veya parçalanmaya uğrarlarsa bu enzimler sistemik dolaşıma katılırlar ve bu durumlarda serum aktivitelerinde artma görülür. Transaminazlardan serum aspartat amino transferaz (AST) ve serum alanin amino transferaz (ALT), GGT, ALP klinikte sıkça kullanılır (25,26). Safra kanalının parsiyel veya komplet obstrüksiyonlarında karaciğer fonksiyonları kolestaza uyar. Kolestaz nedeniyle karaciğerdeki hasarlanma sonucunda AST, ALT, total/direkt bilirubin, ALP ve GGT değerlerinde yükselme görülür. AST ve ALT normalin 2-3 katı artarken, ALP normalin 10 katı artar. Uzamış ekstrahepatik tıkanmalarda ALP'nin normal olması nadirdir. GGT bunlara paralel olarak normalin 2-4 katı artış gösterir. Böylece safra yolları obstrüksiyonu bulunan hastalarda kan biyokimyasında özellikle bilirubin ve ALP değerlerinde artışa 5' nükleotidaz ve GGT yüksekliği de eşlik ettiği görülür (27,28). Total bilirubin düzeyi 3 mg/L üzerine çıktığı zaman klinik olarak ikter görülür ve bilirubin düzeyi 2-6 mg/dl'den daha yüksek değerlere çıkmaya başladığında sekonder biliyer siroz gelişmeye başlar. Total bilirubinin %60'dan fazlasını direkt bilirubin oluşturur. Malign tıkanıklıklarda bilirubin progresif olarak artar. Karaciğer sentez fonksiyonları bozulmaya başlarsa serum albumini düşer ve protrombin zamanı uzar. Serum elektrolitleri ve tam kan sayımı obstrüktif durumda kolanjit atağı haricinde normaldir. Biliyer sepsis varlığında ise beyaz kürede yükselme saptanır (29).

## **Tedavi**

Tıkanma sarılığı tedavisinde amaç, tıkanıklığın palyatif yada eğer mümkünse küratif yöntemlerle ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaçla endoskopik, radyolojik ya da cerrahi yöntemler kullanılabilir. Endoskopik ve radyolojik yöntemler, benign hastalıklarda kür sağlayabilirlerse de, malign hastalıklarda ancak palyatifirler. Bu tekniklerle uygulanabilen yöntemler; drenaj, stentleme ya da dilatasyondur. Radikal cerrahi; radikal pankreatikoduodenektomi ya da koledok eksizyonunu kapsar. Palyasyon amacıyla by-pass ya da stentleme uygulanabilir. Büyük koledok taşları varlığında koledok eksplorasyonu ve taşın çıkartılması uygulanabilir (26).

### **2.3. Safra Taşları :**

Safra taşları tüm toplumlarda yaygın olarak bulunur ve önemli sağlık sorunlarından birini oluşturur. Sindirim sisteminin peptik ülserden sonra en sık görülen hastalığıdır. Batı toplumlarında yetişkin popülasyonun yaklaşık % 10'unda safra taşı bulunur. Yurdumuzda ise sık görüldüğü gerçektir ancak, sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Kolesterol safra taşları batı ülkelerinde daha sıktır. Amerika'da kızıldeğerilerde çok yüksek, bazı Afrika kabilelerinde çok düşük oranlarda görülür. Bazı ailelerde belirgin bir sıklık göstermesi, temelde genetik bir faktörün varlığını düşündürmektedir. Kadınlarda erkeklerden dört kat fazladır. Gebelikte artış gösterir. Yaşla insidansi artar (30,37).

#### **Safra Taşı İnsidansının Arttığı Durumlar:**

1. Diabetes mellitus
2. Karaciğer sirozu
3. Hemolitik anemi (Orak hücreli anemi)
4. Obezite
5. Yaş (ileri yaşlarda artar)
6. Cinsiyet (Kadınlarda daha sık)
7. Terminal ileum rezeksiyonu
8. İleo- çekal hastalıklar
9. Tip IV hiperlipidemi
10. Aşırı doymamış yağ içeren bir diyetle beslenme

11. Kısa sürede zayıflama

12. Oral kontraseptif ve klofibrat kullanımı

13. Parenteral beslenme (PB) : Sadece PB altı haftadan uzun olursa taş sıklığı % 50 artar.

14. Diğer nedenler:

A. Somatostatinomalı hastalar: Somatostatin veya analogları kullananlarda kese kasılmasını inhibe ederek.

B. Omurilik hastalıklarında: Nörolojik kaynaklı kese hareketi azalması (üç kat daha fazla taş görülmüş)

C. Fenobarbital ile tedavi edilen epilepsili hastalarda

D. Sonradan kazanılmış, immunglobulin A eksikliği olanlarda (30,31).

Safra taşları morfolojik ve kimyasal özelliklerine göre iki gruba ayrılır:

1. Kolesterol Safra Taşları

2. Pigment Safra Taşları

Kolesterol taşları da saf ve mikst olmak üzere iki tiptir. Saf kolesterol taşları % 90 kolesteroldür, büyüktür (> 2.5 cm.) ve genellikle tektir. Soluk beyazımsı sarı renktedir. Mikst kolesterol taşları % 50 kolesteroldür ve daha küçüktür (0.5-2.5 cm). Çok sayıda soluk sarı renkte olup, lameller bir yapı gösterir. Kolesterol taşları kalsiyum içermediklerinden radyopak değildir (30,32,37,38).

Pigment taşları da siyah ve kahverengi olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Safra taşlarının % 10'unu oluşturur. Küçük, sert, yeşil-siyah renkte ve genelde çok sayıdadır. Kalsiyum bilirubin granülleri şeklinde bulunur.

Safra taşları bileşimlerine göre de üçe ayrılır:

1. Kolesterol % 10

2. Pigment % 10-15

3. Mikst % 75-80

### **Laboratuvar İncelemeleri:**

Safra taşı kliniği bulunan hastalarda aşağıdaki rutin tetkikleri yapmak ilk basamak olarak gereklidir:

1. Kan sayımı

2. Bilirubin düzeyi ölçülmesi

3. Karaciğer fonksiyon testleri
4. Tam idrar
5. Serum amilaz ve lipazi
6. Kan kültürü
7. EKG

Bütün bunların dışında tanıyı kesinleştirmek ve ayırıcı tanı için bazı özel muayene metodlarına başvurulur.

1. Düz karın grafisi % 15-20
2. Kolesistografi %75-95
3. Ultrasonografi %95-99
4. Sintigrafi ( özellikle akut kolesistitte)
5. Bilgisayarlı tomografi (CT)
6. Perkütan transhepatik kolanjiografi(PTK)
7. Endosonografi
8. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)
9. Safranin mikroskopik ve mikrobiyolojik incelenmesi (36,38)

### **Safra Taşlarının Tedavisi:**

Safra taşlarında değişik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır:

1. Kese taşlarının ağız yoluyla eritilmesi
2. Safra taşlarının temas eriticileriyle eritilmesi
3. Safra taşının beden dışından şok dalgalarıyla kırılması (ESWL)
4. Koledok taşının endoskopik tedavisi: ERCP esnasında endoskopik sfinkterotomi ( ES) uygulanarak aşağıdaki yöntemlerle koledok taşı tedavi edilir.
  - a) Basketle taşın çıkarılması
  - b)Mekanik litotropsi ile taşın parçalanıp çıkarılması
  - c)Balonla taşın çıkarılması
5. Laparoskopik kolesistektomi

### **Semptomsuz Kese Taşlarının Tedavisi:**

Semptomsuz kese taşlarının tedavisinde iki türlü yaklaşım söz konusudur:

Birincisi konservatif yaklaşımlar: Semptomsuz kese taşlarının özel semptomlarının (biliyer kolik) meydana gelme olasılığı 15-20 yıl boyunca % 30 civarındadır. Daha ciddi olarak akut kolesistit, koledok taşı ve akut pankreatit meydana gelme olasılığı % 1 civarındadır. 60 yaşından sonra aynı dönemde kese kanseri gelişme olasılığı ise % 0,4'dur. Operasyona bağlı mortalite yüzdesi de aşağı yukarı aynıdır, bu nedenle semptomsuz kese taşı bulunan ve kalp hastalığı, akciğer hastalığı, anestezi ve ameliyat tehlikesi olan hastaların gözlem altında tutulması uygundur.

Buna karşılık sık sık seyahate çıkanlara, yabancı bir ülkede uzun süre oturacaklara, ruhsal sıkıntıları olanlara, Kuzey Amerika kızıldirilileri gibi kese kanseri gelişme riski yüksek olanlara ve diyabetli hastalara beklemeden kolesistektomi uygulanmalıdır (30,38,39).

#### **2.4. Safra Yollarının İyi Huylu Darlıkları:**

Safra yolu darlıklarının büyük bir kısmı taş hastalığı sonrasında ya da laparoskopik kolesistektomi, koledok eksplorasyonu, biliyer-enterik rekonstrüksiyon, pankreas cerrahisi, gastrektomi gibi cerrahi girişimlere bağlı oluşmuş yaralanmalar sonucunda gerçekleşir. Yaralanma genellikle bir kanala klips yerleştirilmesi, vasküler yaralanmalar ve kanalın bağlanması nedeniyle olmaktadır. Yaralanmaların büyük çoğunluğu kolesistektomi sırasında gelişir ve laparoskopik cerrahi bu oranı biraz daha artırır. Yaralanmalara neden olan etkenlerin başında safra yolu anomalileri gelmektedir. Cerrahi sonucu olan darlıklar progresif daralma gösteren düzgün darlıklardır (41).

