

GENEL CERRAHİ ALANINDA GÜNCEL GELİŞMELER VE TEMATİK İNCELEMELER

Editör

Doç. Dr. Mehmet Uysal

Genel Cerrahi Alanında Güncel Gelişmeler ve Tematik İncelemeler

Editör

Doç. Dr. Mehmet Uysal

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör

Doç. Dr. Mehmet Uysal

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım

Ekim, 2026

Yayımcı Sertifika No

45813

ISBN

978-625-91203-1-7

©copyright

Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118

web: www.platanuspublishing.com

e-mail: platanuskitap@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Pankreasın Malign Tümörleri: Güncel Tanı, Multidisipliner Tedavi ve Cerrahi Yaklaşım	
Uğur Kılınç	
BÖLÜM 2.....	29
Postkolesistektomi Sendromunda Güncel Yaklaşım: Etiyolojiden Tanısal Algoritmaya ve Hedefe Yönelik Tedaviye	
Doğuşcan Kurular	
BÖLÜM 3.....	61
İntrahepatik Kolanjiokarsinomlarda Cerrahi Tedavi	
Hüseyin Kocaaslan	

BÖLÜM 1

**Pankreasın Malign Tümörleri:
Güncel Tanı, Multidisipliner
Tedavi ve Cerrahi Yaklaşım**

Uğur Kılınç¹

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, ORCID: 0000-0003-4573-4115

1. Giriş

Pankreas maligniteleri tek bir hastalık değildir. Duktal, asiner, nöroendokrin, solid psödopapiller, hematolenfoid ve metastatik neoplaziler doğal seyir ve tedavi açısından belirgin farklılık gösterir. Bununla birlikte klinik yükün büyük bölümünü PDAK oluşturur. PDAK'ın temel sorunu, teknik olarak çıkarılabilir görünen bir tümörde dahi mikrometastatik hastalığın bulunabilmesidir. Bu nedenle modern pankreas onkolojisinde soru yalnız “tümör çıkarılabilir mi?” değil, “bu hastada ve hastalığın bu aşamasında rezeksiyon uzun dönem hastalık kontrolüne anlamlı katkı sağlar mı?” olmalıdır. (Tai et al., 2025; Sung et al., 2026; Luchini, 2026)

2. Epidemiyoloji ve Hastalık Yüğü

Pankreas kanseri dünya genelinde kanser ölümlerinin başlıca nedenlerinden biridir ve mortalite insidansa yakındır. Hastalık yükünün yaşlanan nüfus, tütün maruziyeti, obezite ve metabolik risklerle birlikte artması beklenmektedir. Sigara, kronik pankreatit, obezite, uzun süreli diyabet ve bazı kalıtsal sendromlar yerleşik risk faktörleridir. BRCA1/2, PALB2, ATM, CDKN2A, STK11 ve uyumsuzluk onarımı genlerindeki patojenik germline varyantlar kalıtsal yatkınlığın önemli örnekleridir. (Sung et al., 2026; Khan, 2025; Tao et al., 2026; Wen, Pan, Dadgar, & Yaghoobi, 2025)

3. Sınıflandırma ve Patoloji

PDAK belirgin desmoplastik stroma, infiltratif glandüler büyüme, perinöral ve lenfovasküler invazyon eğilimi ile karakterizedir. Başlıca öncül lezyonlar pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN), intraduktal papiller müsinöz neoplazi ve müsinöz kistik neoplazidir. Güncel patoloji terminolojisinde PanIN için düşük dereceli ve yüksek dereceli sınıflama tercih edilmelidir. CAP'ın güncel ekzokrin pankreas protokolü tümör tipi, boyutu, tedavi etkisi, lenf nodu durumu ve cerrahi sınırların standartlaştırılmış biçimde raporlanmasını destekler. (Luchini, 2026;ENZLER & FRANKEL, 2025; COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS, 2025; WANG, LOZANO, & CAI, 2024)

3A. Nadir Pankreas Maligniteleri

Asiner hücreli karsinom, pankreatik nöroendokrin neoplaziler, solid psödopapiller neoplazi, pankreatoblastom, adenoskuamöz ve diferansiye olmayan karsinomlar PDAK algoritmasına otomatik olarak dahil edilmemelidir. Histolojik doğrulama ve uzman patoloji değerlendirmesi özellikle yaş, görüntüleme, klinik tempo veya biyobelirteç profili PDAK için atipik olduğunda önemlidir. (Luchini, 2026; Farhoud et al., 2026; Baskar et al., 2026; Kos-Kudła et al., 2023; Van Beek et al., 2024; Sorbye et al., 2023; Pontrelli, Di Meo, Prete, De Simone, & Testini, 2025; Yuan, Guo, & Li, 2024; Gayibov, Sychra, Souček, & Oliverius, 2025)

3A.1 Asiner Hücreli Karsinom

Asiner hücreli karsinom nadirdir ve PDAK'tan farklı bir moleküler biyolojiye sahiptir. Rezektabl hastalıkta lokalizasyona uygun onkolojik pankreas rezeksiyonu ve bölgesel lenfadenektomi temel küratif yaklaşımdır. İleri hastalıkta DNA hasar yanıtı, WNT/ β -katenin ve RAF ailesi değişiklikleri nedeniyle kapsamlı moleküler profillemeye özellikle değerlidir. (Farhoud et al., 2026; Baskar et al., 2026)

3A.2 Pankreatik Nöroendokrin Neoplaziler

İyi diferansiye PanNET ile kötü diferansiye nöroendokrin karsinomun ayrımı zorunludur. Cerrahi karar; derece, diferansiyasyon, fonksiyonel durum, somatostatin reseptör ekspresyonu, tümör yükü ve hastalığın temposuna göre verilmelidir. Küçük ve düşük riskli nonfonksiyonel PanNET'lerde seçilmiş izlem mümkünken semptomatik, büyüyen veya invaziv lezyonlarda rezeksiyon daha güçlü biçimde gündeme gelir. (Kos-Kudła et al., 2023; Van Beek et al., 2024; Sorbye et al., 2023)

3A.3 Solid Psödopapiller Neoplazi

Solid psödopapiller neoplazi çoğunlukla genç hastalarda görülür ve PDAK'a göre çok daha iyi prognozudur. Uygun hastada tam cerrahi rezeksiyon tedavinin temelidir. Onkolojik güvenlik korunabildiğinde parankim ve dalak koruyucu stratejiler düşünülebilir; büyük veya invaziv tümörlerde formal rezeksiyon tercih edilir. (Pontrelli et al., 2025)

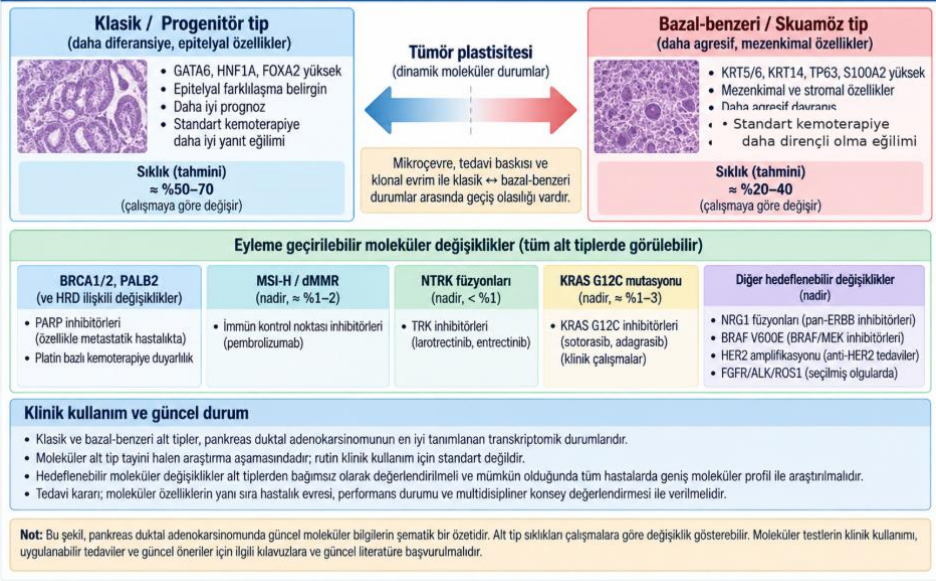
3A.4 Diğer Nadir Maligniteler

Erişkin pankreatoblastomu, adenoskuamöz karsinom ve osteoklast-benzeri dev hücreli diferansiye olmayan karsinom nadirdir. Tedavi deneyimli merkezlerde, patolojik doğrulama ve bireyselleştirilmiş multidisipliner planlama ile yürütülmelidir. (Luchini, 2026; Yuan et al., 2024; Gayibov et al., 2025)

4. Moleküler Patogenez

PDAK'ta KRAS değişiklikleri erken ve baskın olaydır; ilerleyen süreçte CDKN2A, TP53 ve SMAD4 tümör baskılayıcı yollarındaki bozukluklar birikir. Ancak hastalık basit doğrusal bir genetik modelden ibaret değildir. Desmoplazi, immün baskılanma, hipoksi, metabolik adaptasyon, nöral etkileşimler ve kanser ilişkili fibroblast heterojenitesi tedavi direncine katkıda bulunur. Homolog rekombinasyon onarım kusurları ve KRAS-yabanıl tip tümörlerdeki alternatif sürücüler klinik olarak önemlidir. (Ying et al., 2025)

Şekil 3. Pankreas duktal adenokarsinomunda moleküler alt tipler, tümör plastisitesi ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları (güncel özet)



Şekil 3. Pankreas duktal adenokarsinomunda klasik/progenitör ve bazal-benzeri/skuamöz moleküler durumlar, tümör plastisitesi ve eyleme geçirilebilir moleküler değişikliklerin güncel şematik özeti.

Kaynak: Yazar tarafından bu bölüm için özgün olarak oluşturulmuştur.

4A. Erken Başlangıçlı Pankreas Adenokarsinomu

Erken başlangıçlı PDAK ayrı bir histolojik hastalık olarak kabul edilmemelidir. Genç yaş, kalıtsal riskin ve kapsamlı moleküler karakterizasyonun daha dikkatli değerlendirilmesini gerektirir. 2026 verileri bazı moleküler farklılıklar düşündürse de yalnız yaşa dayalı farklı bir cerrahi algoritma için kanıt yetersizdir. (Brugel et al., 2026)

5. Klinik Başvuru

Pankreas başı tümörleri sıklıkla obstrüktif sarılık, koyu idrar, açık renkli dışkı ve kaşıntı ile başvurur. Gövde ve kuyruk tümörleri ağrı, kilo kaybı veya metastatik hastalık gelişene kadar sessiz kalabilir. Sırtta vuran epigastrik ağrı, iştahsızlık, yeni başlayan veya kötüleşen diyabet, akut pankreatit, venöz tromboemboli ve genel durum bozulması diğer ipuçlarıdır. (Tai et al., 2025; Luchini, 2026; Khan, 2025; Tao et al., 2026)

6. Tanısal Değerlendirme

Pankreas protokollü çok kesitli BT, primer tümörün, arteriyel ve venöz ilişkilerin, karaciğer/periton metastazlarının ve vasküler varyasyonların birlikte değerlendirilmesini sağlar. Rapor SMA, çölyak aks, ortak hepatik arter, portal ven ve SMV ile temasın derecesi ve uzunluğunu, venöz deformite/oklüzyonu ve

rekonstrüksiyon olasılığını tanımlamalıdır. MRI/MRCP belirsiz karaciğer lezyonlarında, duktal anatomide ve seçilmiş izoattenüe tümörlerde tamamlayıcıdır. EUS yüksek çözünürlüklü lokal değerlendirme ve doku örnekleme sağlar. (Fung et al., 2025; Chong et al., 2024)

7. Serum ve Dolaşımdaki Biyobelirteçler

CA 19-9 en yaygın kullanılan serum belirteçidir; ancak tarama testi değildir ve kolestaz/enfeksiyonda yalancı yüksek olabilir. Lewis-antijen negatif hastalarda üretilmeyebilir. Değerin tedavi öncesi ve sonrası eğilimi biyolojik risk hakkında bilgi sağlayabilir; tek bir eşik cerrahi uygunluğu tek başına belirlememelidir. Yeni kan biyobelirteç panelleri ve ctDNA umut vericidir fakat rutin görüntüleme ve gerektiğinde doku tanısının yerini almamalıdır. (Brancato et al., 2025; Wu et al., 2026)

8. Evreleme

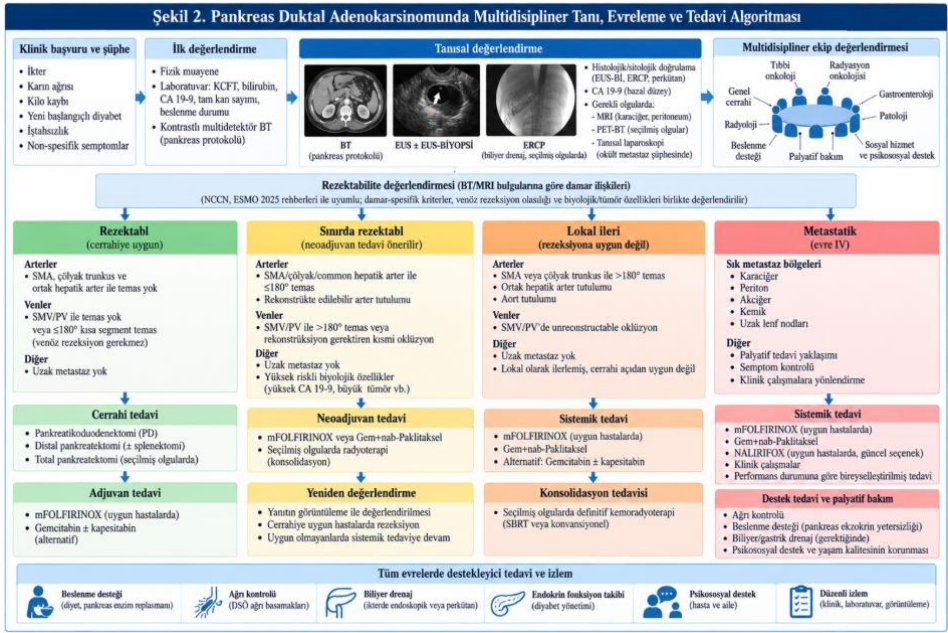
Evreleme anatomik TNM sınıflamasının ötesinde rezektabilite, uzak hastalık riski ve tedavi sıralamasını belirlemelidir. Şüpheli metastazlarda hedefe yönelik MRG, PET/BT veya tanısal laparoskopi seçilmiş olgularda yararlı olabilir. Özellikle yüksek CA 19-9, büyük tümör, sınırda rezektabilite veya şüpheli peritoneal hastalıkta gizli metastaz olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. (Tai et al., 2025; Fung et al., 2025; Stoop et al., 2026)

9. Rezektabilite: Çok Boyutlu Bir Kavram

Rezektabilite, yalnızca kesitsel görüntülemede tümör-damar ilişkisinin derecesiyle tanımlanan anatomik bir kategori değildir. Anatomik bulgular; CA 19-9 dinamiği ve diğer biyolojik risk göstergeleri, sistemik tedavi altındaki hastalık davranışı, performans durumu, komorbiditeler ve planlanan vasküler rekonstrüksiyonun uygulanabilirliği ile birlikte değerlendirilmelidir. Dolayısıyla teknik olarak tamamlanabilir bir rezeksiyonun varlığı, tek başına yeterli onkolojik yarar beklendiği anlamına gelmez. (Tai et al., 2025; Conroy et al., 2023; Isaji et al., 2018)

10. Multidisipliner Tedavi Stratejisi

Her yeni PDAK olgusu cerrahi, medikal onkoloji, radyoloji, gastroenteroloji, patoloji ve gerektiğinde radyasyon onkolojisinin katıldığı konseyde değerlendirilmelidir. Amaç yalnız tedavi seçmek değil; tedavi sıralamasını, doku gereksinimini, biliyer drenaj ihtiyacını, beslenme desteğini ve yeniden değerlendirme zamanını planlamaktır. (Tai et al., 2025)



Şekil 2. Pankreas duktal adenokarsinomunda multidisipliner tanı, evreleme ve tedavi algoritması.

Kaynak: Yazar tarafından bu bölüm için özgün olarak oluşturulmuştur.

11. Rezektabl PDAK: Doğrudan Cerrahi mi, Neoadjuvan Tedavi mi?

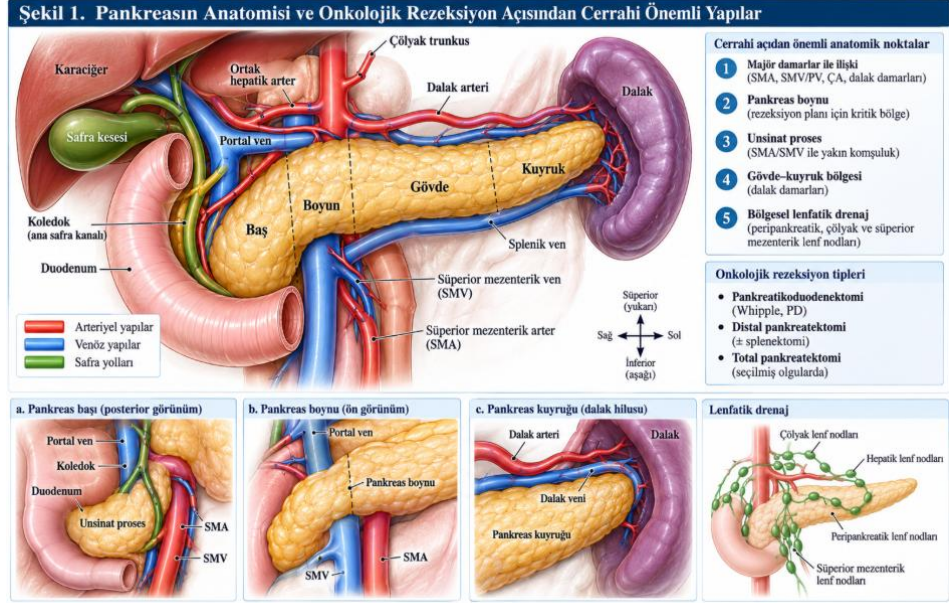
Rezektabl PDAK'ta tüm hastalara rutin neoadjuvan tedavi verilmesini destekleyen kesin faz III kanıtı henüz yoktur. Uygun hastada zamanında cerrahi ve ardından sistemik adjuvan tedavi geçerli standarttır. Bununla birlikte yüksek biyolojik risk, şüpheli nodal hastalık, çok yüksek CA 19-9 veya sistemik tedaviyi postoperatif dönemde alamama riski gibi durumlarda neoadjuvan yaklaşım bireyselleştirilebilir. 2026 randomize kanıt sentezleri olaydan bağımsız sağkalım ve R0 açısından bazı avantajlar gösterse de genel sağkalım üstünlüğü evrensel değildir. (Tai et al., 2025; Janssen et al., 2025; Versteijne et al., 2022; Tan et al., 2026; Duş et al., 2026)

12. Sınırdaki Rezektabl PDAK

Sınırdaki rezektabl hastalık, teknik olarak mümkün fakat R1/R2 riski veya biyolojik riskin yüksek olduğu bir ara gruptur. İndüksiyon/neoadjuvan sistemik tedavi tercih edilir; seçilmiş hastalarda radyoterapi eklenebilir. Yeniden değerlendirmede yalnız tümör çapındaki değişiklik değil, metastaz gelişmemesi, CA 19-9 eğilimi, performans durumu ve damar rekonstrüksiyonunun uygulanabilirliği dikkate alınmalıdır. (Tai et al., 2025; Isaji et al., 2018; Janssen et al., 2025; Katz et al., 2022; Hajibandeh et al., 2026; Boggi et al., 2024)

13. Cerrahi İlkeler

Onkolojik pankreas cerrahisinin amacı gerilimsiz ve güvenli rekonstrüksiyonla birlikte makroskopik tam rezeksiyon, uygun lenfadenektomi ve standart patolojik değerlendirmedir. Gereksiz genişletilmiş rezeksiyon yerine biyolojik olarak seçilmiş hastada kaliteli R0 rezeksiyon hedeflenmelidir. Operasyon öncesi görüntülerin cerrah tarafından doğrudan incelenmesi kritik önemdedir. (Tai et al., 2025; Tol et al., 2014)



Şekil 1. Pankreasın anatomisi ve onkolojik rezeksiyon açısından cerrahi önemli yapılar.

Kaynak: Yazar tarafından bu bölüm için özgün olarak oluşturulmuştur.

14. Pankreatikoduodenektomi

Pankreas başı ve periampuller yerleşimli malignitelerde temel operasyon pankreatikoduodenektomidir. Pilor koruyucu ve klasik Whipple seçenekleri hasta ve tümör anatomisine göre kullanılabilir. Portal/SMV eksen, SMA çevresi ve ortak hepatik arter anatomisinin sistematik değerlendirilmesi; venöz rezeksiyon gereksiniminin erken öngörülmesi ve rekonstrüksiyonun deneyimli ekipçe yapılması önemlidir. (Tai et al., 2025; Brebu et al., 2026)

15. Distal Pankreatektomi

Gövde ve kuyruk PDAK'ında distal pankreatektomi çoğunlukla splenektomi ile birlikte uygulanır. Posterior diseksiyon planı, splenik damarların kontrolü ve yeterli nodal diseksiyon onkolojik kalitenin temelidir. RAMPS yaklaşımı seçilmiş sol taraf PDAK'larında standardizasyon ve posterior sınır kontrolü sağlayabilir; mevcut veriler tekniğin her hastada zorunlu üstünlüğünü

göstermemektedir. (Wang, Gu, Zhang, & Zhong, 2026; Menegat et al., 2025; Zhou et al., 2026)

16. Total Pankreatektomi

Total pankreatektomi multifokal malignite, yaygın intraduktal hastalık veya negatif sınırın başka türlü sağlanamadığı seçilmiş olgularda düşünülebilir. Cerrahi karar yaşam boyu tam ekzokrin yetersizlik ve kırılğan diyabet yükü ile dengelenmelidir. Rutin olarak daha radikal olmak amacıyla uygulanmamalıdır.

17. Lenfadenektomi

Standart bölgesel lenfadenektomi pankreas kanseri rezeksiyonunun parçasıdır. Genişletilmiş lenfadenektominin rutin sağkalım avantajı gösterilmemiştir. Patolojik evrelemenin güvenilirliği için yeterli sayıda lenf nodunun çıkarılması ve incelenmesi gerekir; güncel ESMO yaklaşımı en az 16 nodun değerlendirilmesini desteklemektedir. (Tai et al., 2025) (Tol et al., 2014)

18. Venöz Rezeksiyon ve Rekonstrüksiyon

SMV/PV tutulumu seçilmiş hastalarda rezeksiyona mutlak engel değildir. Tümörün en-blok çıkarılması için segmenter ven rezeksiyonu ve primer anastomoz, yama veya interpozisyon grefti uygulanabilir. Karar venöz oklüzyonun uzunluğu, kollateralizasyon, proksimal/distal damar kalitesi ve R0 olasılığına göre verilmelidir. Venöz rezeksiyon yüksek hacimli merkezlerde kabul edilmiş bir onkolojik stratejidir. (Brebü et al., 2026; Kossenias, Karountzos, Damaskos, & Garmpis, 2026)

19. Arter Tutulumu ve Arteriyel Rezeksiyon

Arteriyel rezeksiyon venöz rezeksiyondan farklı bir risk kategorisindedir. Özellikle SMA rezeksiyonu rutin yaklaşım değildir. Ortak hepatik arter veya çölyak aks rezeksiyonu yalnız çok seçilmiş, indüksiyon tedavisine iyi yanıt vermiş hastalarda ve rekonstrüksiyon/organ perfüzyonu güvenle sağlanabilecek deneyimli merkezlerde tartışılmalıdır. (Tai et al., 2025; Boggi et al., 2024; Noel, Azeez, Du Preez, & Noel, 2025)

20. Arter-Öncelikli Yaklaşımlar

Arter-öncelikli diseksiyon, rezeke edilemez arter tutulumu varlığında gereksiz geri dönüşsüz cerrahi adımları önceden fark etmeyi ve mezenterik arter çevresindeki onkolojik planı erken tanımlamayı amaçlar. Tekniğin farklı varyasyonları vardır; seçim tümör lokalizasyonu ve cerrahın deneyimine göre yapılmalıdır. (Skandalakis et al., 2026)

21. Minimal İnvaziv ve Robotik Cerrahi

Minimal invaziv distal pankreatektomi uygun merkezlerde yerleşik bir seçenektir. Minimal invaziv pankreatikoduodenektomi ise belirgin öğrenme eğrisi ve merkez hacmi gerektirir. Randomize kanıtlar seçilmiş hastalarda güvenli

uygulanabileceğini gösterse de açık cerrahiye evrensel üstünlük kanıtlanmamıştır. Planlanmamış açığa dönüş cerrahi başarısızlık olarak görülmemeli; güvenli onkolojik cerrahi için gerektiğinde erken yapılmalıdır. (Ricci et al., 2025; Zhang, Chen, Tang, Chen, & Zhou, 2025; Hajibandeh et al., 2026)

22. Konversiyon Cerrahisi

Başlangıçta lokal ileri kabul edilen hastalarda cerrahi olasılığı indüksiyon tedavisinden sonra yeniden ele alınmalıdır. Karar; uzak progresyon gelişmemesi, biyolojik belirteçlerin ve hastalık seyrinin tedavi altında elverişli olması, hastanın majör cerrahiye tolere edebilmesi ve yeniden değerlendirmede onkolojik açıdan anlamlı bir rezeksiyon olasılığının bulunmasına dayanır. Bu nedenle konversiyon cerrahisi yalnız radyolojik kategorinin değişmesiyle değil, tedavi süresince ortaya çıkan biyolojik ve klinik seçilimin cerrahi uygulanabilirlikle birleşmesiyle tanımlanmalıdır. (Tai et al., 2025; Oba et al., 2023; Boggi et al., 2024)

23. Cerrahi Sınır Değerlendirmesi ve Patoloji

Rezeksiyon materyalinin standartlaştırılmış makroskopik örneklenmesi ve cerrahi sınırların açık biçimde tanımlanması zorunludur. Özellikle SMA/unsinat yüzeyi, pankreas boyun sınırı ve posterior yüzey önemlidir. R0/R1 tanımları merkezler arasında değişebilmekle birlikte tümör ile sınır arasındaki mesafenin raporlanması prognostik açıdan değerlidir. Neoadjuvan tedavi sonrası tedavi yanıtı da standartlaştırılmış biçimde raporlanmalıdır. (Leonhardt et al., 2022; Bonomi et al., 2026; Leonhardt et al., 2024)

24. Perioperatif Optimizasyon ve Komplikasyonların Önlenmesi

Beslenme durumunun düzeltilmesi, sigaranın bırakılması, glisemik kontrol, sarılığın seçici yönetimi, tromboemboli profilaksisi ve ERAS ilkeleri pankreas cerrahisinin ayrılmaz parçalarıdır. Rutin preoperatif biliyer drenaj her hastada gerekli değildir; kolanjit, belirgin hiperbilirubinemi ve cerrahinin gecikeceği seçilmiş durumlarda uygulanmalıdır. ERAS programları hastanede kalış süresini azaltabilir. (Melloul et al., 2020; Ellwanger et al., 2025)

24A. Pankreatektomi Sonrası Komplikasyonlar ve Standart Tanımlar

Pankreas rezeksiyonu sonrası sonuçların karşılaştırılabilir biçimde raporlanabilmesi için postoperatif pankreatik fistül, gecikmiş gastrik boşalma, postpankreatektomi kanama ve şilöz kaçakta ISGPS ölçütleri kullanılmalıdır. Klinik sonuç doğurmayan biyokimyasal kaçak gerçek POPF olarak değerlendirilmez; gecikmiş gastrik boşalma derecesi nazogastrik tüp gereksinimi/yeniden takılması ve katı oral alımın tolere edildiği postoperatif gün birlikte dikkate alınarak belirlenir; klinik olarak anlamlı fistüller Grade B ve C kapsamında yer alır. Postpankreatektomi akut pankreatit tanısı ise ilk 48 saat boyunca kurumsal üst normal sınırın üzerinde devam eden serum

hiperamilazemisine klinik olarak anlamlı bulguların ve uyumlu radyolojik değişikliklerin eşlik etmesini gerektirir. 2026 ISGPS yaklaşımı postpankreatektomi mortalitesini, cerrahi komplikasyonla doğrudan veya dolaylı nedensel bağına kök-neden analiziyle ortaya koyacak biçimde sınıflandırır. (Bassi et al., 2017; Wentz et al., 2007; Marchegiani et al., 2022; Besselink et al., 2017; Giuliani et al., 2026)

Şekil 4. Pankreas cerrahisi sonrası başlıca komplikasyonların anatomik yerleşimi, ISGPS sınıflamalarının şematik özeti ve genel yönetim yaklaşımı. Derecelendirme, yalnız süre veya tek bir laboratuvar değerine göre değil, ilgili ISGPS tanımındaki klinik etki ve girişim gereksinimiyle birlikte değerlendirilmelidir. (Bassi et al., 2017; Wentz et al., 2007; Marchegiani et al., 2022; Besselink et al., 2017; Giuliani et al., 2026)

Kaynak: Yazar tarafından bu bölüm için özgün olarak oluşturulmuştur.

25. Merkezileşme ve Cerrahi Kalite

Pankreas cerrahisinde merkez ve cerrah hacmi sonuçlarla ilişkilidir. Yüksek hacimli merkezler vasküler rezeksiyon, girişimsel radyoloji, ileri endoskopi, yoğun bakım ve komplikasyon kurtarma kapasitesini bir araya getirir. Onkolojik sonuç yalnız mortalite değil; R0 oranı, nodal değerlendirme, adjuvan tedaviye ulaşma ve komplikasyondan kurtarma ile birlikte değerlendirilmelidir. (Kotecha et al., 2024; Sakowitz, Yamashita, Hammons, & Donahue, 2026; Rompen et al., 2025)

26. Adjuvan Sistemik Tedavi

Rezeksiyon sonrası uygun hastalarda yaklaşık altı aylık adjuvan sistemik tedavi standarttır. Performansı iyi hastalarda modifiye FOLFIRINOX güçlü tercih iken, gemcitabin-kapesitabin veya diğer gemcitabin temelli seçenekler uygun olmayan hastalarda kullanılabilir. Neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyon yapılan hastalarda toplam sistemik tedavi süresi ve patolojik risk dikkate alınarak postoperatif tedavi bireyselleştirilir. (Conroy et al., 2022; Palmer et al., 2025; Frey et al., 2026)

27. Lokal İleri PDAK

Lokal ileri PDAK'ta ilk yaklaşım sistemik tedavidir. Amaç mikrometastatik hastalığı kontrol etmek, biyolojik davranışı gözlemek ve az sayıdaki uygun hastada daha sonra rezeksiyon olasılığını değerlendirmektir. Düzenli multidisipliner yeniden değerlendirme gerekir. Persistan perivasküler yumuşak doku her zaman canlı tümör anlamına gelmez; tedavi sonrası fibrozis radyolojik değerlendirmeyi zorlaştırabilir. (Tai et al., 2025; Oba et al., 2023; Boggi et al., 2024; Hammel et al., 2016)

28. Radyoterapi

Radyoterapinin rolü evreye ve klinik bağlama göre değişir. Sınırdaki rezektabl veya lokal ileri hastalıkta sistemik tedavi sonrası lokal kontrol amacıyla seçilmiş hastalarda konvansiyonel kemoradyoterapi veya stereotaktik vücut radyoterapisi düşünülebilir. Radyoterapi sistemik tedavinin yerine geçmez. (Hammel et al., 2016; Shouman et al., 2024)

29. Metastatik PDAK

Metastatik PDAK tedavisinin omurgasını sistemik tedavi oluşturur. Performansı iyi, bilirubin düzeyi uygun ve belirgin komorbiditesi bulunmayan hastalarda FOLFIRINOX veya NALIRIFOX güçlü birinci basamak seçeneklerdir; gemcitabin+nab-paklitaksel de uygun hastalarda kullanılabilir. Rejim seçimi yalnız etkinliğe göre değil, performans durumu, bilirubin, eşlik eden hastalıklar, nörotoksisite riski ve hastanın tercihleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Metastatik hastalıkta primer tümörün rutin rezeksiyonu standart yaklaşım değildir; oligometastatik hastalıkta cerrahinin yeri araştırma konusu olmaya devam etmektedir. (Conroy & Ducreux, 2025; Wainberg et al., 2023; Sohal et al., 2020)

30. Moleküler Testler ve Kişiselleştirilmiş Onkoloji

Germline test ve tümör moleküler profillemesi artık yalnız araştırma aracı değildir. Özellikle metastatik hastalıkta BRCA1/2, PALB2, uyumsuzluk onarımı bozukluğu/MSI, NTRK ve diğer nadir füzyonlar ile KRAS durumu tedavi seçimini etkileyebilir. Test stratejisi yeterli doku, ctDNA'nın sınırlılıkları ve erişilebilir hedefe yönelik tedaviler göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. (Tai et al., 2025; Schürmann et al., 2026; Misirlian, Pai, & Hanna, 2026)

31. Homolog Rekombinasyon Eksikliği: BRCA ve PALB2

BRCA1/2 veya PALB2 ile ilişkili homolog rekombinasyon kusuru platin duyarlılığı açısından klinik önem taşır. Germline BRCA1/2 mutasyonlu metastatik hastalarda platin temelli tedavi sonrası progresyon yoksa olaparib idamesi progresyonsuz sağkalımı uzatabilir; POLO çalışmasında genel sağkalım üstünlüğü gösterilmemiştir. (Kindler et al., 2022)

32. Mismatch Onarım Eksikliği ve İmmünoterapi

MSI-yüksek/dMMR PDAK nadirdir ancak güçlü terapötik öneme sahiptir. Uygun ileri hastalıkta immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılabilir. Nadir görülmesi nedeniyle testin atlanmaması önemlidir. (Tai et al., 2025; Schürmann et al., 2026; Misirlian et al., 2026)

33. Nadir Hedeflenebilir Füzyonlar ve KRAS Yabanıl Tip Hastalık

KRAS-yabanıl tip PDAK, NTRK, NRG1, ALK, ROS1, BRAF ve diğer sürücü değişiklikler açısından zenginleşmiş olabilir. Bu hastalarda geniş

moleküler profillemeye özellikle değerlidir ve uygun hedef saptandığında onaylı tümör-agnostik tedaviler veya klinik çalışmalar gündeme gelebilir. (Tai et al., 2025; Schürmann et al., 2026; Misirian et al., 2026)

34. KRAS'a Yönelik Tedaviler

KRAS artık “ilaçla hedeflenemez” kabul edilen bir onkogen değildir. G12C inhibisyonu klinik uygulanabilirliği göstermiştir; PDAK'ta daha sık görülen G12D ve diğer varyantlara yönelik inhibitörler ile pan-KRAS/pan-RAS stratejileri hızla gelişmektedir. Bununla birlikte 2026 itibarıyla bu alanın önemli bölümü klinik araştırma aşamasındadır ve direnç mekanizmaları temel sorundur. (Schürmann et al., 2026; Misirian et al., 2026; Stanger & Vonderheide, 2026; Tiede et al., 2026; Eslinger et al., 2026)

35. Nüks

PDAK rezeksiyon sonrası sık nüks eder. Nüks paterni lokal, karaciğer, peritoneal, akciğer veya çoklu olabilir. Tedavi hastalıksız süre, önceki sistemik tedavi, moleküler profil, performans durumu ve nüks dağılımına göre bireyselleştirilir. Tek veya sınırlı nükslerde lokal tedaviler seçilmiş olgularda tartışılabilir ancak rutin standart değildir.