#### **-Kolanjitler**

#### **-Sklerozan Kolanjit**

İntrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının kronik inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize idiyopatik bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesi ile belirginleşen safra yolu obstrüksiyonu kolestaza, biliyer siroza ve karaciğer hasarına yol açar. Olguların %70-75'i ülseratif kolit ile birliktelik gösterir. Riedel's tiroiditi ve retroperitoneal fibrozis ilişkili olduğu diğer hastalıklardır. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Sekonder tip, safra taşlarından, kolanjitten, cerrahi operasyonlardan, paraziter hastalıklardan sonra gelişebilir. Sklerozan kolanjitli hastalar kolanjiokarsinom gelişimi için risk altındadırlar; hastaların %10-20'sinde kanser gelişir (12,41).



### **-İnfeksiyöz Kolanjit**

Asendan kolanjit olarak da bilinir. Tam veya kısmi olarak tıkanmış, safra ağacının gram-negatif enterik bakterilerle oluşmuş, enfeksiyonudur. Safra taşları, darlıklar ve geçirilmiş, cerrahi en sık nedenlerdir. Ateş, sarılık ve sağ üst kadran ağrısından oluşan Charcot triadı hastaların %60'ında izlenir. Karaciğer absesi ve portal ven trombozu oluşabilecek komplikasyonlardır (43).

### **- Rekürren Piyojenik Kolanjit**

Diğer adı hepatolitiazistir. Hepatolitiazis, sağ ve sol ana hepatik kanalların birleşmesinin proksimalinde periferik safra yollarındaki taşları ifade eder. İntrahepatik safra kanalı darlıkları ve safra pigment taşları ile karakterizedir. Sıklıkla kolanjit ve sepsise neden olur. Ayrıca uzun dönemde intrahepatik kolanjiokarsinoma da neden olabildikleri bilinmektedir. İnatçı ve sık tekrarlayan bir hastalıktır. Hastalığın nedeni olarak biliyer enfeksiyonla birlikte Clonorchis Sinensis ve Ascaris Lumbricoides gibi intrahepatik parazitik enfestasyonlar gösterilmektedir. Safra kanalı duvarlarında kalınlaşma ve fibrozis, portal üçgenler çevresinde inflamatuvar değişiklikler, periduktal abseler ve intrahepatik safra taşları izlenen histopatolojik değişikliklerdir. Piyojenik kolanjite, intrahepatik veya ekstrahepatik safra taşları, ekstrahepatik kanallarda dilatasyonla birlikte intrahepatik safra kanallarında yaygın dilatasyon ve darlıklar, pnömobilite, safra yolu duvarlarında kalınlaşma gibi çeşitli görüntüleme bulguları tanımlanmıştır (41,42,44).

### **-Papillit**

Papillit duodenal papillayı saran mukozanın akut inflamasyonudur. Akut pankreatit, akut kolanjit veya periampuller divertikül gibi altta yatan bir hastalığın bulgusu olabilir. En sık nedeni koledokolitiazistir (45).

## **2.5. Kolestazın Malign Nedenleri:**

### **Kolanjiokarsinom:**

Safra yollarının en sık görülen primer malign tümörü olup %95'ten fazlası adenokarsinomdur. Anatomik olarak proksimal, distal ve perihiler şeklinde sınıflandırılabilir. Kolanjiokarsinom en sık hiler lokalizasyonda izlenir ve bu tümörlere Klatskin tümörü adı verilir. Kolanjiokarsinomlu hastaların çoğunda tanı ya da laparotomi sırasında tümör rezektabl değildir. Kolanjiokarsinom tanısı US ve BT ile konulabilmektedir ancak tümörün safra yollarına yayılımını değerlendirmek için kolanjiografiye ihtiyaç duyulmaktadır. ERCP ve PTK'nın her ikisi de porta hepatitisin ötesine uzanan lezyonlarda yetersiz kalabilmektedir. ERCP sadece obstrüksiyonun distalindeki kanalları gösterebilmekte, PTK ise obstrüksiyon varlığında distal safra yollarını gösterememektedir. İntrahepatik safra kanallarında çok sayıda darlık varlığında PTK'nın tanı değeri daha da kısıtlanmaktadır. MRCP safra yollarının detaylı anatomisini noninvaziv olarak gösterebilmesinin yanı sıra MRG sekansları ile birlikte kullanıldığında cerrahi için önemli olan dört major rezektabilite kriterini (safra yollarındaki tümör yayılımı, vasküler invazyon, hepatik lobar atrofi, metastatik hastalık) saptayabilmektedir (12,41,47).

### **Periampuller Kanserler:**

Periampuller kanserler, duodenumda major papilla çevresinde yaklaşık 2 cm'lik bir alandan köken alan tümörlerdir. Pankreas, duodenum, distal koledok veya ampuller kompleks yapısından kaynaklanabilirler. Pankreas kanserleri dışındaki periampuller kanserler daha erken ve tedavi edilebilir bir aşamada semptom vermeye başlarlar. En sık görülen semptomlar sarılık, iştahsızlık, ağrı, bulantı, kilo kaybı ve kaşıntıdır (46).

Periampuller tümörlerde cerrahi yaklaşım aynıdır ancak ampuller ve duodenal karsinomların prognozu diğerlerinden daha iyidir. Ayrıca ampuller kanserlerin daha çok rezektabilite şansları bulunmakta ve rezeksiyondan sonra uzun dönem takiplerinde de daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu nedenle gerçek bir ampuller kanserin periampuller kanserden ayrımı önem kazanmaktadır (46).

### **Ampuller kanserler:**

Altıncı ve yedinci dekatta ve erkeklerde daha sık görülen ampuller kanserler, koledok ve pankreatik kanalın açıldığı duodenumun 2. kısmında yer alan Ampulla Vateri'nin glandüler epitelyumundan köken alan adenokarsinomlardır. Pankreatobiliyer orijinli diğer tümörlerden farklı olarak intestinal neoplazmlara daha çok benzerler. Ampulla Vateri kanserleri %80 oranında papiller adenomlardan gelişir; ampulladan eksize edilen papiller adenomların %25'inde karsinom odağı saptanmıştır. Tümör önce pankreas başının ön ve arkasındaki lenf nodlarına metastaz yapar, daha sonra hepatoduodenal ve paraaortik lenf nodlarında metastaz görülür (48,49).

ERCP papillanın direk olarak görülebilmesini ve biyopsi alınabilmesini sağlar. Ayrıca işlem sırasında stent konularak safra yolu dekomprese edilebilir. İleri evre hastalarda bu şekilde palyasyon sağlanmış ve cerrahiden kaçınılmış olur. PTK, ERCP'nin başarısız olduğu olgularda tıkanıklığın proksimalini görüntülemeye ve ERCP'de olduğu gibi safra akımını sağlayacak, stent uygulaması gibi bazı girişimlerin yapılmasına imkan sağlar.

MRCP pankreatik kanal ve koledokun genişlemesini gösterebilmektedir ve buna çift kanal bulgusu adı verilir. MRCP'nin konvansiyonel MRG teknikleriyle birlikte kullanılmasıyla 1.5 cm kadar küçük lezyonlar bile tanımlanabilmektedir. Ancak kitle gösterilemezse, bu bölgede lokalize karsinom, Oddi sfinkter disfonksiyonu, taş, ödem, darlık ayırımı yapılamayabilir. Ampuller bölgenin değerlendirilmesi MRCP'nin en zayıf kaldığı alandır ve küçük ampuller tümörlerin MRCP ile tanısı çok zordur. Bu nedenle ampuller karsinomdan şüphelenilen olgularda negatif MRCP bulgularına karşın ERCP yapılması gerekli görülmektedir (50,51).

### **Pankreas Tümörleri:**

Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, sıklıkla 60 yaş üzerinde görülen, prognozu oldukça kötü bir kanserdir. Sigara, alkol kullanımı, yağdan zengin beslenme, diabetes mellitus ve kronik pankreatitin pankreas kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir. Pankreas kanserinde en sık görülen semptomlar kilo kaybı, sarılık ve ağrıdır. Ağrının nedeni safra yollarının ve pankreas kanalının distansiyonu, pankreas kapsülünün gerilmesi ve perinöral invazyondur. Tümör en çok baş ve unsinat çıkıntıda izlenmektedir. Gövde ve kuyruktaki tümörlere, baş lokalizasyonlu kitlelere göre daha

geç tanı koyulur; bu tümörlerin çölyak pleksus ya da komşu organ invazyonuna bağlı semptomlar olmadıkça saptanmaları zordur. Splenik ven ve portal ven invazyonuna bağlı gelişen portal hipertansiyon ve hastalığın ileri döneminde ortaya çıkan, gezici tromboflebitler ile karakterize Troussou sendromu hastalığına eşlik edebilecek diğer patolojilerdir (52).

## **2.6. Pankreatobiliyer Sistem Görüntüleme Yöntemleri:**

### **Radyogramlar**

Geçmiş yıllarda biliyer sistemin görüntülenmesinde ilk kullanılan yöntem olan radyogramlar günümüzde yerini USG'ye bırakmıştır. Genellikle abdominal ağrının araştırılması sırasında elde edilen radyogramlarda zaman zaman spesifik radyolojik bulgular bulunabilir. Kolesterol, pigment ve kalsiyum safra tuzlarının karışımından oluşan safra taşlarının sadece %20-30'u radyopak ve direk radyogramlarda izlenebilir. Kese duvarında porselen safra kesesi adı verilen ve kronik inflamatuvar değişikliklere sekonder oluşan kalsifikasyon izlenebilir. Amfizematöz kolesistit, cerrahi girişim, fistül gibi nedenlerle biliyer sisteme giren hava radyogramlarda görülebilir. İntrahepatik safra kanallarında yerleşmiş, hava, karakteristik olarak periferik yerleşimli olan portal venöz gazdan ayırt edilebilir (9).

### **Ultrasonografi**

USG biliyer sistem patolojisinden şüphelenilen olgularda klinik soruların bir çoğuna cevap verebilen, kolay uygulanabilen, invaziv olmayan, radyasyon riski taşımayan bir işlem olması nedeniyle ilk kullanılan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Duyarlılığının kullanıcıya ve hastaya bağımlı olması, duodenum ve kolon gazının periampuller bölgenin incelenmesini zorlaştırması, USG'nin önemli bazı dezavantajlarıdır.

Endoskopik USG, ERCP'den daha az invaziv, safra yolu taşlarının tespitinde oldukça güvenilir bir yöntemdir. Endosonografi ile mukoza, duvar yapıları ve komşu yumuşak doku alanları değerlendirilebilmektedir, ancak sonuçları operatör bağımlı olan ve günlük pratikte yaygın olarak kullanılmayan bir tekniktir (53).

## **Oral Kolesistografi**

Yerini USG'ye bırakmadan önce safra taşlarının tanısı için çok sık kullanılan bir yöntem olan oral kolesistografi günümüzde artık kullanılmamaktadır (9).

## **Intravenöz Kolanjiografi**

### **Operatif ve T-tüp Kolanjiografi**

### **Radyonüklid Görüntüleme**

### **Bilgisayarlı Tomografi:**

Hepatobiliyer hastalıkların tanısında USG'den sonra ikinci sıklıkta kullanılan ve çok kesitli cihazların gündeme gelmesiyle önemi giderek artan bir tanı yöntemidir (54).

## **Perkutan Transhepatik Kolanjiografi:**

Floroskopi eşliğinde perkutan olarak ince bir iğneyle safra yollarına girildikten sonra iyotlu kontrast madde kullanılarak safra yolları görüntülenir. Günümüzde tanıdan çok tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Kılavuz tel üzerinden gönderilen kataterler ile biliyer drenaj veya stent yerleştirme gibi işlemler yapılabilmektedir. Tanısal PTK, komplike olmayan safra kesesi taşı olgularında gereksiz, ancak etkilenen safra yollarının proksimalindeki anatomiye iyi göstermesi nedeniyle safra yollarının striktür ve tümörlerinde faydalı bir yöntemdir. Safra yollarında genişleme olmadığı zaman tekniğin başarısı da değişmekte, invaziv bir işlem olması nedeniyle sepsis, safra peritoniti ve kanama gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (9,12).

## **Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi:**

Yan görüşlü bir endoskop kullanılarak Papilla Vateri'nin kanüle edilmesi sonrasında kontrast madde verilerek safra yollarının ve pankreas kanalının görüntülenmesidir. İlk defa 1968 yılında endoskop kullanılarak safra ve pankreas kanalı kanüle edilmiş, 1974 yılında ise papillotomi ve koledoktan taş çıkarılması işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonrasında teknolojik gelişmelere paralel olarak safra yolları ve pankreas hastalıklarında hem tanısal hem de tedavi edici bir araç olarak önemi hızla artmıştır.

Cerrahiye göre daha az invaziv bir yöntem olması, endoskopik sfinkterotomi temelli girişimlerdeki başarısı nedeniyle safra yolu hastalıklarının bazılarının tedavisinde cerrahinin önüne geçmiş ve ana yöntem haline gelmiştir. Endoskopik sfinkterotomi, koledoktan taş çıkarılması, biliyer darlıkların balonla 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 başarıyla gerçekleştirilen işlemlerdir (55).

Şiddetli duodenal inflamasyonda, papiller stenozda, koledokosel varlığında veya jukstapapiller divertikül gibi durumlarda Vater Papillası'nın kanülasyonu güçleşmekte ve tetkik gerçekleştirilememektedir.

ERCP'nin komplikasyon oranı %2-7 olup mortalitesi %0.2'dir. En sık görülen komplikasyonlar pankreatit, hemoraji, enfeksiyöz patolojiler ve perforasyondur. Kolesistit ve restenoz ise geç dönem komplikasyonlarındandır (55).

### **Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi:**

MRCP, ilk defa 1991 yılında Wallner ve ark. tarafından, genişlemiş safra yollarının görüntülenmesi için ortaya atılan, T2 ağırlıklı sekansın kullanıldığı invaziv olmayan bir MRG yöntemidir. MRCP'de kullanılan teknik MR ürografi ya da MR miyelografide kullanılan teknikle aynıdır ve tümüne MR hidrografi adı verilir (56).

### **2.7. Tümör Belirteçleri:**

#### **Tümör belirtecinin tanımı:**

Tümör belirteci kanda, vücut sıvılarında veya dokularda artmış miktarlarda bulunarak bir kanser tipinin varlığını düşündürebilecek bir maddedir. Tümör belirteçleri hücrelerde, dokularda veya vücut sıvılarında bulunurlar. Kanser varlığını belirtmek üzere nitel veya nicel olarak kimyasal, immünolojik ve moleküler biyolojik yöntemler ile ölçülürler (3).

## **Tarihsel Gelişim**

İlk tümör belirteci çoğunlukla plazma hücreli kanser olan multipl myeloma varlığını bildiren, Bence-Jones proteiniydi. 1928 yılından 1963 yılına kadar hormonlar, enzimler, izoenzimler ve proteinler tümör belirteci olarak gösterildi. Bazen bu belirteçler belirli tümörlerin tanısı için faydalı olduysa da, 1963 yılında  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) ve 1965 yılında karsinoembriyjenik antijen (CEA)'ın bulunmasına kadar tümör belirteçlerinin kanser hastalarının izlemindeki genel kullanıma başlanamadı (5).

Son olarak moleküler genetik alanındaki gelişmeler (nükleik asit problemleri ve monoklonal antikorların kullanımı) onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin bulunmasına yol açtı. Bunların bazılarının yararlı tümör belirteçleri olduğu kanıtlandı. Bunlara örnek olarak *ras* onkogeni, *c-erb B-2* ve p53 sayılabilir (4,5).

## **Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımı:**

Genellikle tümör belirteçleri tanı, prognoz ve tedavinin izlemi ile tedavi için hedefin yerinin belirlenmesinde kullanılır. İdeal olarak bir tümör belirteç tümör tarafından oluşturulmalı ve vücut sıvılarında saptanabilir olmalıdır. Bu nedenle tümör belirteçleri genel popülasyondaki asemptomatik bireylerin bulunmasını sağlayacak kanser taramaları için kullanılabilir. Tümör belirteçlerinin çoğu normal, benign ve kanserli dokularda mevcuttur ve kanser taraması için özgüllükleri yeterli değildir. Ancak, belli popülasyonda kanser sıklığı yüksek ise tarama maliyet açısından uygundur. Prostat-spesifik antijen (PSA) dijital rektal muayene ile birlikte prostat kanserinin erken dönemde saptanmasında kullanılır (6).

## **Tümör Belirteçlerinin Değerlendirme Yöntemleri:**

Tümör belirteçlerinin kullanılımlarını değerlendirmek için referans değerleri belirlenmeli, öngörü değerleri hesaplanmalı, belirteç değerlerinin dağılımı incelenmeli ve hastalık ile mücadeledeki rolü tanımlanmalıdır (5,6).

## **Spesifik Tümör Belirteçleri:**

Daha önce açıklandığı gibi tümör belirteçleri enzimleri, hormonları, onkofetal antijenleri, proteinleri, reseptörleri veya genleri kapsar.

### **Karbonhidrat Belirteçler:**

Karbonhidrat ilişkili tümör belirteçleri ya tümör hücresi yüzeyindeki antijenlerdir veya tümör hücresi tarafından salınırlar (2,5). Bu antijenlere karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Enzimler ve hormonlar gibi doğal olarak salınan belirteçlerden daha özgül olma eğilimindedirler. Karbonhidrat belirteçleri yüksek molekül ağırlıklı müsinler veya kan grubu antijenleridir. Karbonhidrat antijeni CA olarak kısaltılır (61,62).

### **Karbonhidrat Antijeni 19-9:**

İlk defa kolorektal kanserli hastalarda belirlenmesine rağmen diğer GİS ve adeno kanserli hastalarda tanı ve tedavideki rolünü belirlemek için yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle pankreas kanseri için sensitivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (%71-93). Mide ve kolorektal kanserlerin % 20-40'ında, biliyer kanserlerin ise %70-90'ında yükseldiği bildirilmiştir. CEA ile kombine kullanımında spesifisite ve sensitivitesi artar (59).

CA 19-9'un normal insan pankreas, biliyer duktus, gastrik, kolon ve endometrium kanserlerinde sentezlendiği gösterilmiştir (60). Serum düzeyi 0-37 u/ml'dir. Özellikle 120 u/ml üzerinde pankreas kanseri için spesifitesi artmakta ve % 95'lere ulaşmaktadır. Pankreas kanserli hastaların % 50'sinde erken evrede orta derecede yükselmektedir. Fakat bu orandaki yükselmelerini kolelitiyazis, kolestaz, pakreatit ve sirozda da rastlandığından erken tanıdaki değeri azalmaktadır. CA 19-9, özellikle postoperatif izlemde ve rekürrenslerin erken belirlenmesinde çok değerlidir. CA 19-9'un yükselmesinden klinik relapsın tanısına kadar geçen süre 1-7 ay arasında değişmektedir (57,58,59).