36. İzlem

Rezeksiyon sonrası izlem klinik değerlendirme, CA 19-9 ve kesitsel görüntülemeyi içerir. Amaç tedavi edilebilir nüksü saptamak, tedavi toksisitesini ve pankreasın ekzokrin/endokrin fonksiyonlarını yönetmektir. İzlem sıklığı hastalık riski ve kurum protokolüne göre bireyselleştirilmelidir. (Tai et al., 2025)

37. Destek ve Palyatif Bakım

Beslenme, ağrı kontrolü, biliyer ve duodenal obstrüksiyonun yönetimi, pankreas ekzokrin yetersizliği, diyabet, tromboemboli ve psikososyal gereksinimler aktif onkolojik tedaviyle eş zamanlı ele alınmalıdır. Pankreas enzim replasman tedavisi klinik ekzokrin yetersizlikte kilo, semptom ve beslenme durumunu iyileştirebilir. Palyatif bakım yalnız yaşam sonu hizmeti değil, semptom kontrolü ve yaşam kalitesini destekleyen erken bir multidisipliner yaklaşımdır. (de la Iglesia et al., 2020; Sezgin et al., 2026)

38. Yeni Biyobelirteçler ve Minimal Rezidüel Hastalık

Dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA), cerrahi çevresindeki dönemde biyolojik riskin ve moleküler rezidüel hastalığın araştırılmasında giderek önem kazanmaktadır. 2026 meta-analizinde preoperatif ctDNA pozitifliği daha kısa hastalıksız ve genel sağkalımla ilişkiliyken, postoperatif pozitiflikte bu olumsuz prognostik ilişki daha da belirgindir. Bununla birlikte lokalize PDAK'ta düşük tümör DNA salınımı, platformlar arası farklılıklar ve örnekleme zamanındaki heterojenlik nedeniyle negatif sonuç rezidüel hastalığı dışlamaz. Bu nedenle

ctDNA bugün cerrahi endikasyonu tek başına belirleyen veya potansiyel olarak küratif rezeksiyondan vazgeçiren bağımsız bir karar eşiği değildir. (Borges et al., 2026; Abdelrahim et al., 2026)

39. Hastadan Türetilmiş Organoidler ve Fonksiyonel Kişiselleştirilmiş Tıp

Hastadan türetilmiş pankreas kanseri organoidleri ilaç duyarlılığı, tümör biyolojisi ve kişiselleştirilmiş tedavi araştırmalarında güçlü platformlardır. Başarı oranı, üretim süresi, örnek kalitesi ve klinik doğrulama gereksinimi nedeniyle rutin tedavi kararında standart değildir. Klinik çalışmalar ve prospektif validasyon bu teknolojinin gelecekteki yerini belirleyecektir. (He et al., 2026; Detert et al., 2026; Lin et al., 2026; Beutel et al., 2025)

40. Yapay Zekâ ve Radyomik

Radyomik ve yapay zekâ erken tanı, tümör karakterizasyonu, tedavi yanıtı ve prognoz tahmini için araştırılmaktadır. 2025-2026 sistematik değerlendirmeleri umut verici tanısal performans bildirir de veri seti heterojenliği, dış validasyon eksikliği ve tekrarlanabilirlik sorunları rutin kullanımı sınırlar. Klinik karar desteği olarak değerlendirilmeli, uzman radyolojik değerlendirmeyi ikame etmemelidir. (Alidina, Hussain, Banani, Khan, & Pawlik, 2026; Renjifo-Correa et al., 2025)

40A. Floresan Kılavuzlu ve Görüntü Destekli Cerrahi

Floresan kılavuzlu cerrahi intraoperatif tümör görünürlüğü ve sınır değerlendirmesini geliştirmeyi amaçlar. EGFR, mesotelin, CEA ve integrin $\alpha\beta 6$ gibi hedefler araştırılmaktadır. 2026 itibarıyla yöntem araştırma aşamasındadır ve anatomik diseksiyon, gerektiğinde frozen-section ve standart patolojik sınır değerlendirmesinin yerine geçmez. (Boalot et al., 2026)

41. Gelecek Perspektifleri

PDAK yönetiminin geleceği anatomik evreleme ile biyolojik seçimin daha sıkı entegrasyonuna dayanacaktır. ctDNA tabanlı minimal rezidüel hastalık değerlendirmesi, organoidlerle fonksiyonel ilaç testi, yeni KRAS inhibitörleri, stromal ve immün mikroçevre hedefleri ve gelişmiş görüntüleme cerrahi zamanlamayı değiştirebilir. Ancak yeni teknolojilerin klinik faydası prospektif çalışmalarla kanıtlanmadan standart uygulamaya geçirilmemelidir.

42. Sonuçlar

Pankreas malignitelerinin yönetimi multidisipliner, biyoloji odaklı ve merkez deneyimine duyarlı olmalıdır. PDAK'ta başarılı cerrahi yalnız teknik rezeksiyon değildir; doğru hastanın doğru zamanda, uygun sistemik strateji içinde ve yüksek kaliteli perioperatif bakım ile ameliyat edilmesidir. Rezektabilite dinamik ve çok boyutlu bir durumdur. Venöz rezeksiyon seçilmiş hastalarda kabul edilebilirken

arteriyel rezeksiyon istisnai kalmalıdır. Moleküler testler tedavi seçeneklerini genişletmekte, ancak ctDNA, organoidler, radyomik ve floresan cerrahi henüz standart cerrahi kararların yerini almamaktadır.

Kaynaklar

- Abdelrahim, M., Esmail, A., Zaidi, M., Mustafa, N., Hamdaneh, Y., Alabed, Z., ... Mansour, A. (2026). Prognostic Impact of Baseline Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 18(14), 2286. doi:10.3390/cancers18142286
- Alidina, Z., Hussain, A. A. M., Banani, I., Khan, M. M., & Pawlik, T. M. (2026). Radiomics for early detection of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*, 30(5), 102374. doi:10.1016/j.gassur.2026.102374
- Baskar, S., Patel, R. R., Gao, M. T., Rose, B. E., Bawek, S., Vadehra, D., ... Grewal, U. S. (2026). Precision oncology promise in the management of pancreatic acinar cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 234, 116223. doi:10.1016/j.ejca.2026.116223
- Bassi, C., Marchegiani, G., Dervenis, C., Sarr, M., Abu Hilal, M., Adham, M., ... Buchler, M. (2017). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*, 161(3), 584-591. doi:10.1016/j.surg.2016.11.014
- Besselink, M. G., van Rijssen, L. B., Bassi, C., Dervenis, C., Montorsi, M., Adham, M., ... Gouma, D. J. (2017). Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery*, 161(2), 365-372. doi:10.1016/j.surg.2016.06.058
- Beutel, A. K., Ekizce, M., Ettrich, T. J., Seufferlein, T., Lindenmayer, J., Gout, J., & Kleger, A. (2025). Organoid-based precision medicine in pancreatic cancer. *United European Gastroenterol J*, 13(1), 21-33. doi:10.1002/ueg2.12701
- Boalot, A., Younes, A., Woodward, C.-J., Alelaimi, A., Arabaci, F., Lee, D., ... Khaled, Y. S. (2026). Tissue-Based Biomarkers for Fluorescence-Guided Surgery of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review. *Curr Issues Mol Biol*, 48(7), 717. doi:10.3390/cimb48070717
- Boggi, U., Kauffmann, E. F., Napoli, N., Barreto, S. G., Besselink, M. G., Fusai, G. K., ... Asbun, H. J. (2024). REDISCOVER guidelines for borderline-resectable and locally advanced pancreatic cancer: management algorithm, unanswered questions, and future perspectives. *Updates Surg*, 76(5), 1573-1591. doi:10.1007/s13304-024-01860-0
- Bonomi, A. M., Granieri, S., Montorsi, R. M., Gjoni, E., Busch, O. R., Vidal-Itriago, A. A., ... Besselink, M. G. (2026). Impact of R0/R1 Margin Status on Overall Survival in Node-Positive Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. doi:10.1245/s10434-026-19850-4

- Borges, F. C., Pinto, M. S., Borges, M. F., João, A. A., Francisco, E., Sousa, M., ... Büchler, M. W. (2026). The Role of Circulating Tumor DNA in Surgical Management of Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. doi:10.1097/SLA.0000000000007036
- Brancato, L., Osok, D., Van den Bossche, L., Van Cutsem, E., Bates, S. E., Van den Bossche, J., & Bogers, J. (2025). CA19-9 as a Dynamic Biomarker for Continuous Monitoring of Therapeutic Efficacy in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*, 17(24), 3902. doi:10.3390/cancers17243902
- Brebu, D., Faur, F. I., Selaru, M., Burta, C., Neamtu, C., Braicu, V., ... Danau, R. (2026). Venous Resection During Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)*, 16(4), 561. doi:10.3390/life16040561
- Brugel, M., Riviere, V., Hubert, A., Langanay, L., Bouche, O., Genin, M., ... Oudart, J. B. (2026). Characterisation of early-onset pancreatic adenocarcinoma molecular profile compared to average-onset pancreatic adenocarcinoma (CARAPAC): A systematic review and a meta-analysis. *Pancreatology*, 26(3), 421-427. doi:10.1016/j.pan.2026.03.002
- College of American Pathologists. (2025). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: Pancreas (Exocrine), Version 4.3.0.2.
- Conroy, T., & Ducreux, M. (2025). ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of metastatic pancreatic cancer. *ESMO Open*, 10(4), 104528. doi:10.1016/j.esmoop.2025.104528
- Conroy, T., Castan, F., Lopez, A., Turpin, A., Ben Abdelghani, M., Wei, A. C., ... Hammel, P. (2022). Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 8(11), 1571-1578. doi:10.1001/jamaoncol.2022.3829
- Conroy, T., Pfeiffer, P., Vilgrain, V., Lamarca, A., Seufferlein, T., O'Reilly, E. M., ... Ducreux, M. (2023). Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.009
- Chong, C. C.-N., Pittayanon, R., Pausawasdi, N., Bhatia, V., Okuno, N., Tang, R. S.-Y., ... Kida, M. (2024). Consensus statements on endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition: Guidelines from the Asian Endoscopic Ultrasound Group. *Digestive Endoscopy*, 36(8), 871-883. doi:10.1111/den.14768
- de la Iglesia, D., Avci, B., Kiriukova, M., Panic, N., Bozhychko, M., Sandru, V., ... Capurso, G. (2020). Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: a

- systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*, 8(9), 1115-1125. doi:10.1177/2050640620938987
- Detert, K., Piotrowsky, A., Marongiu, L., Leischner, C., Lauer, U. M., Venturelli, S., & Burkard, M. (2026). Progress and challenges in the development of advanced pancreatic cancer organoids. *J Exp Clin Cancer Res*, 45(1), 113. doi:10.1186/s13046-026-03717-3
- Dușe, T. A., Ciocan, A., Tiburca, D. E., Brata, V. D., Vidra, R., Zaharie, F. V., ... Al Hajjar, N. (2026). Neoadjuvant Treatment Versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*, 62(6), 1049. doi:10.3390/medicina62061049
- Ellwanger, M. P., Ellwanger, M. P., Jardine, M. B., Bramucci, V., Hammes, S. A. P., Lopes, L. M., & Munhoz, A. C. M. (2025). Effectiveness of Enhanced Recovery After Surgery protocol in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg*, 29(3), 101939. doi:10.1016/j.gassur.2024.101939
- Enzler, T., & Frankel, T. L. (2025). Pancreatic cancer precursor lesions - Can immunotherapy prevent progression into pancreatic ductal adenocarcinoma? *Cancer Letters*, 619, 217662. doi:10.1016/j.canlet.2025.217662
- Eslinger, C., Sonbol, M. B., George, B., Babiker, H., Borad, M. J., & Bekaii-Saab, T. S. (2026). Key Considerations for Targeting KRAS in Pancreatic Cancer: Potential Impact on the Treatment Paradigm. *Drug Des Devel Ther*, 20, 559325. doi:10.2147/DDDT.S559325
- Farhoud, N., Al-Rajabi, R. M. T., Baranda, J. C., Li, H., Zhang, W., Paluri, R. K., ... Kasi, A. (2026). Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: A Rare Pancreatic Malignancy with Distinct Biology and Emerging Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel)*, 18(14), 2315. doi:10.3390/cancers18142315
- Frey, M. C., Lopez-Lopez, V., Benz, A., Abdurakhmonov, S., Amirian, H., Datta, J., ... Eshmuminov, D. (2026). Benefit of Adjuvant Therapy After Neoadjuvant Therapy and Resection for Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. doi:10.1245/s10434-026-19841-5
- Fung, A., Zaheer, A., Porter, K. K., Bashir, M. R., Cash, B. D., Chiorean, E. G., ... Kim, D. H. (2025). ACR Appropriateness Criteria® Screening, Locoregional Assessment, and Surveillance of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: 2025 Update. *J Am Coll Radiol*, 22(11 Suppl), S610-S624. doi:10.1016/j.jacr.2025.08.037
- Gayibov, E., Sychra, T., Souček, P., & Oliverius, M. (2025). A current knowledge of the undifferentiated carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant

- cells: a narrative review. *J Gastrointest Oncol*, 16(1), 281-291. doi:10.21037/jgo-24-780
- Giuliani, T., Siriwardena, A. K., Vollmer, C. M., Abu Hilal, M., Adham, M., Barreto, S. G., ... Marchegiani, G. (2026). The International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) Definition and Classification of Postpancreatectomy Mortality. *Ann Surg*. doi:10.1097/SLA.0000000000007019
- Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Alazab, J., Alazab, H., Safiru, M., & Satyadas, T. (2026). Effect of unplanned conversion to open surgery on resection margins and complications in laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann R Coll Surg Engl*, 108(5), 331-342. doi:10.1308/rcsann.2025.0078
- Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Alfarah, J., Psica, A., Raza, S. S., Bartlett, D. C., ... Chatzizacharias, N. (2026). Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Ann Surg Oncol*. doi:10.1245/s10434-026-20319-7
- Hammel, P., Huguet, F., van Laethem, J.-L., Goldstein, D., Glimelius, B., Artru, P., ... Louvet, C. (2016). Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(17), 1844-1853. doi:10.1001/jama.2016.4324
- He, A., Lin, X., Qian, X., Mu, J., Tao, Z., Gu, J., ... Xiang, D. (2026). Human pancreatic cancer organoids. *Cell Proliferation*, e70210. doi:10.1111/cpr.70210
- Isaji, S., Mizuno, S., Windsor, J. A., Bassi, C., Fernández-Del Castillo, C., Hackert, T., ... Wolfgang, C. L. (2018). International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*, 18(1), 2-11. doi:10.1016/j.pan.2017.11.011
- Janssen, Q. P., van Dam, J. L., van Bekkum, M. L., Bonsing, B. A., Bos, H., Bosscha, K. P., ... Groot Koerkamp, B. (2025). Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 26(10), 1346-1356. doi:10.1016/S1470-2045(25)00363-8
- Katz, M. H. G., Shi, Q., Meyers, J. P., Herman, J. M., Chuong, M., Wolpin, B. M., ... O'Reilly, E. M. (2022). Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2

- Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 8(9), 1263-1270. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2319
- Khan, S. (2025). Prediction of Pancreatic Cancer Risk in Patients with New-Onset Diabetes. *Visc Med*, 41(5), 254-261. doi:10.1159/000543479
- Kindler, H. L., Hammel, P., Reni, M., Van Cutsem, E., Macarulla, T., Hall, M. J., ... Golan, T. (2022). Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*, 40(34), 3929-3939. doi:10.1200/JCO.21.01604
- Kos-Kudła, B., Castaño, J. P., Denecke, T., Grande, E., Kjaer, A., Koumarianou, A., ... Fazio, N. (2023). European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*, 35(12), e13343. doi:10.1111/jne.13343
- Kossenas, K., Karountzos, N., Damaskos, C., & Garmpis, N. (2026). Robotic pancreaticoduodenectomy with venous resection and reconstruction: A systematic review of perioperative, vascular, oncological and survival outcomes. *Journal of Robotic Surgery*, 20(1), 692. doi:10.1007/s11701-026-03663-4
- Kotecha, K., Tree, K., Ziaziaris, W. A., McKay, S. C., Wand, H., Samra, J., & Mittal, A. (2024). Centralization of pancreaticoduodenectomy: A systematic review and spline regression analysis to recommend minimum volume for a specialist pancreas service. *Annals of Surgery*, 279(6), 953-960. doi:10.1097/SLA.0000000000006208
- Leonhardt, C. S., Hank, T., Pils, D., Gustorff, C., Sahara, K., Schindl, M., ... Klaiber, U. (2024). Prognostic impact of resection margin status on survival after neoadjuvant treatment for pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 110(1), 453-463. doi:10.1097/JS9.0000000000000792
- Leonhardt, C. S., Niesen, W., Kalkum, E., Klotz, R., Hank, T., Büchler, M. W., ... Probst, P. (2022). Prognostic relevance of the revised R status definition in pancreatic cancer: meta-analysis. *BJS Open*, 6(2), zrac010. doi:10.1093/bjsopen/zrac010
- Lin, M., Ma, W., Ma, T., He, Y., Shi, H., Ge, N., ... Yang, F. (2026). Pancreatic organoids and organoid-on-a-chip platforms: from disease modeling to precision therapy. *J Transl Med*. doi:10.1186/s12967-026-08489-0
- Luchini, C. (2026). Pancreatic ductal adenocarcinoma and its subtypes: Clinical relevance of histopathology and molecular characterization, integrating the key updates of the 2026 WHO classification. *Virchows Archiv*. Advance online publication. doi:10.1007/s00428-026-04681-1
- Marchegiani, G., Barreto, S. G., Bannone, E., Sarr, M., Vollmer, C. M., Connor, S., ... Shrikhande, S. V. (2022). Postpancreatectomy Acute Pancreatitis (PPAP):

Definition and Grading From the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Ann Surg*, 275(4), 663-672. doi:10.1097/SLA.0000000000005226

- Melloul, E., Lassen, K., Roulin, D., Grass, F., Perinel, J., Adham, M., ... Demartines, N. (2020). Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg*, 44(7), 2056-2084. doi:10.1007/s00268-020-05462-w
- Menegat, B. L. R. S., Menegat, A. L. R. S., Matheus, G. T. F. U., Talah, B. A. D., Simões, B. C. G., Dantas, C. R., & Moraes, F. C. A. (2025). Intraoperative and Postoperative Outcomes of Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*, 32(13), 10025-10037. doi:10.1245/s10434-025-18219-3
- Misirian, A., Pai, J., & Hanna, D. L. (2026). Emerging precision therapeutics for pancreatic ductal adenocarcinoma: KRAS and beyond. *Ther Adv Med Oncol*, 18, 17588359261432058. doi:10.1177/17588359261432058
- Noel, C., Azeez, A., Du Preez, A., & Noel, K. (2025). Arterial Resections in Pancreatic Cancer-An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 17(9), 1540. doi:10.3390/cancers17091540
- Oba, A., Del Chiaro, M., Fujii, T., Okano, K., Stoop, T. F., Wu, Y. H. A., ... Takeyama, Y. (2023). "Conversion surgery" for locally advanced pancreatic cancer: a position paper by the IAP/JPS study group. *Pancreatol*, 23(6), 712-720. doi:10.1016/j.pan.2023.06.005
- Palmer, D. H., Jackson, R., Springfield, C., Ghaneh, P., Rawcliffe, C., Halloran, C. M., ... Neoptolemos, J. P. (2025). Pancreatic Adenocarcinoma: Long-Term Outcomes of Adjuvant Therapy in the ESPAC4 Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 43(10), 1240-1253. doi:10.1200/JCO.24.01118
- Pontrelli, A., Di Meo, G., Prete, F. P., De Simone, B., & Testini, M. (2025). Management and outcomes of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a systematic review. *Clin Exp Med*, 25(1), 318. doi:10.1007/s10238-025-01733-9
- Renjifo-Correa, M. E., Fanni, S. C., Bustamante-Cristancho, L. A., Cuibari, M. E., Aghakhanyan, G., Faggioni, L., ... Cioni, D. (2025). Diagnostic Accuracy of Radiomics in the Early Detection of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Qualitative Assessment Using the Methodological Radiomics Score (METRICS). *Cancers (Basel)*, 17(5), 803. doi:10.3390/cancers17050803
- Ricci, C., D'Ambra, V., Alberici, L., Ingaldi, C., Minghetti, M., Bonini, G., & Casadei, R. (2025). Minimal Invasive Pancreatoduodenectomy: A Comprehensive Systematic Review and Metanalysis of Randomized Controlled Clinical

- Trials. *Ann Surg Oncol*, 32(5), 3614-3622. doi:10.1245/s10434-025-16990-x
- Rompen, I. F., Menso, J. E., Ingwersen, E., Daams, F., Erdmann, J. I., Festen, S., ... Besselink, M. G. (2025). Impact of Merging two high-volume Centers on Patient Outcome: 1000 Consecutive Pancreatoduodenectomies. *Ann Surg*. doi:10.1097/SLA.0000000000006953
- Sakowitz, S., Yamashita, M., Hammons, M., & Donahue, T. R. (2026). Improved Survival with Delayed Surgery at High-Volume Centers Versus Early Surgery at Low-Volume Centers for Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*, 33(5), 4049-4060. doi:10.1245/s10434-025-19052-4
- Schürmann, H., Park, W., O'Kane, G. M., Sciortino, C., Niger, M., Reichert, M., ... Westphalen, C. B. (2026). Precision Medicine in Pancreatic Cancer: Targeting KRAS and Beyond. *Target Oncol*, 21(4), 521-540. doi:10.1007/s11523-026-01236-x
- Sezgin, O., Oğuz, D., Soytürk, M., Kalkan, İ. H., Bengi, G., & Gül, Ö. (2026). Clinical Practice Update on the Evaluation, Diagnosis, and Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency: Expert Review. *Turk J Gastroenterol*, 37(5), 534-554. doi:10.5152/tjg.2026.25679
- Shouman, M. A., Fuchs, F., Walter, F., Corradini, S., Westphalen, C. B., Vornhülz, M., ... Rogowski, P. (2024). Stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer: a systematic review of prospective data. *Clin Transl Radiat Oncol*, 45, 100738. doi:10.1016/j.ctro.2024.100738
- Skandalakis, M., Gonidakis, N., Koundouraki, M., Mplevrakis, E., Theodoridou, S., & Moris, D. (2026). Artery-first Approach Versus Standard Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Outcomes and Oncological Benefits. *Anticancer Res*. doi:10.21873/anticancer.17920
- Sohal, D. P. S., Kennedy, E. B., Cinar, P., Conroy, T., Copur, M. S., Crane, C. H., ... Laheru, D. (2020). Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*, 38(27), 3217-3230. doi:10.1200/JCO.20.01364
- Sorbye, H., Grande, E., Pavel, M., Tesselaar, M., Fazio, N., Reed, N. S., ... Tiensuu Janson, E. (2023). European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol*, 35(3), e13249. doi:10.1111/jne.13249
- Stanger, B. Z., & Vonderheide, R. H. (2026). KRAS Inhibitors in Pancreas Cancer: Facts and Hopes about the Immunotherapy We Have All Been Waiting for. *Clin Cancer Res*, 32(8), 1389-1396. doi:10.1158/1078-0432.CCR-25-0821
- Stoop, T. F., Lutchman, K. R. D., Theijse, R. T., Larsson, P., Oba, A., Groot Koerkamp, B., ... Besselink, M. G. (2026). Staging laparoscopy to detect occult metastases in localized pancreatic cancer: global survey among nine

- international societies. *HPB* (Oxford), 28(3), 313-323. doi:10.1016/j.hpb.2025.12.001
- Sung, H., Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., ... Bray, F. (2026). Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA Cancer J Clin*, 76(4), e70090. doi:10.3322/caac.70090
- Tai, D., Conroy, T., Lee, J. J. X., Chee, C. E., Hao, C. Y., Wijaya, I., ... Ducreux, M. (2025). Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer. *ESMO Open*, 10(10), 105826. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105826
- Tan, H. L., Zhao, Y., Chua, D. W., Ng, K. Y. Y., Lee, S. Y., Lee, J. J. X., ... Koh, Y. X. (2026). Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer: updated systematic review, individual-patient-data meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Surgery*, 193, 109872. doi:10.1016/j.surg.2025.109872
- Tao, L. V., Karasinska, J. M., Souza, V. G. P., Loree, J. M., Johnson, J. D., Renouf, D. J., & Schaeffer, D. F. (2026). New-onset diabetes as an emerging risk group for early detection of pancreatic cancer: current evidence, clinical challenge, and future directions. *Front Gastroenterol (Lausanne)*, 4, 1645459. doi:10.3389/fgstr.2025.1645459
- Tiede, K. O. M., Teixeira, M. F., Moura, M., Chiaini, O., Moura, F., Sonbol, M. B., ... Uson Junior, P. L. S. (2026). Efficacy and safety signals from early-phase studies of KRAS inhibition in pancreatic cancer. *Sci Rep*. doi:10.1038/s41598-026-40757-3
- Tol, J. A. M. G., Gouma, D. J., Bassi, C., Dervenis, C., Montorsi, M., Adham, M., ... Charnley, R. M. (2014). Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 156(3), 591-600. doi:10.1016/j.surg.2014.06.016
- Van Beek, D. J., Van Den Heede, K., Borel Rinkes, I., Norlén, O., Van Slycke, S., Stålberg, P., & Nordenström, E. (2024). Surgery for advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: recommendations based on a consensus meeting of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Br J Surg*, 111(2), znac017. doi:10.1093/bjs/znac017
- Versteijne, E., van Dam, J. L., Suker, M., Janssen, Q. P., Groothuis, K., Akkermans-Vogelaar, J. M., ... van Eijck, C. H. J. (2022). Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*, 40(11), 1220-1230. doi:10.1200/JCO.21.02233

- Wainberg, Z. A., Melisi, D., Macarulla, T., Pazo Cid, R., Chandana, S. R., De La Fouchardière, C., ... O'Reilly, E. M. (2023). NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 402(10409), 1272-1281. doi:10.1016/S0140-6736(23)01366-1
- Wang, J., Gu, G., Zhang, H., & Zhong, F. (2026). Efficacy comparison of radical antegrade modular pancreatectomy versus conventional distal pancreatectomy in the treatment of left-sided pancreatic cancer: A meta-analysis and systematic review. *Frontiers in Oncology*, 16, 1782903. doi:10.3389/fonc.2026.1782903
- Wang, M., Lozano, M. D., & Cai, G. (2024). The World Health Organization System for Reporting Pancreaticobiliary Cytopathology: Standardized Categories and Practical Approaches to Pancreatic Lesions. *J Clin Transl Pathol*, 4(3), 122-135. doi:10.14218/jctp.2024.00034
- Wen, A., Pan, S. Y., Dadgar, K., & Yaghoobi, M. (2025). Risk of Pancreatic Cancer and Precancerous Lesions in Patients With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*, 59(9), 820-832. doi:10.1097/MCG.0000000000002187
- Wente, M. N., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D. J., Izbicki, J. R., ... Büchler, M. W. (2007). Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 142(5), 761-768. doi:10.1016/j.surg.2007.05.005
- Wente, M. N., Veit, J. A., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D. J., ... Büchler, M. W. (2007). Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*, 142(1), 20-25. doi:10.1016/j.surg.2007.02.001
- Wu, D., Du, Z.-K., Wang, Y.-C., Zheng, Y.-Z., Qi, H.-M., Zhu, Y.-R.-C., ... Liao, Z. (2026). Diagnostic efficacy of blood biomarkers for differentiating early-stage pancreatic cancer from chronic pancreatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Transl Oncol*, 65, 102674. doi:10.1016/j.tranon.2026.102674
- Ying, H., Kimmelman, A. C., Bardeesy, N., Kalluri, R., Maitra, A., & DePinho, R. A. (2025). Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev*, 39(1-2), 36-63. doi:10.1101/gad.351863.124
- Yuan, J., Guo, Y., & Li, Y. (2024). Diagnosis, treatment, and prognosis of adult pancreatoblastoma. *Cancer Med*, 13(16), e70132. doi:10.1002/cam4.70132
- Zhang, J., Chen, F., Tang, G., Chen, R., & Zhou, R. (2025). Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc*, 39(11), 7666-7679. doi:10.1007/s00464-025-12163-9

Zhou, D., Han, Y., Xia, N., Huang, X., Wang, Z., Cai, S., ... Xiong, J. (2026). Efficacy and safety of radical antegrade modular pancreatosplenectomy versus standard radical pancreatosplenectomy for pancreatic body/tail cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 194, 110168. doi:10.1016/j.surg.2026.110168

BÖLÜM 2

**Postkolesistektomi Sendromunda
Güncel Yaklaşım: Etiyolojiden
Tanısal Algoritmaya ve Hedefe Yönelik
Tedaviye**

Doğuşcan Kurular¹

¹ Op. Dr., Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bilecik, Türkiye,
ORCID: 0000-0003-2511-3792

1. Giriş ve Kavramsal Çerçeve

Kolesistektomi dünyada en sık uygulanan cerrahi işlemlerden biridir ve semptomatik safra taşı hastalığının temel cerrahi tedavisidir. Ameliyatın teknik başarısı çoğu zaman yüksek olsa da klinik sonuç aynı ölçüde öngörülebilir değildir. Hastaların bir bölümü operasyondan sonra da karın ağrısı, dispepsi, şişkinlik ya da dışkılama alışkanlığında değişiklik gibi yakınmalarla başvurmayı sürdürür. Uzun dönem semptomları inceleyen bir sistematik derleme, kolesistektominin hastaların %40'a varan kısmında abdominal yakınmaları gidermediğini aktarmaktadır (Latenstein et al., 2019).

Kolesistektomi sonrası semptomların sürmesi yeni bir gözlem değildir; konu 1947 gibi erken bir tarihte ayrı bir klinik sorun olarak ele alınmıştır (Womack & Crider, 1947). Zamanla "postkolesistektomi sendromu" (PCS) terimi, kolesistektomi geçirmiş hastalarda görülen heterojen semptom ve bulgu grubunu adlandırmak için yerleşmiştir (Isherwood, Oakland, & Khanna, 2019). Ne var ki bu terim tek bir mekanizmayı ya da tek bir hastalığı tanımlamaz. Aynı etiketin altında gözden kaçmış ya da yeniden oluşmuş safra yolu taşları, safra yolu yaralanması gibi cerrahi komplikasyonlar, operasyondan önce de var olan fonksiyonel dispepsi (FD) ya da irritabl bağırsak sendromu (İBS), safra asidi diyaresi ve safra sistemiyle ilişkisi olmayan başka nedenler bir arada bulunabilir (Isherwood et al., 2019; Latenstein et al., 2019).

Bu bölümde PCS bir tanı olarak değil, etiyolojik araştırmayı başlatan şemsiye bir klinik terim olarak ele alınmaktadır. Klinisyenin yanıt araması gereken soru "hastada PCS var mı?" değil, "kolesistektomi sonrası bu semptomun nedeni nedir?" sorusudur. İkinci temel soru zamanlamayla ilgilidir: Yakınma operasyondan önce de var mıydı, yoksa operasyondan sonra mı başladı? Persistan ve de novo semptomların tipleri ve sıklıkları birbirinden farklıdır. Bu ayrım, hangi hastanın kolesistektomiden fayda göreceğini öngörmeye de yol gösterici olabilir (Lamberts et al., 2013).

Son on yılda iki gelişme alanın kavramsal çerçevesini belirgin biçimde değiştirmiştir. Bunlardan ilki, Oddi sfinkteri bozuklukları (SOD; İng. *sphincter of Oddi disorders*) şüphesiyle uygulanan endoskopik sfinkterotominin sham işleme üstün olmadığını gösteren EPISOD çalışmasıdır (Cotton et al., 2014). İkincisi 2026'da yayımlanan Rome V ölçütleridir. Bu ölçütler safra kesesi sintigrafisini ve Oddi sfinkteri manometrisini tanı ölçütlerinden çıkarmış, kolesistektomi ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiye (ERCP) karşı daha kısıtlayıcı bir tutumu sürdürmüştür (Elmunzer et al., 2026). Aşağıdaki başlıklarda PCS, genel cerrahın karşılaştığı sorular merkeze alınarak tartışılmaktadır: hasta seçimi, operasyon notunun yorumu, subtotal kolesistektomi ve remnant kese, safra yolu yaralanması, ERCP ile cerrahi arasındaki rol dağılımı ve bu kararların dayandığı kanıtın gücü.

2. Tanım ve Epidemiyoloji

PCS için evrensel kabul görmüş bir tanım bulunmamaktadır. Terim bazı çalışmalarda kolesistektomi sonrası herhangi bir abdominal yakınmayı, bazılarında yalnızca biliyer tip ağrıyı, bazılarında ise yalnızca operasyondan sonra ortaya çıkan semptomları kapsayacak biçimde kullanılmıştır. Uzun dönem semptomların etiolojisini inceleyen sistematik derlemede operasyondan en az dört hafta sonra var olan, persistan ya da yeni başlamış abdominal semptomlar esas alınmıştır (Latenstein et al., 2019). Laparoskopik kolesistektomi sonrası PCS'yi değerlendiren bir başka sistematik derlemede ise erken başvuruların (bu derlemede operasyondan sonraki ilk üç yıl) daha çok gastrik kaynaklı, geç başvuruların daha çok rezidüel safra yolu taşlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Isherwood et al., 2019).

Tanımdaki bu belirsizlik sıklık tahminlerine doğrudan yansır. 2026'da yayımlanan ve dokuz çalışmada 2.948 hastayı kapsayan bir meta-analizde havuzlanmış PCS insidansı %3,21 (%95 güven aralığı [GA] 2,27–4,55) olarak hesaplanmıştır (Zhou, Xuan, & Liu, 2026). Buna karşın olağan bakım koşullarında kolesistektomi sonrası persistan ağrı %10–41 oranında bildirilmekte (van Dijk et al., 2019), bir sistematik derleme ise PCS sıklığını yaklaşık %10 olarak aktarmaktadır (Isherwood et al., 2019). Rakamlar arasındaki fark büyük ölçüde neyin sayıldığıyla ilgilidir: Klinik olarak PCS etiketiyle değerlendirilen hastalar ile anketle saptanan herhangi bir persistan yakınma doğrudan karşılaştırılmaz. Söz konusu meta-analiz az sayıda çalışmaya dayanmaktadır; preoperatif komplikasyonlar için bildirilen olasılık oranının (OO) güven aralığı da oldukça geniştir (OO 26,91; %95 GA 7,87–92,03) (Zhou et al., 2026). Bu nedenle bulgunun yönü dikkate alınabilse de büyüklüğü temkinle yorumlanmalıdır.

Semptom tipine göre bakıldığında tablo netleşir. Elektif kolesistektomi uygulanan hastaları kapsayan bir sistematik derlemede operasyon endikasyonunu oluşturan üst karın ağrısı çoğu hastada gerilemiş, ancak %33'e varan oranda sürmüş ve %14'e varan oranda yeni ortaya çıkmıştır; çalışmalar arasındaki farklılık belirgindir (Lamberts et al., 2013). Hollanda'da yürütülmüş iki prospektif çalışmanın 820 hastayı içeren post hoc analizinde kolesistektomi, değerlendirilebilen hastaların %94,8'inde (327/345) biliyer koliki gidermiştir. Buna karşın hastaların %36,5'i altıncı ayda persistan karın ağrısı bildirmiş; yeni başlayan semptomların başında sık dışkılama (%9,6), dışkılama aciliyeti (%8,5) ve diyare (%8,4) gelmiştir (Thunnissen et al., 2023). Bu veriler, kolesistektominin tipik biliyer koliki büyük ölçüde giderdiğini, buna karşın biliyer olmayan karın ağrısının ve alt gastrointestinal yakınmaların ayrı bir klinik sorun olarak kaldığını göstermektedir.

Etiyolojik dağılım da benzer bir heterojenlik sergiler. 130 çalışmayı içeren sistematik derlemede persistan semptomların nedenleri arasında rezidüel ya da

yeni oluşmuş taşlar (%0,2–23), eşlik eden hastalıklar (%1–65) ve psikolojik distres; yeni başlayan semptomların nedenleri arasında ise cerrahi komplikasyonlar (%1–3) ve kolesistektominin yol açtığı fizyolojik değişiklikler (%16–58) bildirilmiştir. Aynı derlemede SOD %3–40 gibi geniş bir aralıkta raporlanmıştır (Latenstein et al., 2019). SOD için verilen bu oranların, bugün geçerliliği sorgulanan tanı yaklaşımlarıyla sınıflandırılmış hastaları içerebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Cotton, Elta, Carter, Pasricha, & Corazziari, 2016; Elmunzer et al., 2026).

3. Postkolesistektomi Semptomlarının Fiziopatolojisi

Kolesistektomi, safranin depolandığı ve konsantre edildiği rezervuarı ortadan kaldırır. Safra kesesi olmayan bireyde safranin açlık döneminde de duodenuma daha sürekli ulaştığı ve safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının değiştiği kabul edilir. Bu değişikliğin klinik karşılığı bağırsak transitisi çalışmalarında ölçülmüştür. Fort, Azpiroz, Casellas, Andreu ve Malagelada (1996), elektif kolesistektomiden bir ay sonra toplam kolonik transit süresinin 51 ± 5 saatten 38 ± 5 saate kısaldığını, benzer değerlerin operasyondan dört yıl sonra da ölçüldüğünü ve başka elektif operasyon geçiren kontrol hastalarında transitin değişmediğini göstermiştir. Postkolesistektomi diyaresi olan hastalarda kolonik transit, enfeksiyöz diyareli kontrollerdekine benzer ölçüde hızlanmıştı (Fort et al., 1996).

Safra asidi sentezinin düzenlenmesi de bu tartışmanın merkezindedir. İleumda safra asidi emilimine yanıt olarak salınan fibroblast büyüme faktörü 19 (FGF19), karaciğerde safra asidi sentezini geri bildirimle baskılar. Primer safra asidi malabsorpsiyonu olan hastalarda serum FGF19 düzeyinin kontrollere göre düşük, safra asidi sentezinin göstergesi olan serum 7 α -hidroksi-4-kolesten-3-on (C4) düzeyinin ise yüksek olduğu gösterilmiş; düşük FGF19 düzeyleri postkolesistektomi ve sekonder safra asidi diyaresinde de saptanmıştır (Walters et al., 2009). Bu gözlem, kolesistektomi sonrası bazı hastalarda kolona ulaşan safra asidi yükünün artmasına olası bir biyolojik açıklama sunar. Ancak prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında safra kesesi dokusundaki FGF19 düzeyiyle postkolesistektomi diyaresi arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır (Farrugia, Williams, Khan, & Arasaradnam, 2024). FGF19 eksenini biyolojik olarak makul bir aday olmakla birlikte, kolesistektomi sonrası diyareyi tek başına açıkladığı gösterilmemiştir.

Oddi sfinkterinin rolü uzun süre tartışılmıştır. Safra kesesi, sistik kanal ve Oddi sfinkterindeki motor bozuklukların ağrılı sendromlara yol açtığı düşüncesi en azından ABD'de yaygın kabul görmüş; ancak bu bozuklukları göstermek için kullanılan dinamik safra kesesi sintigrafisi ve sfinkter manometrisinin öngörü değeri tartışmalı kalmıştır (Cotton et al., 2016). EPISOD çalışmasında manometri sonuçlarının tedavi yanıtıyla ilişkili bulunmaması (Cotton et al., 2014), sfinkter

motor bozukluğunun kolesistektomi sonrası ağrının önemli bir bölümünü açıkladığı varsayımını zayıflatmıştır.

Kolesistektomi sonrası persistan semptomların bir bölümünde visseral duyarlılık ve santral işleme mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir. Rome V süreci, beyin-bağırsak etkileşim bozukluklarını (DGBI) motilite bozukluğu, visseral hipersensitivite, mukozal ve immün fonksiyonda değişiklik, bağırsak mikrobiyotasında değişiklik ve santral sinir sistemi işlemlerindeki farklılıkların çeşitli birleşimleriyle ilişkili gastrointestinal semptomlar olarak tanımlamaktadır (Drossman, Chang, & Tack, 2026). Santral kaynaklı karın ağrısında baskın mekanizmanın, periferik afferent sinirlerin artmış uyarılabilirliğinden çok santral duyarlılaşma olduğu düşünülmektedir (Fukudo et al., 2026). Psikolojik distres de persistan semptomların olası nedenleri arasında bildirilmiştir (Latenstein et al., 2019). Operasyondan önce var olan bu mekanizmaların kolesistektomiyle ortadan kalkması beklenmez; bu durum persistan biliyer olmayan ağrının neden sık görüldüğünü kısmen açıklayabilir.

Son olarak cerrahi girişimin kendisi de bir ağrı kaynağı olabilir. Uluslararası Hastalık Sınıflaması'nın 11. revizyonunda (ICD-11) kronik postoperatif ağrı, cerrahi girişimden sonra gelişen ya da şiddeti artan ve iyileşme sürecinin ötesinde, en az üç ay süren ağrı olarak tanımlanmıştır (Schug et al., 2019). Laparoskopik kolesistektomi sonrası kalıcı ağrıda karın duvarı kaynaklı nedenler de bu çerçevede düşünülmelidir (9. başlık).

4. Etiyolojik Sınıflandırma

Kolesistektomi sonrası semptomların nedenleri, ayırıcı tanıyı sistematik biçimde yürütebilmek için dört ana grupta toplanabilir: biliyer yapısal nedenler, operasyonla doğrudan ilişkili nedenler, fonksiyonel biliyer bozukluklar ve ekstra-biliyer nedenler (Tablo 1). Bu gruplama bir hastalık sınıflaması değil, klinik bir çalışma çerçevesidir. Aynı hastada birden fazla neden bir arada bulunabilir; örneğin operasyondan önce İBS tanısı olan bir hastada postoperatif dönemde safra asidi diyaresi de gelişebilir (Latenstein et al., 2019).

Tablo 1. Postkolesistektomi semptomlarının biliyer, cerrahi, fonksiyonel ve ekstra-biliyer ayırıcı tanısı

Kategori ve antite	Tipik zamanlama	Yönlendirici klinik ve biyokimyasal ipuçları	Önerilen ileri değerlendirme
<i>A. Biliyer yapısal nedenler</i>			
Rezidüel ya da rekürren koledok taşı	Erken ya da geç; geç başvurularda daha olası	Biliyer tip ağrı, kolestatik enzim yüksekliği, dilatasyon; kolanjit ya da pankreatit	Karaciğer testleri ve USG; şüphe sürerse MRCP ya da EUS
Remnant safra kesesi ya da sistik kanal güdüğü taşı	Geç; özellikle rekonstitüe eden subtotal kolesistektomi sonrası	Operasyon öncesine benzeyen biliyer kolik; notta subtotal kolesistektomi	USG ve MRCP; gerekirse EUS
Benign safra yolu darlığı	Geç (aylar–yıllar)	Kolestaz, tekrarlayan kolanjit; öyküde safra yolu yaralanması ya da kaçak	MRCP
Periampuller ya da pankreatikobiliyer neoplazi; atlanmış safra kesesi kanseri	Herhangi bir dönem	Kilo kaybı, obstrüktif sarılık; patoloji raporu	BT ya da MR, EUS
<i>B. Operasyonla ilişkili nedenler</i>			
Safra kaçağı, biloma	Erken postoperatif	Hızlı iyileşmeme, ateş, karın ağrısı, distansiyon	Trifazik BT; kontrastlı MRCP
Majör safra yolu yaralanması (Strasberg E)	Çoğunlukla erken; bir kısmı geç tanınır	Sarılık, kolanjit, safra fistülü	Trifazik BT ve kontrastlı MRCP; Strasberg ya da ATOM sınıflaması
Dökülmüş taşa bağlı apse ya da granülom	Günlerden yıllara	Apse, fistül, kitle; operasyon notunda kese perforasyonu	USG, BT
Port yeri fitiği	Geç	Port yerinde lokalize ağrı ve şişlik	Fizik muayene; USG ya da BT
<i>C. Oddi sfinkteri bozuklukları (Rome V)</i>			
Biliyer SOD	Geç	Biliyer tip ağrı ile objektif biliyer obstrüksiyon kanıtı; yapısal neden yok	Yapısal nedenlerin MRCP ya da EUS ile dışlanması; manometri Rome V tanı ölçütleri arasında yer almaz
Pankreatik SOD; idiyopatik rekürren akut pankreatit	Geç	Tekrarlayan pankreatit atakları	Etiyolojik değerlendirme; MRCP ya da EUS
<i>D. Ekstra-biliyer gastrointestinal nedenler</i>			
Fonksiyonel dispepsi (FD)	Sıklıkla operasyon öncesinden var	Postprandiyal doluluk, erken doyma ya da epigastrik ağrı	<i>H. pylori</i> testi; endikasyonda üst GİS endoskopi
GÖRH, peptik ülser	Herhangi bir dönem	Yanma, regürjitasyon; NSAİİ kullanımı	Üst GİS endoskopi; <i>H. pylori</i> testi

Kategori ve antite	Tipik zamanlama	Yönlendirici klinik ve biyokimyasal ipuçları	Önerilen ileri değerlendirme
İBS, fonksiyonel diyare	Sıklıkla operasyon öncesinden var	Dışkılamayla ilişkili ağrı, bağırsak alışkanlığı değişikliği	Rome V ölçütleri; hedefe yönelik laboratuvar
Safra asidi diyaresi (BAD)	Operasyon sonrası yeni başlayan ya da belirginleşen	Sulu diyare, dışkılama aciliyeti	SeHCAT ya da serum C4; test yoksa ampirik bağlayıcı (tanısal değeri sınırlı)
Mikroskopik kolit, çölyak hastalığı, <i>Giardia</i> enfeksiyonu	Herhangi bir dönem	Kronik diyare	Kolon biyopsisi, çölyak serolojisi, <i>Giardia</i> testi
<i>E. Gastrointestinal sistem dışı ve karın duvarı kaynaklı nedenler</i>			
ACNES ve diğer karın duvarı ağrıları	Herhangi bir dönem	Lokalize karın duvarı ağrısı; pozitif Carnett testi; trokar yeri skarları	Fizik muayene
Kronik postoperatif ağrı	Operasyondan en az 3 ay sonra	Operasyon sonrası gelişen, iyileşme süresini aşan ağrı	Klinik tanı (ICD-11)
Santral kaynaklı karın ağrısı; opioid ilişkili GİS hiperaleji	Geç	Fizyolojik olaylarla ilişkisiz ağrı; opioid dozuyla artan ağrı	Klinik tanı (Rome V)
Kardiyak, vertebral ve diğer ekstra-abdominal nedenler	Herhangi bir dönem	Eforla ilişkili ağrı, radiküler özellik	EKG ve ilgili görüntüleme

Kısaltmalar: ACNES, anterior kutanöz sinir sıkışma sendromu; ATOM, anatomic, time of detection, mechanism (anatomik, saptanma zamanı ve mekanizma), BAD, safra asidi diyaresi; BT, bilgisayarlı tomografi; C4, 7 α -hidroksi-4-kolesten-3-on; EKG, elektrokardiyografi; EUS, endoskopik ultrasonografi; FD, fonksiyonel dispepsi; GİS, gastrointestinal sistem; GÖRH, gastroözofageal reflü hastalığı; İBS, irritabl bağırsak sendromu; MR, manyetik rezonans; MRCP, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi; NSAİİ, nonsteroid antiinflatuvar ilaç; SeHCAT, 23-seleno-25-homotaurokolik asit retansiyon testi; SOD, Oddi sfinkteri bozukluğu; USG, ultrasonografi.

Kaynak: Arasaradnam et al., 2018; Borup et al., 2024; de'Angelis et al., 2021; Elmunzer et al., 2026; Fukudo et al., 2026; Isherwood et al., 2019; Koop, Koprdoval, & Schürmann, 2016; Latenstein et al., 2019; Manes et al., 2019; Oor, Ünlü, & Hazebroek, 2016; Salati, Alfahaid, Alsuwaydani, & AlSulaim, 2022; Schug et al., 2019; Smalley et al., 2019; Strasberg, Pucci, Brunt, & Deziel, 2016; Törnblom et al., 2026 verilerinden derlenmiştir.

Cerrah açısından en yol gösterici bilgi çoğu zaman operasyon notundadır. Rezidüel ya da yeni oluşmuş taşlar geç başvurularda daha olası bir nedendir (Isherwood et al., 2019). Remnant safra kesesi ya da sistik kanal güdüğündeki taşlar ise özellikle subtotal kolesistektomi sonrasında akla gelmelidir. Strasberg et al. (2016) tarafından önerilen sınıflamada "rekonstitüe eden" subtotal kolesistektomi safra kesesinin alt ucunu kapatarak postoperatif fistül sıklığını azaltır, ancak semptomatik taş hastalığının tekrarına zemin hazırlayabilecek bir remnant kese bırakır; "fenestre eden" tipte ise kese kapatılmaz ve biliyer fistül daha sık görülür. 85 çalışmayı ve 3.645 hastayı kapsayan bir meta-analizde subtotal kolesistektomi sonrası safra kaçağı %13,9 oranında bildirilmiş, rekonstitüe eden yaklaşım ise 11 klinik sonuç için daha düşük riskle ilişkili bulunmuştur (Nzenwa, Mesri, & Lunevicius, 2021). İki kaynağın vurgusu farklıdır ve teknik tercihin uzun dönem semptomlar üzerindeki etkisi netleşmemiştir. Bu nedenle subtotal kolesistektominin yapılıp yapılmadığı ve tekniği, PCS değerlendirmesinde operasyon notundan öğrenilmesi gereken ilk bilgiler arasındadır.

Operasyonla ilişkili nedenlerin en ciddiisi safra yolu yaralanmasıdır. Dünya Acil Cerrahi Derneği (WSES) kılavuzu yaralanmanın insidansını %0,4–1,5 olarak aktarmakta; yaralanmaların çoğunun operasyon sırasında ya da erken postoperatif dönemde tanındığını, bir kısmının ise geç fark edildiğini ve bu gecikmenin geciken ya da uygun olmayan tedavilere yol açabileceğini belirtmektedir (de'Angelis et al., 2021). Kese perforasyonu ve taş dökülmesi de yıllar sonra semptoma yol açabilir: Olgu sunumlarını derleyen bir sistematik incelemede dökülmüş taşlara bağlı semptomlar operasyondan iki gün ile 15 yıl sonra ortaya çıkmış, en sık tablo abdominal apse ya da yabancı cisim granülomu olmuş ve hastaların yarısından fazlası operasyonda taş döküldüğünden haberdar olmamıştır (Salati et al., 2022).