### 3. GEREÇ YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji ABD polikliniğine Mayıs 2009-Ağustos 2009 arasında başvuran hastalardan anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik olarak ekstra hepatik kolestaz saptanan 52 tane olgu çalışmaya alındı. Daha önceden etiyolojisi bilinen, tanı konmuş ve tedavi almış hastalar araştırma dışı bırakıldı. 52 hastanın 29'u kadın 23'ü erkekti.

#### **Laboratuvar Tetkikleri:**

Biyokimyasal incelemeler için antikoagülsüz alınan kanlar, 37 °C'de 20 dakika inkübe edildikten sonra dakikada 2500 devirde çevrilerek serumlar elde edildi. Laboratuvar olarak rutin serum biyokimya tetkikleri (Alanin Transaminaz, Aspartat Transaminaz, Gama Glutamil Transferaz, Alkalen Fosfataz, Laktat Dehidrogenaz, Direkt ve İndirekt Bilirubin ) Abbott marka Aeroset model cihazda Abbott marka (Sentinel Diagnostics Milano, Italy) ticari kitlerle otomatik olarak çalışıldı. Ekstra hepatik kolestaz tanısı için kullanılan bu tetkikler çalışma içinde değerlendirildi.

Yine ekstrahepatik kolestazlı hastalarda rutin tetkik amaçlı yapılan periferik kan sayımındaki beyaz küre, sedimentasyon ve C-Reaktif Protein sonuçları çalışmada kullanıldı. Hastaların tam kan sayımı standart EDTA'lı tüplere alınan 2 cc kandan İnönü Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında Beckman Coulter LH 780 Analyser (Beckman-USA) cihazında Couter LYSE S DİSS-LYTİC Ragen kiti ile otomatik olarak çalışıldı. Sedimentasyon tahlili yine aynı laboratuvarında ALIFAX marka cihaz ile çalışıldı. CRP tetkiki ise İnönü Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında IMAC marka DET BEHRING-2 model seroloji cihazında çalışıldı.

Gastroenteroloji polikliniğinde kolestaz saptanan ve ERCP planlanan hastalarda rutin olarak istenen serum CA 19-9 değeri çalışmada kullanıldı. CA 19-9 belirteci, İnönü Ü.Tıp Fakültesi Hormon Laboratuvarında Siemens IMU marka Immulite 2000 model kendi kitiyle çalışan cihaz ile çalışıldı.

### **Radyolojik Değerlendirme:**

Hastalara ERCP öncesi karaciğer, safra kesesi ve safra yollarının radyolojik görüntülenmesi için Gastroenteroloji ABD tarafından Üst Batın USG yapıldı. Tanı amaçlı yapılan Üst Batın USG, kolestaz varlığı ve etiyojisi için değerlendirildi ve intrahepatik safra yollarında dilatasyon, koledok çapı bilgileri çalışmada kullanıldı.

### **ERCP işlemi:**

OLYMPUS marka JF-240 model ve TJF -260 model duodenoskop ile ve PHILIPS marka BV PULSERA model 298 seri no.lu C kollu Floroskopi cihazı eşliğinde yapıldı.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak ekstra hepatik kolestaz saptanan olgulara Gastroenteroloji ABD tarafından ERCP işlemi yapıldı. ERCP işlemi hastada: Safra yollarında genişleme, Safra yollarında taş varlığı, Safra yollarında darlık varlığı, Darlık varsa seviyesinin belirlenmesi, Darlık varsa karakterinin belirlenmesi (iyi-kötü huylu) açısından değerlendirildi.

Malign darlık varlığında biyopsi alındı ve hastanemizin Patoloji ABD'da değerlendirildi. Patoloji raporları çalışmada kullanıldı. Hastaların ERCP ve patoloji raporlarındaki tanılarına göre olgular benign ve malign olarak sınıflandırıldı.

### **İstatistiksel yöntem:**

ERCP yapılan 52 kolestaz hastasının serum CA 19-9 düzeyi benign ve malign grupta karşılaştırıldı. Verilerin analizinde SPSS paket programından faydalanılmıştır. İstatistiksel olarak veriler, Unpaired T Testi (Independent Semple T Testi) kullanılarak değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### **Olguların genel özellikleri:**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve klinik, laboratuvar ve üst batin usg ile ekstra hepatik kolestaz (EHK) tanısı konan 52 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 29 'u kadın 23 'ü erkekti.

Çalışmaya alınan olgulara ERCP işlemi öncesi rutin bakılan: beyaz küre, sedimantasyon, CRP, biyokimyasal parametrelerden: AST, ALT, ALP, GGT, LDH, direkt - indirekt bilirubin ve CA 19-9 çalışmada kullanıldı.

Hastalara yapılan ERCP işlemi sonrası 35 olguya benign darlık tanısı konmuştur (1 olguya oddi fibrozisi, 1 sklerozan kolanjit, 1 koledok duplikasyonu, 32 olguya ise koledokolityazis tanısı kondu). 17 olguya ise malign darlık tanısı konmuştur (10 olgu malign darlık, 3 olgu kolanjio CA, 4 olgu klatskin tm-adenokarsinom tanısı aldı). Bu benign olarak sonuçlandırılan 35 olgunun yaş ortalaması 61, malign olarak değerlendirilen 17 olgunun yaş ortalaması 65 olarak bulundu.

### **ERCP sonucuna göre olguların beyaz küre değerlerinin karşılaştırılması:**

52 ERCP yapılacak olgunun işlem öncesi Beyaz Küre değerlerine bakıldı. Beyaz Küre değerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo.1.** Periferik kan Beyaz Küre değerleri:

	Sayı	Ortalama BK Değeri ( $10^3/ml$ )	SD
BENİGN OLGULAR	35	9,3	3,6
MALİGN OLGULAR	17	7,4	1,8

Beyaz küre sonuçları 35 benign olguda ortalama  $9,3 \pm 3,6$  ( $10^3/ml$ ) saptandı. Malign 17 olguda ise ortalama  $7,4 \pm 1,8$  ( $10^3/ml$ ) saptandı. Benign olgulardaki daha yüksek Beyaz Küre değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,047$ ).

**ERCP sonucuna göre olguların sedimentasyon hızı değerlerinin karşılaştırılması:**

ERCP yapılacak olgularda işlem öncesi bakılan sedimentasyon hızı değerleri tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo.2.** Benign ve malign olguların sedimentasyon hızı değerleri:

	Sayı	Ortalama sedimentasyon hızı Değeri (mm)	SD
BENİGN OLGULAR	35	30	15
MALİGN OLGULAR	17	51	30

ERCP işlemi öncesi bakılan sedimentasyon değerleri 35 benign olguda ortalama  $30 \pm 15$  mm, 17 malign olguda ise ortalama  $51 \pm 30$  mm bulundu. Malign olgulardaki bu yüksek sedimentasyon hızı değeri istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,047$ ).

**ERCP sonucuna göre olguların serum C-Reaktif Protein(CRP) değerlerinin karşılaştırılması:**

ERCP yapılacak olgularda işlem öncesi bakılan C-Reaktif Protein (CRP) değerleri tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo.3.** CRP değerleri:

	Sayı	Ortalama CRP Değeri (mg/L)	SD
BENİGN OLGULAR	35	39	49
MALİGN OLGULAR	17	48	40

52 kolestazlı olguya ERCP öncesi bakılan CRP değerleri 35 benign olguda ortalama  $39\pm 49$  (mg/L), 17 malign olguda ise ortalama  $48 \pm 40$  (mg/L) olarak bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,661$ ).

**ERCP sonuçlarına göre olguların serum Aspartat Transaminaz (AST) değerlerinin karşılaştırılması:**

52 olgunun; kolestaz tanısında önem taşıyan, ERCP öncesi baktığımız serum AST değerlerinin sonuçları tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo.4.** AST değerleri:

	Sayı	Ortalama AST Değeri (U/L)	SD
BENİGN OLGULAR	35	142	109
MALİGN OLGULAR	17	140	81

ERCP yapılan 52 kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız AST değeri 35 benign olguda ortalama  $142 \pm 109$  (U/L), 17 malign olguda ise ortalama  $140 \pm 81$ (U/L) olarak bulundu. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,934$ ).

**ERCP sonuçlarına göre olguların serum Alanin Transaminaz (ALT) değerlerinin karşılaştırılması:**

52 olgunun; kolestaz tanısında önem taşıyan, ERCP öncesi baktığımız serum ALT değerlerinin sonuçları tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo.5.** Benign ve malign olguların ALT değerleri:

	Sayı	Ortalama ALT Değeri (U/L)	SD
BENİGN OLGULAR	35	211	172
MALİGN OLGULAR	17	266	201

ERCP yapılan 52 kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız AST değeri 35 benign olguda ortalama  $211 \pm 172$  (U/L), 17 malign olguda ise ortalama  $266 \pm 201$  (U/L) olarak bulundu. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,309$ ).

**ERCP sonuçlarına göre olguların serum Gama Glutamil Transaminaz (GGT) değerlerinin karşılaştırılması:**

Kolestazlı olgulara ERCP öncesi bakılan ve kolestaz tanısında değeri olan serum GGT değeri benign ve malign olgularda değerlendirildi. Sonuçlar tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo.6.** GGT değerleri:

	Sayı	Ortalama GGT Değeri (U/L)	SD
BENİGN OLGULAR	35	455	327
MALİGN OLGULAR	17	842	762

ERCP yapılan 52 kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız ve kolestaz tanısında kullandığımız serum GGT; 35 benign olguda ortalama  $455 \pm 327$  (U/L), 17 malign olguda ise ortalama  $842 \pm 762$  (U/L) olarak bulundu. Malign olgularda bulduğumuz daha yüksek GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ).

**ERCP sonuçlarına göre olguların serum Alkalin Fosfataz (ALP ) değerlerinin karşılaştırılması:**

Kolestazlı olgulara ERCP öncesi bakılan serum ALP değeri, ERCP sonrası benign ve malign olarak sınıflandırılan olgularda değerlendirildi. Sonuçlar tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo.7.** ALP değerleri:

	Sayı	Ortalama ALP Değeri (U/L)	SD
BENİGN OLGULAR	35	348	374
MALİGN OLGULAR	17	482	289

ERCP yapılan 52 kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız ve kolestaz tanısında kullandığımız ALP değeri 35 benign olguda ortalama  $348 \pm 374$  (U/L), 17 malign olguda ise ortalama  $482 \pm 289$  (U/L) olarak bulundu. Malign olgularda tespit ettiğimiz daha yüksek GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,205$ ).

**ERCP sonuçlarına göre olguların serum Laktat Dehidrogenaz (LDH ) değerlerinin karşılaştırılması:**

Kolestazlı olgulara ERCP öncesi bakılan serum LDH değerleri benign ve malign olgularda karşılaştırıldı. Sonuçlar tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo.8.** LDH değerleri:

	Sayı	Ortalama LDH Değeri (U/L)	SD
BENİGN OLGULAR	35	260	112
MALİGN OLGULAR	17	228	47

ERCP yapılan 52 kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız serum LDH değeri ; 35 benign olguda ortalama  $260 \pm 112$  (U/L), 17 malign olguda ise ortalama  $228 \pm 47$  (U/L) olarak bulundu. Benign olgularda bulduğumuz daha yüksek LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,277$ ).

**ERCP sonuçlarına göre olguların serum Direkt Bilirubin değerlerinin karşılaştırılması:**

52 Kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız ve kolestaz tanısında kullanılan serum direkt bilirubin değeri, ERCP sonrası benign ve malign olarak sınıflandırılan olgularda karşılaştırıldı. Sonuçlar tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo.9.** Direkt Bilirubin değerleri:

	Sayı	Ortalama Direkt Bilirubin Değeri (mg/dl)	SD
BENİGN OLGULAR	35	2,7	1,8
MALİGN OLGULAR	17	8,5	5,6

ERCP yapılan 52 kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız ve kolestaz tanısında kullandığımız serum direkt bilirubin değeri; 35 benign olguda ortalama  $2,7 \pm 1,8$  mg/dl, 17 malign olguda ise ortalama  $8,5 \pm 5,6$  mg/dl olarak bulundu. Malign olgularda bulduğumuz daha yüksek direkt bilirubin değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.0001$ ).

**ERCP sonuçlarına göre olguların serum İndirekt Bilirubin değerlerinin karşılaştırılması:**

52 Kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız ve kolestaz tanısında kullanılan serum indirekt bilirubin değeri, ERCP sonrası benign ve malign olarak sınıflandırılan olgularda karşılaştırıldı. Sonuçlar tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo.10.** İndirekt Bilirubin değerleri:

	Sayı	Ortalama İndirekt Bilirubin Değeri (mg/dl)	SD
BENİGN OLGULAR	35	0,6	0,3
MALİGN OLGULAR	17	1,6	2,0

ERCP yapılan 52 kolestazlı olguya, ERCP öncesi baktığımız ve kolestaz tanısında kullandığımız serum indirekt bilirubin değeri; 35 benign olguda ortalama  $0,6 \pm 0,3$  mg/dl , 17 malign olguda ise ortalama  $1,6 \pm 2$  mg/dl olarak bulundu. Malign olgularda bulduğumuz daha yüksek indirekt bilirubin değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.012$ ).



## ERCP sonuçlarına göre olguların Üst Batın USG sonuçlarının karşılaştırılması:

Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar olarak değerlendirilen 52 olguya kolestaz tanısı için ERCP öncesi Gastroenteroloji Kliniğimizde Üst Batın USG yapıldı. Batın USG sonuçlarında; İntrahepatik safra yollarında (İHYS) dilatasyon ve koledok çapı değerleri benign ve malign olgularda değerlendirildi. İHYS normal ve dilate olarak, koledok çapı ise; 10 mm ve altı değerler normal, üstü değerler ise dilatasyon olarak değerlendirildi.

52 Olgunun 12'sinde radyolojik olarak İHYS değerlendirilemedi. 14 Olguda ise koledok değerlendirilemedi. Bu verilerin istatistiğinde bu olguların sonuçları değerlendirilmeye alınmadı. Sonuçlar tablo 11'de gösterildi.

**Tablo.11.** İHYS ve Koledok çapı sonuçları:

Radyolojik olarak değerlendirilen	İHYS normal	İHYS dilate	Koledok normal	Koledok dilate
Benign olgular	13 (%52)	12 (%48)	17 (%62)	10 (%48)
Malign olgular	2 (%13)	13 (%87)	3 (%27)	8 (%73)
Toplam	15 (%37)	25 (%63)	20 (%52)	18 (%48)

52 Kolestazlı olguya yapılan Üst Batın USG sonucunda:

**İntrahepatik safra yollarında dilatasyon;** 35 benign olgunun (radyolojik olarak değerlendirilebilen) 13'ünde (%52) saptanmamıştır, 12'sinde (%48) İHYS dilate olarak rapor edildi. 10 olguda İHYS radyolojik olarak değerlendirilemedi.

17 Malign olgunun ise (radyolojik olarak değerlendirilebilen) 2 tanesinde (%13) İHYS'nda dilatasyon saptanmadı, 13 olguda (%87) İHYS dilateydi. 2 Olguda İHYS radyolojik olarak değerlendirilemedi.

**Koledokta dilatasyon:** 35 Benign olguya yapılan batın USG'de; (radyolojik olarak değerlendirilebilenlerinde) koledokta dilatasyon; 17 olguda (%62) saptanmadı, 10 olguda (%38) dilatasyon vardı. 8 olguda, koledok radyolojik olarak değerlendirilemedi.

17 malign olgunun (radyolojik olarak değerlendirilebilen) 3'ünde (%27) koledok normaldi. 8 olguda (%73), USG raporu koledokta dilatasyon olarak rapor edildi. 6 malign olguda ise koledok radyolojik olarak değerlendirilemedi.

Radyolojik değerlendirmede benign ve malign olgular İHYS açısından değerlendirildiğinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ).

Benign ve malign olgular koledok çapı açısından değerlendirildiğinde de sonuçlar yine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,047$ ).

### **ERCP sonuçlarına göre; olguların serum CA 19-9 sonuçlarının karşılaştırılması:**

Anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik olarak değerlendirilen 52 olgunun ERCP öncesi serum CA 19-9 seviyelerine bakıldı ve ERCP sonucuna göre benign ve malign olarak ayrılan olgularda bu değerler karşılaştırıldı. Sonuçlar tablo 12' de gösterilmiştir.

**Tablo.12.** Serum CA19-9 değerleri:

	Sayı	Ortalama CA 19-9 Değeri (U/L)	SD
BENİGN OLGULAR	35	118	170
MALİGN OLGULAR	17	670	406

ERCP yapılan 52 kolestazlı olguya ERCP öncesi baktığımız ve benign - malign ayırımındaki önemini araştırdığımız CA 19-9 belirteci; 35 benign olguda ortalama  $118 \pm 170$  U/L (en yüksek 289U/L), 17 malign olguda ise ortalama  $670 \pm 406$  U/L olarak bulundu (en düşük 13 U/L, en yüksek 1000U/L). Malign olgularda bulduğumuz daha yüksek serum CA19-9 değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.0001$ ). 16 Benign olguda CA 19-9 normal bulundu ( $<37$  U/L) (%46), 19 olguda ise CA 19-9 $>37$  U/L olarak tespit edildi (%54). Malign olguların 1 tanesi dışında CA 19-9 $>37$  U/L saptandı (%94).

## 5. TARTIŞMA

Pankreatik kanserlerin değerlendirilmesinde kullanılmakta olan belirteçler arasında olan CA 19-9, bunların en spesifik ve sensitiv olanı olarak görölmektedir. Koledokta obstrüksiyon olmadığı ve serum CA 19-9 düzeyi 1000 U/L olduğunda spesifikliği hemen hemen %100 olarak kabul edilmektedir. Serum düzeyi benign hastalıklarda nadiren 1000 U/L'nin üzerinde bulunur (11).

Schweiz M.W. ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vakada ise kolanjit +safra taşı olan benign bir hastada tedavi öncesi serum CA 19-9 düzeyi 61,800 U/L olarak tespit edilmiş. Bu değer, hastanın malign bir hastalığı olabileceği konusunda şüphelendirmiş. Olgunun CA 19-9 düzeyi tedavi sonrası normale gelmiş. Olguyu yayınlayanların görüşüne göre, serum CA 19-9 düzeyinin benign hadiselerde de çok yüksek bulunması mümkündür (diğer tümör belirteçleri AFP, CEA ile kıyaslandığında) (11).