Ekstra-biliyer nedenler, kolesistektomi sonrası semptomların en geniş grubunu oluşturur ve önemli bir kısmı operasyondan önce de mevcuttur; hastaların kayda değer bir bölümünde ise hiçbir neden saptanamamaktadır (Isherwood et al., 2019). Fonksiyonel biliyer bozukluklar (Rome V biliyer ve pankreatik SOD) 8. başlıkta ele alınmaktadır. Kilo kaybı, gastrointestinal kanama ya da yeni başlayan sarılık gibi alarm bulgularının varlığında safra yolları, periampuller bölge ve pankreasın malign hastalıkları öncelikle düşünülmelidir.

5. Klinik Prezantasyon ve Pratik Fenotipleme

Hastalar biliyer tip ağrı, biliyer özellik taşımayan epigastrik ya da yaygın karın ağrısı, dispepsi, şişkinlik, diyare, sarılık ya da tekrarlayan pankreatit atakları ile başvurabilir (Isherwood et al., 2019; Thunnissen et al., 2023). Bu çeşitlilik karşısında her hastaya aynı inceleme dizisini uygulamak tanısal verimi düşürebilir ve gereksiz invaziv girişimlere yol açabilir. Bu nedenle klinik

değerlendirmeyi, başvuru anındaki birkaç temel bilgiye dayanan pratik bir fenotiplemeyle başlatmak yararlıdır.

Önerdiğimiz yaklaşım üç eksene dayanır. Birinci eksen zamanlamadır: Erken postoperatif dönemde hızlı iyileşmeyen, ateş, karın ağrısı, distansiyon, bulantı-kusma ya da sarılık gelişen hasta, safra kaçağı ve safra yolu yaralanması açısından gecikmeden araştırılmalıdır (de'Angelis et al., 2021). İkinci eksen baskın semptomdur; biliyer tip ağrı, dispepsi, diyare ya da lokalize karın duvarı ağrısı farklı tanısal yollara işaret eder. Üçüncü eksen objektif bulguların varlığıdır. Karaciğer testlerinde geçici ya da yineleyen yükselme, safra yolu dilatasyonu ya da belgelenmiş pankreatit, yapısal bir nedenin araştırılmasını öncelikli hale getirir. Bu bulguların yokluğu ise invaziv biliyer girişimlerin rutin olarak önerilmemesinin temel gerekçelerinden biridir (Cotton et al., 2014; Elmunzer et al., 2026).

Bu eksenlerin birleşimi Tablo 2'de sekiz pratik fenotip olarak özetlenmiştir. Bu fenotipler valide edilmiş bir sınıflama değildir; tanısal yolun seçimi için yazarlar tarafından kanıtlardan sentezlenen pratik bir klinik çerçevedir. Hastalar zaman içinde bir fenotipten diğerine geçebilir ya da birden fazla fenotipin özelliklerini taşıyabilir. Fenotipten bağımsız olarak alarm bulgularının varlığı önce yapısal ve malign nedenlerin araştırılmasını gerektirir.

Tablo 2. Semptom fenotipine göre tanısal yaklaşım

Fenotip ve tanımlayıcı özellikler	Öncelikli olasılıklar	Başlangıç incelemesi	İleri inceleme ve rutin önerilmeyen yaklaşım
1. Erken postoperatif dönemde hızlı iyileşmeme: ateş, karın ağrısı, distansiyon, bulantı-kusma, sarılık	Safra kaçağı, safra yolu yaralanması, rezidüel taş, koleksiyon	Bilirubin, transaminazlar, ALP, GGT, albümin; kritik hastada CRP, prokalsitonin, laktat; trifazik BT	Kontrastlı MRCP; kaçak tipi yaralanmada basamaklı yaklaşım (drenaj, persistan kaçakta ERCP ile biliyer dekompresyon ve/veya stent); majör yaralanmada HPB merkezine sevk. <i>Rutin önerilmez:</i> yaralanmanın tipi ve yaygınlığı tanımlanmadan, deneyimli merkez dışında girilen erken onarım
2. Biliyer tip ağrı ile birlikte karaciğer testlerinde geçici ya da yineleyen yükselme ve/veya safra yolu dilatasyonu	Koledok taşı, remnant kese taşı, darlık, periampuller lezyon; yapısal neden yoksa biliyer SOD	Karaciğer testleri, lipaz, USG	MRCP ya da EUS; yapısal neden saptanırsa terapötik ERCP ya da cerrahi; saptanmazsa deneyimli merkezde değerlendirme. <i>Rutin önerilmez:</i> tanısal amaçlı ERCP
3. Rekürren akut pankreatit	Koledok taşı, alkol, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, ilaçlar, neoplazi, pankreas divisumu, pankreatik SOD	Lipaz, trigliserit, kalsiyum; USG	MRCP ya da EUS; idiyopatik olguda deneyimli merkez. <i>Rutin önerilmez:</i> sfinkterotomi ya da minör papillotomi (randomize çalışmalarla desteklenmemektedir)

Fenotip ve tanımlayıcı özellikler	Öncelikli olasılıklar	Başlangıç incelemesi	İleri inceleme ve rutin önerilmeyen yaklaşım
4. Biliyer tip ağrı; laboratuvar ve görüntüleme tekrar tekrar normal	FD, santral kaynaklı karın ağrısı, İBS, karın duvarı ağrısı	Rome ölçütlerine göre klinik değerlendirme; atağa yakın karaciğer testleri; USG	Alarm bulgusu yoksa invaziv incelemeye genellikle gerek kalmaz; kuşku sürerse MRCP ya da EUS. <i>Rutin önerilmez:</i> ERCP, sfinkter manometrisi, sfinkterotomi
5. Dispepsi ya da reflü ağırlıklı tablo	FD, peptik ülser, GÖRH	<i>H. pylori</i> için noninvaziv test ve eradikasyon; alarm bulgusu ya da endikasyonda üst GIS endoskopi	FD'de ikinci basamakta TCA. <i>Kanıtla desteklenmez:</i> biliyer neden varsayımıyla girişimsel işlem
6. Diyare ağırlıklı tablo	BAD, fonksiyonel diyare ya da İBS-D, mikroskopik kolit, çölyak hastalığı, <i>Giardia</i> enfeksiyonu	Çölyak serolojisi, <i>Giardia</i> testi, fekal kalprotektin ya da laktoferrin; SeHCAT ya da serum C4	Endikasyonda kolonoskopi ve biyopsi; test yoksa ampirik safra asidi bağlayıcı (tanısal değeri sınırlı). <i>Önerilmez:</i> her postkolesistektomi diyaresini BAD kabul etmek
7. Değişken karın ağrısı ve bağırsak alışkanlığı değişikliği	İBS, santral kaynaklı karın ağrısı, opioid ilişkili GIS hiperaleji	Rome V ölçütleri; alarm bulgusu ve opioid kullanımı sorgusu	Fenotipe uygun sınırlı inceleme. <i>Önerilmez:</i> tekrarlayan görüntüleme, opioid dozunun artırılması
8. Lokalize karın duvarı ağrısı (pozitif Carnett testi)	ACNES, port yeri fıtığı, kronik postoperatif ağrı	Fizik muayene; port yeri için USG	ACNES'te tetik nokta enjeksiyonu, yanıtızlıkta nörektomi. <i>Rutin önerilmez:</i> visseral neden varsayımıyla ileri endoskopik inceleme

Bu fenotipler valide edilmiş bir sınıflama değildir; tanısal yolun seçimi için yazarlar tarafından kanıtlardan sentezlenen pratik bir klinik çerçevedir. Alarm bulguları (açıklanamayan kilo kaybı, gastrointestinal kanama, anemi, kitle, yeni başlayan sarılık) varsa fenotipten bağımsız olarak önce yapısal ve malign nedenler araştırılır.

Kısaltmalar: ALP, alkalen fosfataz; GGT, gama-glutamil transferaz; CRP, C-reaktif protein., HPB, hepatopankreatobiliyer; İBS-D, diyare baskın irritabl bağırsak sendromu; TCA, trisiklik antidepresan. Diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

Kaynak: Arasaradnam et al., 2018; Black et al., 2022; Borup et al., 2024; Coté et al., 2012, 2026; Cotton et al., 2014, 2018; de'Angelis et al., 2021; Elmunzer et al., 2026; Fukudo et al., 2026; Giljaca et al., 2015; Koop et al., 2016; Manes et al., 2019; Oor et al., 2016; Smalley et al., 2019 verilerinden yazarlar tarafından sentezlenmiştir.

Fenotiplemenin güvenilirliği büyük ölçüde öykünün niteliğine bağlıdır. Operasyon öncesi semptomun tipik biliyer ağrı özelliği taşıyıp taşımadığı, operasyon notunda subtotal kolesistektomi, kese perforasyonu, taş dökülmesi ya da intraoperatif güçlük kaydının bulunup bulunmadığı ve patoloji raporu ilk değerlendirmede gözden geçirilmelidir. Taş dökülmesine bağlı geç komplikasyonları derleyen çalışmada da bu bilginin operasyon notuna açıkça yazılmasının ve hastanın bilgilendirilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (Salati et

al., 2022). İlaç öyküsünde opioid kullanımı ayrıca sorgulanmalıdır: Sürekli ya da artan dozda opioid kullanımıyla paradoksal olarak ortaya çıkan ya da şiddetlenen karın ağrısı, Rome V'te opioid ilişkili gastrointestinal hiperaljezi (narkotik bağırsak sendromu) olarak tanımlanmaktadır (Fukudo et al., 2026).

6. Biliyer Ağrı: Rome IV'ten Rome V'e

Biliyer ağrının standart bir tanımla ele alınması, hem kolesistektomi endikasyonunun hem de postoperatif semptomların değerlendirilmesinin temelidir. Rome IV ölçütlerine göre biliyer ağrı epigastriumda ve/veya sağ üst kadranda yerleşen, sabit bir düzeye ulaşarak 30 dakika ya da daha uzun süren, her gün olmayan farklı aralıklarla tekrarlayan ve günlük aktiviteleri kesintiye uğratacak ya da acil servise başvuruya yol açacak şiddette olan bir ağrıdır. Bu ağrı dışkılamayla belirgin bir ilişki göstermez, postür değişikliği ya da asit supresyonu ile de belirgin biçimde rahatlamaz. Aynı sınıflamada "SOD tip III" kavramı terk edilmiş, bir miktar biliyer obstrüksiyon kanıtı bulunan ve daha önce SOD tip II olarak adlandırılan tablo ise "fonksiyonel biliyer sfinkter bozukluğu" adını almıştır (Cotton et al., 2016).

Rome V bu kısıtlayıcı eğilimi sürdürmüştür. Rome IV'teki fonksiyonel safra kesesi bozukluğu, Rome V'te "disfonksiyonel safra kesesi bozukluğu" (DGBD) adını almıştır. DGBD tanısının merkezinde tipik biliyer ağrının varlığı ve bekle-gör sürecine rağmen semptomların sürmesi yer alır. Safra kesesi sintigrafisi ve Oddi sfinkteri manometrisi Rome tanı ölçütlerinin parçası olmaktan çıkarılmıştır. SOD'da ise tanı objektif klinik kanıtlar üzerine kurulmuştur: biliyer fenotipte objektif biliyer obstrüksiyon bulguları, pankreatik fenotipte ise rekürren akut pankreatit bağlamı belirleyicidir. Komite, bu bozuklukların geçmişte aşırı tanı aldığını ve riskli tedavilerinin gereğinden fazla kullanıldığını kabul etmekte, özellikle biliyer ve pankreatik SOD'da tedavi yanıtını öngören ölçütlere ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır (Elmunzer et al., 2026). Terminolojideki değişiklik, Rome V'in genelinde kesin olmayan ya da damgalayıcı terimlerin kullanımını azaltma hedefiyle uyumludur (Drossman et al., 2026); nitekim daha önce "fonksiyonel bağırsak bozuklukları" olarak adlandırılan grup, Rome V'te "bağırsak bozuklukları" başlığı altında toplanmıştır (Corsetti et al., 2026).

Kolesistektomi öncesinde ağrının tipik biliyer özellik taşıması, operasyondan beklenen fayda açısından belirleyici bir klinik bilgidir. SECURE çalışmasının kısıtlayıcı strateji kolunda kolesistektomi yalnızca beş ölçütün tamamını karşılayan hastalara önerilmiştir: şiddetli ağrı atakları, 15–30 dakika ya da daha uzun süren ağrı, epigastrium ya da sağ üst kadranda yerleşimi, sırta yayılım ve basit analjeziklere yanıt (van Dijk et al., 2019). PERFECT çalışmasında kolesistektomi sonrası biliyer kolik ölçütlerini karşılayan hastaların oranı %6,1'e inerken, biliyer olmayan karın ağrısı hastaların %40'ından fazlasında sürmüştür (de Jong et al., 2022). Bu bulgular, kolesistektominin hedeflediği semptomun tipik biliyer ağrı

olduğunu ve atipik ağrıda operasyondan beklenen faydanın daha belirsiz olduğunu düşündürmektedir.

Kolesistektomi sonrası biliyer tip ağrının değerlendirilmesi daha güçtür. Rome IV'te safra kesesi alınmış hastada fonksiyonel biliyer sfinkter bozukluğu tanısı için biliyer ağrı ölçütlerinin karşılanması, karaciğer enzimlerinde yükselme ya da safra yolu dilatasyonundan yalnızca birinin bulunması ve koledok taşı ya da başka bir yapısal anormalliğin olmaması gerekiyordu (Cotton et al., 2016). Rome V'te ise biliyer fenotipin tanısı objektif biliyer obstrüksiyon bulguları üzerine kurulmuştur; pankreatik fenotip ise rekürren akut pankreatit bağlamında ele alınmaktadır (Elmunzer et al., 2026). Klinik pratikte kolesistektomili bir hastada biliyer tip ağrısı FD'nin epigastrik ağrı sendromundan ve santral kaynaklı karın ağrısından ayırmak her zaman kolay değildir. Rome V, FD'yi yemekle tetiklenen postprandiyal doluluk ya da erken doyma ile karakterize postprandiyal distress sendromu ve yalnızca yemek sonrasında sınırlı olmayan epigastrik ağrı ya da yanma ile karakterize epigastrik ağrı sendromu olarak iki alt gruba ayırır (Törnblom et al., 2026); santral kaynaklı karın ağrısı ise fizyolojik olaylarla ilişkisi olmayan ya da değişken ilişki gösteren kronik ağrıyla tanımlanır (Fukudo et al., 2026). Ağrının epizodik ya da sürekli oluşu, süresi ve yemekle ilişkisi bu ayırmadaki başlıca klinik ipuçlarıdır.

7. Postkolesistektomi Diyaresi ve Safra Asidi Diyaresi

Bu başlıkta iki kavramın birbirinden ayrılması gerekir. Postkolesistektomi diyaresi, kolesistektomiden sonra ortaya çıkan ya da belirginleşen diyareyi tanımlayan klinik bir tablodur. Safra asidi diyaresi (BAD; İng. *bile acid diarrhoea*) ise kolona ulaşan fazla safra asidi yükünün sorumlu tutulduğu, test sonucu ya da tedavi yanıtıyla desteklenen mekanizmaya dayalı bir tanıdır. Kolesistektomi sonrası her diyare BAD değildir; BAD de kolesistektomi geçirmemiş hastalarda sık görülen bir kronik diyare nedenidir (Barbara et al., 2025; Farrugia et al., 2021).

Postkolesistektomi diyaresinin sıklığı için literatürde çok geniş bir aralık vardır; önceki çalışmalarda bu oran %2,1 ile %57,2 arasında bildirilmiştir (Farrugia et al., 2021). 21 çalışmayı ve 3.476 hastayı kapsayan bir sistematik derlemede havuzlanmış sıklık %13,3 olarak hesaplanmış; öngörücüler konusunda çalışmalar arasında uzlaşa bulunmadığı ve değerlendirme yöntemlerinin farklılık gösterdiği belirtilmiştir (Farrugia, Attard, Khan, Williams, & Arasaradnam, 2022). Prospektif Hollanda verilerinde operasyondan altı ay sonra yeni başlayan diyare %8,4, dışkılama aciliyeti ise %8,5 oranında bildirilmiştir (Thunissen et al., 2023).

BAD'nin bu tablodaki payı belirsizdir. Kronik sulu diyaresi olan ve SeHCAT (23-seleno-25-homotaurokolik asit) retansiyon testi yapılmış kolesistektomili hastaları içeren bir meta-analizde havuzlanmış BAD oranı %70 (%95 GA 56–82) bulunmuştur; heterojenite yüksektir ($I^2 = \%84$) (Ruiz-Campos et al., 2019). Bu

oran tüm kolesistektomili hastalardaki BAD sıklığını değil, kronik diyare nedeniyle test edilmek üzere seçilmiş bir alt grubu yansıtmaktadır ve genellenmemelidir. Gerçek yaşam verileri ise sorunun büyük ölçüde tanınmadığını düşündürmektedir: Beş merkezde 9.439 laparoskopik kolesistektomi hastasını tarayan bir çalışmada yalnızca 202 hasta (%2,1) diyare nedeniyle SeHCAT testiyle incelenmiş, incelenenlerin %62,8'ine BAD tanısı konmuş ve operasyondan teste kadar geçen ortalama süre 672 gün olmuştur (Farrugia et al., 2021). Güncel uzman görüşü ve konsensus belgeleri de BAD'nin sık görülmesine karşın yetersiz tanındığını vurgulamaktadır (Barbara et al., 2025).