Bizim çalışmamızda; benign etiyolojiye sahip grubumuzda en yüksek serum CA 19-9 seviyesi 289 U/L olarak tespit edildi (en düşük 2,5 U/L). Benign gruptaki 35 olgunun 19'unda normal sınırın üzerinde serum CA 19-9 seviyeleri tespit edildi (>37 U/L). Malign etiyolojili olgularda tespit ettiğimiz daha yüksek ortalama CA 19-9 düzeylerine rağmen, benign hastalıklarda da görölebilen yüksek serum seviyeleri bu tümör belirtecinin ayırıcı tanıda kullanılmasını kısıtlıyor gibi görünmektedir.

Ong S.L. ve arkadaşları benign kolestaz olgularında serum CA 19-9 ile bilirubin düzeylerinin korelasyonunu ve CA 19-9'un yanlış pozitifliğinin sıklığını araştırdıkları çalışmada; 83 adet yüksek CA 19-9'lu ve radyolojik-klinik olarak hepatobiliyer malignite düşünölen, fakat sonra benign tanı alan hastalara retrospektif bir çalışma yapmışlar (65).

Çalışmada serum bilirubin değerinin, CA 19-9 düzeylerini gösterme açısından bağımsız bir parametre olduğu tespit edilmiş ( $p=0.028$ ). Serum CA 19-9 düzeyi serum bilirubin düzeyinden belirgin olarak etkilenmektedir. Artmış CA 19-9 düzeyleri non malign hepatobiliyer hadiselerde gösterilmiştir. Benign ve malign hepatobiliyer hastalıklarda; CA 19-9 düzeylerini, bilirubin değerlerine göre değerlendirmek bu tümör belirtecinin spesifikliğini daha da artırır (65).

Biz de çalışmamızda serum direkt ve indirekt bilirubinin, malign olgularda daha yüksek olduğunu tespit ettik ( $8,5\pm 5,6$  ve  $1,6\pm 2$ ). Benign olgulardaki serum düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşüktü ( $2,7\pm 1,8$  ve  $0,6\pm 0,3$ ) ( $p=0,0001$  ve  $0,012$ ). Bu verilerle, malign olgulardaki daha yüksek seviyelerde bulduğumuz CA 19-9 düzeyi ile serum bilirubin düzeyleri korele olarak görülmektedir.

Barone D. ve arkadaşları obstrüktif sarılıklı; 35 adet histolojik olarak kanıtlanmış biliopankreatik maligniteli olgu ve 35 adet koledokolitiazise bağlı benign kolestazlı olguda; cut-off 37 U/L alınan CA19-9'un sensitivitesini %82 spesifitesini %47 olarak bulmuşlar. Böylece CA19-9'un kolestazlı olgularda benign ve malign darlık ayırımında önem taşımadığı görüşüne varılmış. Fakat 7 benign ve 7 malign olgunun takiplerinde sarılık ve bilirubin seviyesi normalleşince benign olgularda CA 19-9 seviyesinin normale düştüğü, malign olgularda ise yüksekliğin devam ettiği tespit edilmiş. Bu yüzden hastalara seri ölçüm yapılmasını önerilmişlerdir (66).

Biz çalışmamızda ERCP ile safra drenajı sonrası serum CA 19-9 seviyesine bakmadık. Çalışmamızdaki benign ve malign gruptaki CA 19-9 değerinin farkı anlamlı olsa da CA 19-9 belirteci benign ve malign darlık tanısı için kesin sonuçlar vermez. Kolestazlı hastalarda yüksek CA 19-9 düzeyleri tespit edilirse malignite araştırılmalıdır.

Marrelli D. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 128 obstrüktif sarılığı olan, 87'si pankreatiko-biliyer maligniteli ve 41 benign hastalığı olan olguda CA 19-9 seviyesine bakılmış. 60 olguya endoskopik biliyer drenaj sonrası serum CA 19-9 seviyesine bakılmış. Benign hastaların %61'inde, malign hastaların ise %86'sında CA 19-9 37 U/ml'nin üzerinde bulunmuş. Biliyer drenaj sonrası 38 malign olgunun 19'unda ve bütün benign hastalarda CA 19-9 seviyesi düşmüş ( $p=0,207$  ve  $p<0.001$ ). Biliyer drenaj sonrası cut-off değeri 90 U/ml alındığında ise malign hastalar için CA 19-9'un sensitivitesi %61 spesifitesi ise %95 olarak bulunmuş. Sonuç olarak başarılı bir obstrüktif sarılık drenajı sonrası 90'ın üstünde ölçülen yada değişmeyen CA 19-9

seviyesi kuvvetli şekilde, obstrüksiyon nedeninin malign olduğunu gösterir olarak değerlendirilmiş (64).

Biz çalışmamızda kolestazlı olguların benign olanlarında serum CA 19-9 düzeyini normalden yüksek olarak saptadık. Serum düzeyi ortalama  $118 \pm 170$  U/L bulundu (en yüksek 289 U/L). 16 benign olguda CA 19-9 serum seviyesi normaldi ( $<37$ U/L). Geri kalan 19 benign olguda ise yükselmiş serum CA 19-9 seviyesi tespit ettik ( $>37$ U/L). Ama bu yükselme malign grupta daha fazlaydı. Malign hastalarda serum CA19-9 düzeyi  $670 \pm 406$  U/L olarak saptandı (en düşük 13, en yüksek 1000 U/L). 1 malign olguda CA 19-9 normalin altında saptandı ( $<37$  U/L). Diğer 16 malign olguda normalin üstündeydi (%94). Bu iki gruptaki CA 19-9 seviyesi farkı istatistiksel olarak anlamlıydı. Pankreas kanseri için klinik önemi olan bu tümör belirteci, malign tanı-ekstra hepatik kolestazlı olgularda belirgin yüksek bulunmasına rağmen çalışmamızda olduğu gibi kolelitiyazis, oddi fibrozisi, koledok duplikasyonu ve sklerozan kolanjit gibi benign kolestaz nedenlerinde de yüksek bulunabilmektedir (%54). Kolestazlı olguların ayırıcı tanısında bu tümör belirtecinin kullanılması kafa karışıklığına yol açabilmektedir.

Maestranzi S. ve arkadaşları serum CA 19-9 seviyesi yüksekliği ve histolojik olarak kanıtlanmış karaciğer hastalığı olan 150 hastanın; CA19-9 seviyesi ile AST, ALP ve bilirubin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu, albumin ve GGT ile de negatif olarak korale olduğunu bulmuşlar (40).

Yaptığımız çalışmada kolestazlı olgularda baktığımız serum CA 19-9 seviyesini; benign olgularda (ortalama  $118 \pm 170$  U/L) ve malign olgularda (ortalama  $670 \pm 406$  U/L) yüksek bulduk. Çalışmaya alınan biyokimyasal parametrelerinden GGT ( $p=0,014$ ), direkt ve indirekt bilirubin ( $p=0,0001$  ve  $p=0,012$ ) değerlerinin anlamlı olarak malign olgularda daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu parametreleri CA 19-9 ile korale olarak artmış saptarken, AST ,ALT, ALP ve LDH seviyelerini anlamlı olarak yüksek saptamadık.

Karvonen. J. ve arkadaşları 212 kolestaz hastasını dahil ettikleri çalışmada olguları; safra kanalı sitrüktürü ve koledok taşı olarak 2 gruba ayırmış ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. ERCP'den önce serum bilirubin seviyelerine bakılmış ve ERCP ile ana safra kanalının maksimum çapı ölçülmüş. Benign ve malign gruplar arasında koledok çapının farkı anlamsız olarak bulunmuş. Plazma bilirubin değerine göre benign ve malign ekstrahepatik kolestazlı olgularda koledok kanalının maksimum çapı değeri karşılaştırılmış ve sonuç anlamlı bulunmamış (10).

Biz de 52 kolestazlı olguyu, ERCP işleminin öncesi safra yollarının görüntülenmesi için USG ile değerlendirdik. Benign hastaların %48'inde, malign hastaların ise %87'sinde intra hepatik safra yollarında dilatasyon saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ). Benign hastaların % 38'inde koledokta dilatasyon saptanırken bu oran malign olgularda %73 olarak bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,047$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pankreatiko-biliyer maligniteler için spesifik ve sensitiv olarak bilinen CA 19-9 belirtecinin, benign safra yolları hastalıklarında ne kadar yükseldiğini ve bu belirtecin benign ve malign safra yolu darlıklarının ayırımında kullanılabilirliğini değerlendirmek amacı ile yaptığımız bu çalışmada, CA 19-9'un benign safra yolu obstrüksiyonu hastalıklarında da artabildiği görülmüştür.

Malign hastalarda daha yüksek serum değerlerine ulaşsa da, benign hastalıklarda bulunan yüksek serum CA 19-9 seviyeleri kafa karıştırabileceğinden, bu belirtecin kolestazlı vakalarda tanı amaçlı kullanılması yanlış değerlendirmelere yol açabilir. Yüksek CA 19-9 değerleri hastanın tanısının yüksek olasılıkla malign olabileceğini düşündürse de benign safra yolu darlıklarında da bu belirtecin serum düzeyinin arttığı göz ardı edilmemelidir.

## 7. ÖZET

Pankreatiko-biliyer maligniteler için spesifik ve sensitiv olan CA 19-9 tümör belirtecinin, benign safra yolları hastalıklarında ne kadar yükseldiğini ve bu belirtecin benign ve malign safra yolu darlıklarının ayırımında kullanılabilirliğini değerlendirmek amacı ile yaptığımız bu çalışmada klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak safra yolu obstrüksiyonu tespit edilmiş 52 olgu aldık. Olgulara ERCP ile safra yolu drenajı sağlandı.

ERCP işlemi öncesi olgularda beyaz küre, sedimantasyon, CRP, serumda AST, ALT, ALP, GGT, LDH ve bilirubin (direkt ve indirekt) ve çalışmamızın amacına yönelik serum CA19-9 düzeylerine bakıldı. ERCP öncesi yapılan üst batın USG'sinde koledokta dilatasyon ve intra hepatik safra yollarında (İHYS) dilatasyon olup olmadığı çalışmaya dahil edildi.

ERCP işlemi sonrası olgular benign ve malign olma üzere iki gruba ayrıldı. 52 Olgunun 35'i benign ( 1 olguya oddi fibrozisi, 1 sklerozan kolanjit, 1 koledok duplikasyonu, 32 olguya ise koledokolityazis tanısı kondu), 17 'si malign darlık tanısı aldı (10 olgu malign darlık, 3 olgu kolanjio CA, 4 olgu klatskin tm- adenokarsinom tanısı aldı).

Olgularda saptanan ortalama serum CA 19-9 düzeyi, ortalama beyaz küre, sedimantasyon, CRP, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri, koledok dilatasyonu, İHYS'da dilatasyon olup olmadığı, bu iki grupta karşılaştırıldı.

Beyaz küre değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde benign grupta daha yüksek çıktı (p=0,047). Sedimantasyon ortalaması ise malign grupta anlamlı olarak



yüksek tespit edildi ( $p=0,047$ ). CRP düzeyi iki grupta anlamlı olarak farklı bulunmadı. Biyokimyasal parametrelerden GGT, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde malign grupta daha yüksek bulundu ( $p=0,014$ ,  $p=0,0001$  ve  $p=0,012$ ). Bu iki grupta AST, ALT, ALP ve LDH düzeylerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı biçimde USG'de İHYS ve koledok dilatasyonu malign grupta daha yüksek saptandı ( $p=0,014$  ve  $p=0,047$ ).

Ortalama serum CA 19-9 değerleri iki grup arasında kıyaslandığında malign olgularda daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,0001$ ). Benign grupta ortalama  $118\pm170$  (en yüksek 289U/L), malign grupta ise ortalama  $670\pm406$  U/L olarak bulundu. Benign grubun %54'ünde CA 19-9>37 U/L olarak tespit edildi. Malign olguların 1 tanesi dışında CA 19-9 >37U/L saptandı (%94).

Sonuç olarak pankreatiko-biliyer maligniteler için spesifik ve sensitiv olan CA 19-9 belirtecinin benign safra yolu obstrüksiyonu hastalıklarında da artabilmektedir. Malign hastalarda daha yüksek serum değerlerine ulaşsa da, benign hastalıklarda bulunan yüksek serum seviyeleri kafa karıştırabileceğinden, bu belirtecin kolestazlı vakalarda tanı amaçlı kullanılması yanlış değerlendirmelere yol açabilir.

## 8. SUMMARY

In our study, we investigated 52 patients, who have been diagnosed as bile duct obstruction by clinical and radiological examination in order to evaluate how much CA 19-9, a specific and sensitive marker for pancreatobiliary malignancies, is elevated in benign bile duct obstructions and whether it can be used in the differential diagnosis of benign and malignant bile duct obstructions. ERCP was used to provide bile duct drainage of the cases.

We studied white blood cell count, ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, bilirubin (direct and indirect) CA 19-9 levels and upper abdomen USG by means of choledochal dilatation and dilatation of intrahepatic bile duct in all cases before performing ERCP.

The patients were divided into two groups as benign and malignant after ERCP. 35 of 52 cases were diagnosed as benign obstruction (1 case with oddi fibrosis, 1 case with sclerosing cholangitis, 1 case with choledochal duplication and 32 cases with choledocholithiasis), and 17 of 52 cases were diagnosed as malignant obstruction (10 cases with malignant obstructions, 3 cases with cholangiocarcinoma and 4 cases with Klatskin tumour-adenocarcinoma).

Mean serum CA 19-9 levels, mean leucocyte numbers, ESR, CRP, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, bilirubine levels, choledochal dilatation and presence of dilatation in the intrahepatic bile ducti were all compared between two groups.

Leucocyte numbers were significantly higher in the benign group ( $p=0,047$ ). Mean ESR was significantly higher in the malignant group ( $p=0,047$ ). CRP levels were significantly indifferent between both groups. Some of biochemical parameters, such as GGT and direct-indirect bilirubin levels, were significantly higher in the malignant

group ( $p=0,014, p=0,0001$  and  $p=0,012$ ; respectively). The differences of AST, ALT, ALP and LDH levels between both groups were not statistically significant. Intrahepatic bile ducti and choledochal dilatations observed an USG were significantly higher in the malignant group when compared with the benign group ( $p=0,014$ ).

Mean serum CA 19-9 levels were observed as higher in the malignant group when compared with the benign group and this difference was statistically significant ( $p=0,0001$ ); mean values were  $118 \pm 170$  (the highest value 289 U/L) and  $670 \pm 406$  in the benign and malignant groups, respectively. CA 19-9 was found  $>37$  U/L in 54% of the benign group. CA 19-9 was found  $>37$  U/L in all except 1 of the malignant group (94%).

In conclusion , CA 19-9 which is a sensitive an spesific marker for pancreatico-biliary malignancies, may also be increased in benign bile ducti obstructive disease. Although it reaches higher serum levels in patients with malignancies, using this marker in cholestatic cases for diagnostic purpose may cause mistake evaluations, because high levels of this marker detected in benign diseases may be perplexity.

## 9. KAYNAKLAR:

1. Kadayıfçı, A., Şimsek, H., Savas, M, C., Toppare, M. (1996). Serum Tumor Markers in Chronic Liver Disease. Department Of Internal Medicine, Hacettepe University Medical School, Ankara, Turkey., *Neoplasma* ,17-21.
2. Clinical, Virologic, And Pathologic Significance Of Elevated Serum Alpha-Fetoproteinlevels in Patients With Chronic Hepatitis C 1998, 147-149.
3. Mıstık, İ., Balık, İ., ( 2001) Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Kitap:Kılıçturgay K. Badur S (Editörler). *Viral Hepatit*, 9-55.
4. Nasir, M., Khokhar, M. (2002). M.associate Professor Of Medicine, Division Of Gastroenterology, Department Of Medicine, Shifa International Hospitaland Shifa College Of Medicine, Sector H - 8 / 4, Islamabad, Pakistan High Ca-125 Level in Cirrhosis Of The Liver Pak J Med Sci., 18(3) , 254-256 .
5. David, F., Stem, M., et al. (2002). *Digestive Diseases And Sciences*, Vol. 47, 12, 2686-2690.
6. Sohda, T., Iwata, Y., Shijo, H., Egashira, et al. (1998). Raised Serum Concentration Of CA19-9 Antigen in Autoimmune Hepatitis İn A Patient With Increased Expression Of Proliferating Cell Nuclear. *J. Clin. Pathol*, 51, 167-169.
7. Tuncel, E. (2008). *Klinik Radyoloji*. 2.baskı. Bursa: Nobel&Güneş Kitabevi, 498-513.
8. Atri, M., Finnegan, P.W. (2005). The Pancreas. In: Rumack, C.M., Wilson, S.R., Charboneau, W. (eds). *Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. Volume 1. Missouri: Elsevier Mosby, 77-81.
9. Karani, J. (2003). The biliary tract. In: Sutton D (ed). *Textbook of Radiology and Imaging*. London: Churchill Livingstone, 711-736.
10. Karvonen, F., Kairisto, V., Grönroos, J.(2009). The Diameter of common Bile Duct Does not Predict the Cause of Extrahepatic Cholestasis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy Percutaneous Techniques*, 19(1), 25-28.
11. Peterli, R., Meyer-Wyss, B., Herzog, U., Tondelli, P. (1999). CA19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice. *Schweiz Med wochenschr*, 129(3), 77-79.
12. Oddsottir, M., Hunter, J.G. (2005). Gallbladder and the extrahepatic biliary system. In: Brunicaudi FC (ed). *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th ed. USA: McGraw-Hill, 1187-1218.
13. Zuidema, G.D. (1996). Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 4th ed. Volume 3. Pennsylvania: WB Saunders, 167-181.
14. Schiff, E.R., Sorrell, M.F., Maddrey, W.C. (1999). The Cholestasis Disorders. *Disease of the Liver*, 8<sup>th</sup> edition on CD-ROM, (Eds.) Erlinger, S., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
15. Yamada, T., Alpers, D.H., Laine, L., Owyang, C., Powell, D.W. (1999). Approach to the Patient with Jaundice. *Textbook of Gastroenterology*, 3<sup>rd</sup> edition., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 939-943.
16. Wintrobe, M.N., Thorn, G.W., Adams, R., Braunwald, E., İsselbacher, K.J., Petersdarg, R.O. (1974). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 7<sup>th</sup> Edition, Newyork. Blackston Publication, 1540-1551.
17. Efe, D. (2003). Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında manyetik rezonans görüntüleme. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 1, 17-21.
18. Zhong, Z., Froh, M., Smutney, O., Lehmann, T.G., Thurman, R.G. (2002). Viral gene delivery of superoxide dimutase attenuates experimental cholestasis-induced liver fibrosis in the rat. *Gene Therapy*, 9, 183-191.