İngiliz Gastroenteroloji Derneği (BSG), fonksiyonel bağırsak hastalığı ya da diyare baskın İBS düşünülen hastalarda BAD'nin SeHCAT testi ya da açlık serum C4 düzeyi ile dışlanması; tanı testinin bulunmadığı durumlar dışında kör ampirik tedavi yerine "test et ve tedavi et" yaklaşımını önermektedir (güçlü öneri). Aynı kılavuz SeHCAT değeri %15'in altında ya da serum C4 düzeyi yüksek olan hastalarda safra asidi bağlayıcı tedavinin denenmesini ve mikroskopik kolitin dışlanması için kolon biyopsisi alınmasını önermektedir (Arasaradnam et al., 2018). Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) kronik diyaresi olan hastalarda BAD testini ve inflamatuvar bağırsak hastalığını taramak için fekal kalprotektin ya da laktoferrin kullanılmasını koşullu olarak, çölyak hastalığı serolojisini ve *Giardia* testini ise daha güçlü bir öneriyle önermektedir (Smalley et al., 2019).

Ampirik tedavinin tanısal değeri sınırlıdır. SeHCAT testine yönlendirilen ardışık kronik diyare hastalarında yapılan prospektif bir tanısal doğruluk çalışmasında, safra asidi test sonuçları körlenerek değerlendirilen ampirik tedavi yanıtının duyarlılığı %63, özgüllüğü %65 bulunmuş ve yazarlar ampirik tedaviye dayalı tanının yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Aynı çalışmada serum C4 için 46 µg/L (46 ng/mL) eşik değerinde duyarlılık %47, özgüllük %92 olarak hesaplanmıştır (Borup et al., 2024). Bu veriler, SeHCAT testinin sınırlı erişilebilir olduğu ortamlarda ampirik bağlayıcı denemesinin pragmatik bir seçenek olabileceğini, ancak tedaviye yanıtın BAD tanısını doğrulamaya yetmediğini ve yanıtızlığın da BAD'yi dışlamada güvenilir olmadığını göstermektedir.

Tanısı konmuş BAD'de safra asidi bağlayıcılar etkilidir. Kolesistektomili ve BAD tanılı hastaları içeren çalışmaların meta-analizinde kolestimamin yanıt oranı %79 (%95 GA 63–91) bulunmuş, ancak heterojenite yine yüksek bulunmuştur ($I^2 = %73$) (Ruiz-Campos et al., 2019). Kolesevelamin plasebo kontrollü randomize çalışmasında, C4 ile tanımlanan BAD'de remisyon kolesevelam kolunda %64, plasebo kolunda %16; SeHCAT ile tanımlanan BAD'de ise sırasıyla %59 ve %13 olarak bildirilmiştir (Borup et al., 2023). Bu çalışmanın yalnızca 12 günlük tedaviyi değerlendirdiği ve kolesistektomili hastalara özgü olmadığı akılda tutulmalıdır. BAD dışlandığında ya da bağlayıcı tedaviye yanıt alınamadığında

Rome V bağırsak bozuklukları çerçevesinde fonksiyonel diyare ve diyare baskın İBS düşünülmeli (Corsetti et al., 2026), yönetim ilgili kılavuz önerilerine göre planlanmalıdır (Vasant et al., 2021).

8. Oddi Sfinkteri Bozuklukları: Milwaukee Sınıflamasından EPISOD'a ve Rome V'e

Hogan ve Geenen (1988) tarafından önerilen ve Milwaukee sınıflaması olarak bilinen grupta, SOD'a uzun yıllar yön vermiştir. Bu sınıflamada biliyer tip I hastalar biliyer tip ağrıya karaciğer enzimi yüksekliği, ERCP'de gecikmiş kontrast boşalması ve koledok dilatasyonunun birlikte eşlik ettiği, tip III hastalar ise başka bir anormallik olmaksızın yalnızca biliyer tip ağrısı olan hastalardır; tip II bu iki uç arasında yer alır (Hogan & Geenen, 1988). Sınıflama, ERCP ve manometriye dayalı tanı ve tedavi yaklaşımının temelini oluşturmuştur.

Bu yaklaşımın komplikasyon yükü de belirgindi. Endoskopik biliyer sfinkterotomi uygulanan 2.347 hastayı içeren prospektif çok merkezli bir çalışmada SOD şüphesiyle yapılan işlemler, çok değişkenli analizde komplikasyonlar için anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmiş ve en yüksek komplikasyon oranına (%21,7) sahip endikasyon olmuştur (Freeman et al., 1996). Yüksek riskli ve %82'sinde SOD şüphesi bulunan 602 hastalık randomize çalışmada rektal indometasin, post-ERCP pankreatitini (PEP) plasebo koluna göre azaltmıştır (%9,2 ve %16,9) (Elmunzer et al., 2012). Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE) bugün kontrendikasyonu olmayan ve ERCP yapılacak tüm hastalarda işlemden hemen önce 100 mg rektal diklofenak ya da indometasin uygulanmasını önermektedir (güçlü öneri, orta düzey kanıt) (Dumonceau et al., 2020).

Manometri ve sfinkterotomiye dayalı yaklaşımı doğrudan sınavan çalışma EPISOD olmuştur. Yedi referans merkezde yürütülen bu sham kontrollü randomize çalışmaya kolesistektomi sonrası ağrısı olan, görüntüleme ve laboratuvar incelemelerinde belirgin anormallik saptanmayan (koledok çapı ≤ 9 mm), daha önce sfinkter tedavisi ya da pankreatit öyküsü bulunmayan 214 hasta alınmıştır. Hastalar ERCP ve manometri sonrasında, manometri bulgularından bağımsız olarak 2:1 oranında sfinkterotomi ya da sham işleme randomize edilmiştir. Başarı; randomizasyondan sonraki 9. ve 12. aylarda, önceki 90 günde ağrıya bağlı işlev kaybının altı günden az olması, narkotik kullanılmaması ve ek sfinkter girişi gerekmemesi olarak tanımlanmıştır. Başarı oranı sham kolunda %37, sfinkterotomi kolunda %23 bulunmuş; manometri sonuçları tedavi yanıtıyla ilişkili saptanmamış ve hiçbir klinik alt grup sfinkterotomiden diğerlerinden daha fazla fayda görmemiştir. Pankreatit primer sfinkterotomi uygulananların %11'inde, sham grubunun %15'inde gelişmiştir (Cotton et al., 2014). Ortanca 58 aylık izlemde ağrı skoruna dayalı başarı oranları benzer kalmış (%40 ve %42), hastanın genel değişim algısına dayalı ölçütte ise aktif tedavi uygulananların

sonucu daha kötü bulunmuştur (%37 ve %73). Yazarlar bu hasta grubunda ERCP'nin artık önerilemeyeceği sonucuna varmıştır (Cotton et al., 2018).

Rome IV bu kanıtı dayanarak SOD tip III kavramını terk etmiş ve bu hastalarda ERCP yaklaşımlarının artık uygun olmadığını belirtmiştir (Cotton et al., 2016). Rome V ise manometriyi tanı ölçütlerinin parçası olmaktan çıkarmış; biliyer ve pankreatik SOD fenotiplerini objektif biliyer obstrüksiyon bulguları ve rekürren akut pankreatit gibi objektif klinik kanıtlar etrafında yeniden yapılandırmıştır (Elmunzer et al., 2026). Buna göre objektif bulgusu olmayan kolesistektomili hastada rutin ERCP, sfinkter manometrisi ve sfinkterotomi önerilmemektedir (Cotton et al., 2014, 2016, 2018). Objektif biliyer obstrüksiyon bulgusu olan ve yapısal nedenleri noninvaziv yöntemlerle dışlanmış seçilmiş hastalarda ise sfinkterotomi, fayda belirsizliği ve PEP riski hastayla açıkça konuşularak deneyimli bir merkezde değerlendirilebilir. Rome V komitesinin de vurguladığı gibi bu hastalarda tedavi yanıtını öngören güvenilir ölçütler henüz yoktur (Elmunzer et al., 2026).

Pankreatik SOD ve idiyopatik rekürren akut pankreatit, tartışmanın en az netleşmiş alanıdır. İdiyopatik rekürren akut pankreatitli hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, manometride pankreatik sfinkter disfonksiyonu saptanan 69 hastada yalnızca biliyer sfinkterotomi ile biliyer ve pankreatik sfinkterotominin birlikte uygulanması arasında pankreatit tekrarı açısından fark bulunmamıştır (%48,5 ve %47,2); manometrisi normal olan 20 hastalık küçük alt grupta biliyer sfinkterotomi ile sham işlem arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Coté et al., 2012). Pankreas divisumu ve açıklanamayan rekürren akut pankreatiti olan 148 hastada yapılan sham kontrollü, çift kör SHARP çalışmasında minör papillotomi, ortanca 34 aylık izlemde yeni pankreatit atağı riskini azaltmamıştır (%34,7 ve %43,8; düzeltilmiş tehlike oranı 0,83; %95 GA 0,49–1,41); işlemden sonraki 30 gün içinde pankreatit minör papillotomi kolunda daha sık görülmüştür (%14,7 ve %8,2) (Coté et al., 2026). Pankreas divisumu SOD ile aynı antite değildir; yine de bu çalışma, EPISOD'a benzer biçimde, gözlemsel verilerle yaygınlaşan bir endoskopik girişimin sham kontrollü değerlendirmede beklenen faydayı göstermediğini ortaya koymuştur.

9. Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıkların Rolü

Rome V terminolojisinde fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar beyin-bağırsak etkileşim bozuklukları (DGBI) olarak ele alınmaktadır. Rome V süreci bu bozuklukların tanımlarını güncellemiş ve güncellenmiş tanı algoritmaları üretmiştir (Drossman et al., 2026). Objektif bulgusu olmayan kolesistektomili hastanın değerlendirmesi büyük ölçüde bu çerçeve içinde yapılır.

Safra taşı hastalığı ile DGBI'ların birlikteliği klinik pratikte sık karşılaşılan bir durumdur. Prospektif, çok merkezli ve gözlemsel PERFECT çalışmasında karın ağrısı ve safra taşı nedeniyle cerrahi polikliniğe başvuran 401 hastanın %34,9'u Rome IV ölçütlerine göre FD ve/veya İBS tanı ölçütlerini karşılamıştır.

Kolesistektomi sonrası biliyer kolik ölçütlerini karşılayan hastaların oranı FD/İBS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark göstermemiş (%4,9 ve %8,6); buna karşın ağrısız olma oranı FD/İBS grubunda %40,7, FD/İBS olmayan grupta %64,4 bulunmuştur (de Jong et al., 2022). Gözlemsel tasarım nedeniyle bu ilişki nedensellik olarak yorumlanamaz; yine de hastanın bu olasılık konusunda operasyondan önce bilgilendirilmesi için yeterli bir gerekçedir.

FD, kolesistektomi sonrası üst karın yakınmalarının ayırıcı tanısında öncelikle düşünülmesi gereken tablolardan biridir. Erken PCS başvurularının daha çok gastrik kaynaklı olduğunu bildiren derleme, bu hastalarda erken üst gastrointestinal endoskopinin gerekebileceğini belirtmektedir (Isherwood et al., 2019). BSG'nin FD kılavuzu, alarm bulgusu olmayan dispepsili hastalara *Helicobacter pylori* için noninvaziv test yapılmasını ve pozitiflik halinde eradikasyon tedavisi verilmesini güçlü öneri ve yüksek kanıt düzeyiyle önermekte; beyin-bağırsak nöromodülatörü olarak kullanılan trisiklik antidepresanları (TCA) ise etkili bir ikinci basamak tedavi olarak tanımlamaktadır (Black et al., 2022). Diyare ve bağırsak alışkanlığı değişikliği ön plandaysa İBS ve fonksiyonel diyareyi de içeren Rome V bağırsak bozuklukları sınıflaması esas alınır (Corsetti et al., 2026); BSG'nin İBS kılavuzu diyet, farmakolojik ve psikolojik tedavilere ilişkin önerilerini meta-analizlerle desteklenen kanıt düzeyine göre sınıflandırmaktadır (Vasant et al., 2021).

Objektif bulgusu olmayan ve yakınmaları fizyolojik olaylarla belirgin ilişki göstermeyen hastada santral kaynaklı gastrointestinal ağrı bozuklukları düşünülmelidir. Rome V bu grupta santral kaynaklı karın ağrısı sendromu, erişkinlerde yeni tanımlanan abdominal migren ve opioid ilişkili gastrointestinal hiperaljezi olmak üzere üç bozukluk tanımlamış; yönetimde farmakoterapi, beyin-bağırsak davranışsal terapileri ve nöromodülasyonun yanı sıra hekim-hasta ilişkisinin önemini vurgulamıştır (Fukudo et al., 2026). Bu hastalarda tekrarlayan invaziv incelemeler yerine bu çerçevede bir yaklaşım benimsenmesi, özellikle opioid kullanımının ağrıyı paradoksal olarak artırabileceği göz önünde bulundurulduğunda daha uygundur.

Karın duvarı kaynaklı ağrı cerrah açısından ayrıca önemlidir. Bu ağrı sıklıkla "fonksiyonel" yakınma olarak yanlış sınıflandırılır; tanı klinik olarak konur ve Carnett testi tanıya yardımcıdır. Ağrılı nokta karın duvarı kasları kasılırken bastırıldığında ağrının azalmaması ya da artması karın duvarı kaynaklı ağrıyı, belirgin biçimde azalması ise visseral kaynaklı ağrıyı düşündürür; trokar yerlerindeki küçük skarlar da bu tür ağrının kaynağı olabilir (Koop et al., 2016). Anterior kutanöz sinir sıkışma sendromu (ACNES) tedavisini inceleyen sistematik derlemede tetik nokta enjeksiyonları ve anterior nörektomiyle anlamlı ağrı azalması bildirilmiş; sham kontrollü çalışmada başarılı ağrı yanıtı nörektomi grubunda %73, sham grubunda %18 olmuştur. Aynı derleme tanı ölçütlerinin geçerliliğinin ek çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Oor

et al., 2016). Operasyondan en az üç ay sonra süren ve başka bir nedenle açıklanamayan ağrıda kronik postoperatif ağrı tanısı da değerlendirilmelidir (Schug et al., 2019).

DGBI tanısı, sınırsız testlerin ardından ulaşılan bir dışlama tanısı olarak değil; Rome ölçütlerinin sunduğu semptom temelli seçici tanı ölçütleri, alarm bulgularının yokluğu ve fenotipe uygun hedefe yönelik incelemelerle konabilir (Drossman et al., 2026). Bu yaklaşım gereksiz invaziv testleri azaltmaya ve hastanın uzun süre tanısız belirsizlik içinde kalmasını önlemeye yardımcı olabilir.

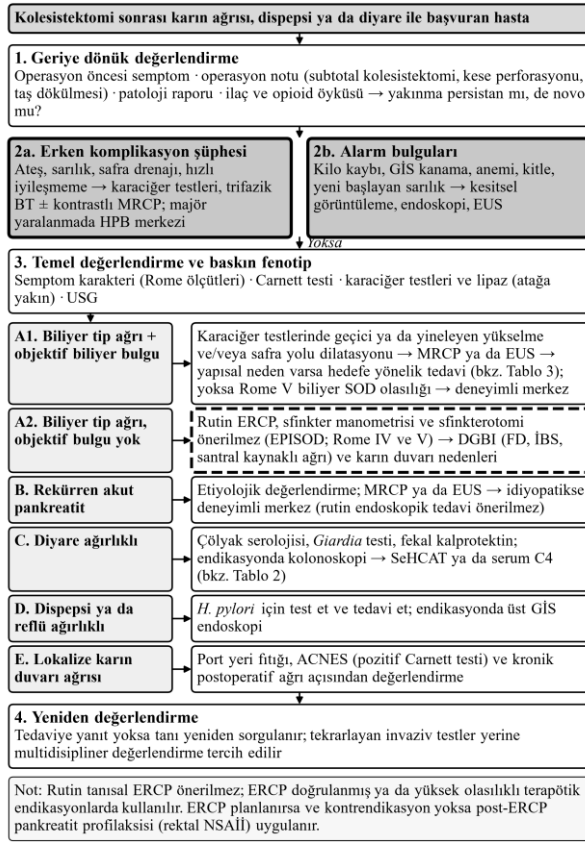
10. Tanısal Yaklaşım ve Görüntüleme

Kolesistektomi sonrası semptomu olan hastada inceleme klinik fenotipe göre seçilmeli ve noninvaziv testler invaziv testlerden önce gelmelidir. PCS değerlendirmesinde rutin tanısal ERCP önerilmez; ERCP, doğrulanmış ya da yüksek olasılıklı terapötik endikasyonlarda kullanılmalıdır. Şekil 1'de bu ilkelere dayanan, güncel kılavuzlar ile randomize çalışmalardan sentezlenen bir tanı karar ağacı sunulmaktadır.