19. Fernandez ,T.P., Serrano, L., Tomas, E., Gutierrez, L., Leledo, L., Cacho, G., Santander, C., Rodriguez, F.(2004). Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Espanol Enferm Dig*, 96, 60-73.
20. Plebani, M., Panozzo, M.P., Basso, D., De Paoli, et al. (1999). Cytokines and the progression of liver damage in experimental bile duct ligation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26, 358-363.
21. Akhan, O. (2005). Biliyer sepsiste girişimsel radyolojinin rolü. *ANKEM Derg*, 19, 48-49.
22. Ormarsdottir, S. (2001). Osteoporosis in chronic liver disease. Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine Uppsala, 37, 60 -65
23. Gujral, J.S., Farhood, A., Bajt, M.L., Jaeschke, H. (2003). Neutrophils aggravate acute liver injury during obstructive cholestasis in bile duct ligated mice. *Hepatology*, 38, 355-363.
24. Martinez, E.F., Alvarez, V.P., Tsutsumi, V., Shibayama, M., Muriel, P. (2006). Chronic bile duct obstruction induces changes in plasma and hepatic levels of cytokines and nitric oxide in the rat. *Exp Toxicol Pathol*, 58, 49-58.
25. Pavone, P., Laghi, A., Passariello, R. (1999). MR cholangiopancreatography in malignant biliary obstruction. *Semin Ultrasound CT MRI*, 20, 3117-3323.
26. Dalgic, B. (2002). Çocuklarda karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi. *STED*, 11, 173-176.
27. Solter, P. (2005). Clinical pathology approaches to hepatic injury. *J Toxicologic Pathology*, 33, 9-16.
28. Duman, C., Erden, F.(2004). Biyokimyasal laboratuvar verilerinin kısa yorumu. *STED*, 13, 256-261.
29. Venigalla, S., Gourley, G.R.(2004). Neonatal cholestasis. *J Semin Perinatal*, 28, 348-355.
30. Atmaca, N.S. (1993). *Safra taşlarının tıbbi tedavisi*. Ankara
31. Cooper, A.D. (1991). Metabolic Basis of Cholesterol Gallstone Disease. *Gastroenterology*, 20, 21 - 42 .
32. Dökmeçi, A. (1993). Koledok taşı. *Gastroenteroloji*. Derleyen: Aktan, H. Ankara, 359 - 360.
33. Hann, H.W., Lee, J., Bussard, A., Liu, C., Jin, Y.R.(1998). Department Of Medicine, Division Of Gastroenterology And Hepatology, Preneoplastic Markers Of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 180-188.
34. Di Bisceglie, A.M., Sterling, R.K., Chung, R.T., Everhart, J.E. (2003). Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Patients With Advanced Hepatitis C. *Division Of Gastroenterology And Hepatology*, 481 -486.
35. Kitagawa, Y., Iwai, M., Muramatsu, A., Tanaka, S., Mori, T.(2002). Immunohistochemical Localization Of CEA, CA19-9 And DU-PAN-2 İn Hepatitis C Virus-infected Liver Tissues. *Histopathology*, 40(5), 472-9.
36. Sarıtaş, Ü., Yılmaz, U., Yıldırım, B., Koşal, Y., Temuçin, G., Şahin, B. (1994). Koledok Taşlarının Değerlendirilmesinde Endoskopik Ultrasonografinin Değeri. *XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi Abstract Kitabı*, 88.
37. Şahin, B. (1988). Colelitiazis. *Gastroenteroloji*. (Derleyen Aktan , H.) Ankara, 350-353.
38. Telatar, H., Şimşek, H. (1993). Safra Taşları ve Tıbbi Tedavisi. *Gastroenteroloji*, 4. Cilt. Ankara.

39. Türksöz, A., Nak, S. G., Gülten, M., Dolar, E. (1994). Sessiz Safra Taşlarının Ursodeoksikolik Asit ile tedavisi. *XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi*, 4.
40. Maestranzi, D., Przemioslo, R., Mitchell, H., Sherwood, R. A. (1998). The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19-9 and CEA. *Annals of Clinical Biochemistry*, 35, 1, 99-103.
41. Selçuk, D., Aykut, B.(2008). Safra kanalları, safra kesesi ve pankreasın MR görüntülenmesi In: Olgun, D.Ç. Törn Vücut MRG. İstanbul: İstanbul medikal yayıncılık, 63-147.
42. Zhong, L., Xiao, S., Stoker, J., Tytgat, G.N. (2004). Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Chinese Journal of Digestive Diseases*, 5, 139-148.
43. Bader, T.R., Braga, L., Beavers, K.L., Semelka, R.C. (2001). MR imaging findings of infectious cholangitis. *Magn Reson Imaging*, 19, 781-788.
44. Mori, T., Sugiyama, M., Atomi, Y. (2006). Management of intrahepatik stones. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 20, 1117-1137.
45. Park, J.S., Kim, M.H., Lee, S.K., et al. (2002). The clinical significance of papillitis of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc*, 55, 877-882.
46. Kim, T.U., Kim, S., Lee, J. W., et al. (2008). Ampulla of Vater: Comprehensive anatomy, MR imaging of pathologic conditions, and correlation with endoscopy. *Eur J Radiol*, 66, 48-64.
47. Reinhold, C., Bret, P. M. (1996). Current status of MR cholangiopancreatography. *AJR*, 166, 1285-1295.
48. Buck, J. L., Elsayed, A. M. (1993). Ampullary tumour: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 13, 193-212.
49. Hayes, D., Bolton, J. S., Willis, G. M., et al. (1987). Carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*, 206, 572-581.
50. Semelka, R. C., Kelekis, N. L., John, G., Ascher, S.M, et al. (1997). Ampullary carcinoma: demonstration by current MR techniques. *J Magn Res Imag*, 7, 153-6.
51. Geiger, A., Nguyen, H., Matern, S. (2000). MRCP and ERCP to detect small ampullary carcinoma. *Lancet*, 356, 1607-1608.
52. Balci, N. C., Semelka, R. C. (2001). Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur j Radiol*, 38, 105-112.
53. Moon, J.H., Cho, D.Y., Cha, S.W., et al. (2005). The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: Comparison of MRCP, ERCP and intraductal US. *Am J Gastroenterol*, 100, 1051-1057.
54. Tessler, F.N., Lockhart, M.E. (2006). The Biliary Tract. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RS, Heiken JP (eds). *Computed Body Tomography with MRI Correlation*. 4th ed. Volume 2. Philadelphia: *Lippincott Williams&Wilkins*, 931-938.
55. Gazelle, G.S., Saini, S., Mueller, P.R. (1998). Hepatobiliary and Pancreatic Radiology Imaging and Intervention. New York: *Thieme*, 154-170.
56. Laing, A., Gibson, R.N. (1999). Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Australasian Radiology*, 43, 284-293.
57. Antony, W., Nicole, A., Alex, A., et al. (2000). Tümör markers in Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Lippincott Williams and Wilkins, Philedelphia, USA, 4th edd, 522-536.
58. Clinical Practice Guidlines for the Use of Tumor Marker in Breast and Colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. (1996). Vol 14, No10 (october): 2843-2877.
59. Koprowski, H., Herlyn, M., Steplewski, Z., Sears, H.F. (1981). Spesific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science*, 212(4490), 53-55.

60. Lieto, E., Castellano, P., Ferraraccio, F., Orditura, M., De Vita, F., et al. (2003). Normal interleukin-10 serum level opposed to high serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and cancer antigens 125 and 50 in a case of true splenic cyst. *Archives of Medical Research*, 34, 145-148.
61. Ohkura, K., Chuo, K. I., et al. (2004). Clinical Usefulness Of Circulating Tumor Markers. *Hospital & Cancer Center*, 31 (7), 1131 -1134.
62. Sarı, R., Yıldırım, B., Sevinç, A., Bahceci, F., Hilmioğlu, F. (2001). The importance Of Serum And Ascites Fluid Alpha-Fetoprotein, Carcinoembryonic Antigen, CA 19-9, And CA15-3 Levels in Differential Diagnosis Of Ascites Etiology. Department Of Internal Medicine, Gastroenterology, Inonu University, Faculty Of Medicine, Turgut Ozal Center, Malatya, Turkey. *Hepatogastroenterology*, 48(42), 1616-1621.
63. Halme, L., Karkkainen, P., Isoniemi, H., Makisalo, H., et al. (1999). Carbohydrate 19-9 Antigen As A Marker Of Non-Malignant Hepatocytic Ductular Transformation in Patients With Acute Liver Failure. A Comparison With Alpha-Fetoprotein And Carcinoembryonic Antigen. Dept. Of Surgery, Helsinki University Central Hospital, Finland. *Scand J Gastroenterol.* 34(4), 426-431.
64. Marrelli, D., Caruso, S., Pedrazzani, C., Neri, A., Fernandes, E., et al. (2009). CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *American journal of surgery*, Sep, 198(3), 333-339.
65. Ong, S.L., Sachdeva, A., Garcea, G., Granvante, G. (2008). Elevation of carbohydrate antigen 19-9 in benign hepatobiliary conditions and Its correlation with serum bilirubin concentration. *Digestive Diseases and Sciences*, 53, 3213-3217.
66. Barone, D., Onetto, M., Conio, M., Paganuzzi, M. (1988). CA 19-9 assay in patients with extrahepatic cholestatic jaundice. *International Journal of Biological Markers*, 3, 95-100.