Erken postoperatif dönemde yaklaşım, safra kaçağı ve safra yolu yaralanmasını hızla tanımaya yöneliktir. WSES kılavuzu hızlı iyileşmeyen hastanın gecikmeden araştırılmasını, bilirubin, transaminazlar, ALP, GGT ve albümin düzeylerinin değerlendirilmesini, birinci basamak görüntüleme olarak trifazik abdominal bilgisayarlı tomografiyi (BT) ve yaralanmanın kesin görüntülenmesi ile sınıflandırılması için kontrastlı manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) eklenmesini önermektedir (zayıf öneriler). Aynı kılavuz yaralanmanın Strasberg ya da ATOM sınıflamasıyla tanımlanmasını güçlü öneriyle desteklemektedir (de'Angelis et al., 2021).

Geç dönemde biliyer bir neden düşünülen hastada ilk adımlar karaciğer testleri ve abdominal ultrasonografidir (USG). ESGE koledok taşı şüphesinde bu iki testin birlikte kullanılmasını, USG'de yeterli kanıt bulunmayan ancak klinik şüphenin sürdüğü hastalarda ise endoskopik ultrasonografi (EUS) ya da MRCP yapılmasını önermektedir (Manes et al., 2019). EUS ve MRCP'nin koledok taşı tanısındaki doğruluğunu karşılaştıran Cochrane derlemesinde EUS için özet duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0,95 ve 0,97; MRCP için 0,93 ve 0,96 olarak hesaplanmış ve iki test arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Derlemeye kolesistektomi geçirmiş hastaları da içeren çalışmalar alınmış, ancak çalışmaların hiçbirisi yüksek metodolojik kalitede değildir. Yazarlar test seçiminin erişilebilirlik ve kontrendikasyonlara göre yapılabileceğini, EUS ya da MRCP'si negatif olan hastalarda ileri invaziv teste gerek olmadığını ve semptomlar sürerse ek incelemelerin gündeme gelebileceğini belirtmektedir (Giljaca et al., 2015). ERCP'nin %6–15 oranında advers olayla ilişkili olduğu dikkate alındığında (Buxbaum et al., 2019), tanısal amaçlı ERCP bu hasta grubunda rutin olarak önerilmemektedir.

Karaciğer enzimlerinin ve lipazın mümkünse ağrı atağına yakın dönemde ölçülmesi, geçici yükselmelerin yakalanmasına yardımcı olabilir. Tek bir normal ölçüm yapısal nedeni dışlamaya yetmez; buna karşın ağrı atakları sırasında tekrar tekrar normal bulunan biyokimya ve görüntüleme, invaziv biliyer girişimlerin rutin olarak önerilmemesini destekler (Cotton et al., 2014, 2018). Safra kesesi sintigrafisi ve Oddi sfinkteri manometrisi Rome V tanı ölçütleri arasında yer almadığından (Elmunzer et al., 2026), bu testlerin kolesistektomi sonrası rutin değerlendirmedeki yeri sınırlıdır. Biliyer dışı fenotiplerde inceleme Tablo 2'de özetlendiği biçimde hedefe yöneliktir; dispepside *H. pylori* için test et ve tedavi et yaklaşımı (Black et al., 2022), diyarede ise 7. başlıktaki kılavuz temelli değerlendirme izlenir (Arasradnam et al., 2018; Smalley et al., 2019).



Şekil 1. Kolesistektomi sonrası semptomlar için klinik tanı karar ağacı

Kısaltmalar: DGBİ, beyin-bağırsak etkileşim bozukluğu; PEP, post-ERCP pankreatiti. Diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir. Şekil başka bir yayından uyarlanmamıştır; güncel kanıtların yazarlar tarafından sentezlenmesiyle oluşturulmuş, prospektif olarak doğrulanmamış bir klinik karar desteği şemasıdır. Kaynak: Arasradnam et al., 2018; Black et al., 2022; Borup et al., 2024; Coté et al., 2026; Cotton et al., 2014, 2018; de'Angelis et al., 2021; Elmunzer et al., 2026; Koop et al., 2016; Manes et al., 2019 verilerinden yazarlar tarafından sentezlenmiştir.

Tedaviye yanıt alınamayan hastada tanı yeniden sorgulanmalı, ancak tekrarlayan invaziv testler yerine multidisipliner değerlendirme tercih edilmelidir.

11. Etiyolojiye Yönelik Tedavi

PCS için tek bir tedavi yoktur. Tedavi saptanan etiyolojiye yöneliktir ve kanıt düzeyi etiyolojiden etiyolojiye büyük farklılık gösterir. Tablo 3'te başlıca etiyolojiler için hedefe yönelik tedavi seçenekleri, dayandıkları kanıtın türü ve tartışmalı noktalar özetlenmiştir; aşağıda yalnızca klinik açıdan yoruma ihtiyaç duyan noktalar tartışılmaktadır.

Tablo 3. Etiyolojiye göre hedefe yönelik tedavi seçenekleri

Etiyoloji	Hedefe yönelik tedavi	Kanıtın dayanağı	Uyarılar ve tartışmalı noktalar
Yapısal ve cerrahi nedenler			
Koledok taşı	Endoskopik taş çıkarılması; zor taşta sınırlı sfinkterotomi ile büyük balon dilatasyonu ya da kolanjiyoskopi eşliğinde litotripsi	Kılavuz (ESGE; güçlü öneriler)	ERCP %6–15 oranında advers olayla ilişkili; tanı öncelikle noninvaziv testlerle konur
Safra kaçağı ve seçilmiş minör safra yolu yaralanmaları (özellikle kaçak tipi yaralanmalar)	Mevcut drenaj yeterliyse izlem; koleksiyon varsa perkütan drenaj. Persistan kaçakta anatomik uygunluğa göre ERCP ile biliyer dekompresyon ve/veya stentleme değerlendirilebilir. İzole ya da oklüde aberran kanal yaralanmalarında tedavi anatomiye göre bireyselleştirilir	Kılavuz (WSES; zayıf ve güçlü öneriler, düşük kanıt)	Strasberg A–D anatomik ve terapötik olarak homojen değildir: tip A (sistik kanal ya da karaciğer yatağı kaçağı), tip B (aberran sağ hepatik kanal oklüzyonu), tip C (aynı kanaldan kaçak) ve tip D (lateral koledok yaralanması) aynı algoritmayı paylaşmaz
Majör safra yolu yaralanması (doku kaybıyla giden Strasberg E; E1–E5)	Erken tanı; yerel deneyim yoksa HPB merkezine sevk; onarımın zamanlaması tanı anına göre planlanır (ayrıntılar metinde); yaygın biliyer peritonitte önce lavaj ve drenaj	Kılavuz (WSES; güçlü ve zayıf öneriler, düşük kanıt)	Uygunsuz erken onarımdan kaçınılmalıdır; yaralanmanın düzeyi, klinik tablo ve yerel deneyim tedavi seçimini belirler
Remnant safra kesesi ya da sistik kanal güdüğü taşı	Tamamlayıcı kolesistektomi (çoğunlukla laparoskopik)	Meta-analiz (48 çalışma, 1.225 hasta)	Semptom düzelmesi %92,5; komplikasyon %14,0; safra yolu yaralanması %2,0; yeniden girişim deneyimli ekiple planlanmalıdır
Dökülmüş taşla bağlı apse ya da granülom	Apse drenajı; taşların açık, laparoskopik ya da perkütan yolla çıkarılması	Olgu sunumlarının sistematik derlemesi	Operasyon notundaki kayıt tanıyı kolaylaştırır
Oddi sfinkteri ve pankreatik nedenler			
Biliyer SOD (Rome V)	Objektif obstrüksiyon kanıtı olan, yapısal nedeni dışlanmış seçilmiş hastada deneyimli merkezde sfinkterotomi değerlendirilebilir; ERCP planlanırsa rektal NSAİİ ile PEP profilaksisi	Rome V uzlaşısı; PEP profilaksisi için RKÇ ve kılavuz (ESGE; güçlü öneri)	Tedavi yanıtını öngören ölçüt yoktur; PEP riski hastayla konuşulmalıdır

Etiyoloji	Hedefe yönelik tedavi	Kanıtın dayanağı	Uyarılar ve tartışılmalı noktalar
Objektif bulgusu olmayan kolesistektomi sonrası ağrı (eski "SOD tip III")	Rutin ERCP, sfinkter manometrisi ve sfinkterotomi önerilmez; DGBI çerçevesinde yönetim	Sham kontrollü RKÇ ve uzun dönem izlemi; Rome IV ve Rome V	Sfinkterotomi sham'e üstün bulunmamış; uzun dönemde bir ölçütte daha kötü sonuç
Pankreatik SOD; idiyopatik rekürren akut pankreatit; pankreas divisumu	Rutin endoskopik tedavi önerilmez; deneyimli merkezde bireysel değerlendirme	RKÇ (sham kontrollü SHARP dahil)	Minör papillotomi sonrası 30 gün içinde pankreatit daha sık bildirilmiştir
Fonksiyonel ve ekstra-biliyer nedenler			
Safra asidi diyaresi	Safra asidi bağlayıcılar (kolestiramin, kolesevelam)	Meta-analiz (kolestiramin; yüksek heterojenite); RKÇ (kolesevelam); kılavuz (BSG)	Kolesevelam RKÇ'si 12 günlük tedaviyi değerlendirmiş ve kolesistektomili hastalara özgü değildir
Fonksiyonel dispepsi	<i>H. pylori</i> için test et ve tedavi et; ikinci basamakta TCA	Kılavuz (BSG; <i>H. pylori</i> için güçlü öneri, yüksek kanıt)	Biliyer neden varsayımıyla girişimsel işlem kanıtlı desteklenmez
İBS, fonksiyonel diyare	Diyet, farmakolojik ve psikolojik tedaviler	Kılavuz (BSG); Rome V	BAD ayırıcı tanıda yer almalıdır
Santral kaynaklı karın ağrısı; opioid ilişkili GIS hiperaljezi	Hekim-hasta ilişkisi; farmakoterapi, beyin-bağırsak davranışsal terapileri ve nöromodülasyon	Rome V uzlaşısı	Sürekli ya da artan opioid dozu ağrıyı paradoksal olarak artırabilir
ACNES	Tetik nokta enjeksiyonu; yanıtızlıkta anterior nörektomi	Sistemik derleme (sham kontrollü RKÇ dahil)	Tanı ölçütlerinin geçerliliği henüz doğrulanmamıştır
Kanıtı yetersiz ya da terk edilmiş yaklaşımlar			
Nedeni saptanamayan ya da objektif bulgusu olmayan hasta	Tanısal amaçlı ERCP; manometriye dayalı sfinkterotomi kararı; objektif bulgu olmadan sfinkterotomi; kanıtı zayıf ampirik medikal tedaviler (nifedipin gibi)	RKÇ (EPISOD); Rome IV ve Rome V; sistemik derleme	Bu yaklaşımlar rutin olarak önerilmez; DGBI çerçevesinde multidisipliner değerlendirme tercih edilir

"Kanıtın dayanağı" sütununda çalışma tasarımı ve varsa kılavuzun kendi öneri gücü belirtilmiştir; yazarlar tarafından ayrıca kanıt düzeyi atanmamıştır.

Kısaltmalar: DGBI, beyin-bağırsak etkileşim bozukluğu; ESGE, Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği; PEP, post-ERCP pankreatiti; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; WSES, Dünya Acil Cerrahi Derneği. Diğer kısaltmalar Tablo 1 ve Tablo 2'deki gibidir.

Kaynak: Arasaradnam et al., 2018; Black et al., 2022; Borup et al., 2023; Buxbaum et al., 2019; Coté et al., 2012, 2026, 2012; Cotton et al., 2014, 2018; de'Angelis et al., 2021; Dumonceau et al., 2020; Elmunzer et al., 2026; Fukudo et al., 2026; Isherwood et al., 2019; Manes et al., 2019; Oor et al., 2016; Ruiz-Campos et al., 2019; Salati et al., 2022; Smith, Lai, Windsor, & Wells, 2026; Vasant et al., 2021 verilerinden derlenmiştir.

Yapısal nedenlerde tedavi görece nettir, ancak ERCP ile cerrahi arasındaki rol dağılımı patolojinin tipine göre değişir. Koledok taşında endoskopik taş çıkarılması standarttır ve zor taşlarda ileri endoskopik teknikler ESGE önerileriyle desteklenmektedir (Manes et al., 2019). Safra yolu yaralanmasında WSES, doku kaybı olmayan yaralanmaları minör olarak sınıflar ve bu grubun

örneği olarak Strasberg A–D'yi verir; doku kaybıyla giden majör yaralanmalar ise Strasberg E grubunda (E1–E5) tanımlanır (de'Angelis et al., 2021). Minör grup tek bir endoskopik algoritmaya indirgenemez. Sistik kanal ya da karaciğer yatağındaki küçük kanallardan kaçak (tip A), aberran sağ hepatik kanalın oklüzyonu (tip B) ya da bu kanaldan kaçak (tip C) ve ana safra yolunun lateral yaralanması (tip D) aynı başlık altında toplansa da anatomik ve terapötik olarak farklıdır: Kaçak tipi yaralanmalarda drenaj ve gerektiğinde endoskopik biliyer dekompresyon ön plandayken, oklüde ya da izole aberran kanal yaralanmalarında tedavi anatomiye göre bireyselleştirilir. WSES de yönetimin yaralanmanın karmaşıklığına, klinik tabloya, hastanın durumuna ve hepatopankreatobiliyer (HPB) deneyimin bulunup bulunmamasına göre seçilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (de'Angelis et al., 2021). Majör yaralanmada ana mesajlar erken tanı, yerel deneyim yoksa HPB merkezine sevk ve uygunsuz erken onarımdan kaçınmaktır. İlk 72 saatte tanınan majör yaralanmalar için (kılavuzda örnek: E1–E2) deneyimli merkezde Roux-en-Y hepatikojejunostomi yapılabileceği; 72 saat ile 3 hafta arasında tanınanlarda önce koleksiyon drenajı, antibiyotik ve beslenme desteği sağlanıp onarımın en az üç hafta sonra yapılması; geç dönemde striktürle başvuranlarda ise hepatikojejunostomi önerilmektedir (de'Angelis et al., 2021).

Remnant kese ya da sistik kanal güdüğü taşında başlıca seçenek tamamlayıcı kolesistektomidir. 48 çalışmayı (1.225 hasta) içeren bir meta-analizde tamamlayıcı kolesistektominin en sık endikasyonu semptomatik kolelitiazis olmuş (%55,8), girişim ilk operasyondan havuzlanmış 47 ay sonra ve çoğunlukla laparoskopik yolla (%75,6) yapılmış, semptomlar %92,5 oranında düzelmiştir. Buna karşın komplikasyon oranı %14,0, safra yolu yaralanması oranı %2,0 olarak bildirilmiştir (Smith et al., 2026). Bu veriler yeniden girişimin deneyimli bir ekiple planlanmasının uygun olduğunu düşündürmektedir. Dökülmüş taşlara bağlı apse ya da granülomda apse drenajı ve taşların açık, laparoskopik ya da perkütan yolla çıkarılması bildirilen başlıca yaklaşımlardır (Salati et al., 2022).

Biliyer SOD'da sfinkterotomi, objektif biliyer obstrüksiyon kanıtı bulunan ve yapısal nedenleri dışlanmış seçilmiş hastalarda deneyimli merkezlerde değerlendirilebilir (Elmunzer et al., 2026); ERCP planlanırsa ve kontrendikasyon yoksa PEP profilaksisi uygulanmalıdır (Dumonceau et al., 2020). Objektif bulgusu olmayan kolesistektomi sonrası ağrıda rutin ERCP ve sfinkterotomi, sham kontrollü randomize kanıt ve uzun dönem izlem verileri doğrultusunda önerilmemektedir (Cotton et al., 2014, 2018). Pankreatik SOD ve idiyopatik rekürren akut pankreatitte de rutin endoskopik tedavi randomize çalışmalarla desteklenmemektedir (Coté et al., 2026, 2012).

Fonksiyonel ve ekstra-biliyer nedenlerde tedavi büyük ölçüde kılavuzlara dayanır: BAD'de safra asidi bağlayıcılar (Arasradnam et al., 2018; Borup et al., 2023; Ruiz-Campos et al., 2019), FD'de *H. pylori* eradikasyonu ve ikinci basamakta TCA (Black et al., 2022), İBS ve fonksiyonel diyarede diyet,

farmakolojik ve psikolojik tedaviler (Vasant et al., 2021) kullanılır. Santral kaynaklı karın ağrısında hekim-hasta ilişkisini merkeze alan bir çerçeve önerilir ve opioid kullanan hastada opioid ilişkili hiperalezi olasılığı ayrıca değerlendirilir (Fukudo et al., 2026). Nedeni saptanamayan hasta grubunda medikal tedavileri değerlendiren çalışmalar az sayıdadır ve seçenekler sınırlıdır (Isherwood et al., 2019); bu hastalarda ampirik girişimsel işlemler yerine DGBI çerçevesinde multidisipliner bir yaklaşım mevcut kanıtla daha uyumludur.

12. Ameliyat Öncesi Hasta Seçimi ve PCS'nin Önlenmesi

Kolesistektominin fayda sağlama olasılığı düşük hastalarda uygulanması, PCS kapsamında değerlendirilen tabloların bir kısmıyla ilişkili olabilir. Bu nedenle persistan semptom riskini azaltmaya yönelik stratejilerin önemli bir bölümü hasta seçimi aşamasında devreye girer. Bu alandaki kanıtın büyük kısmının gözlemsel olduğu ve "önleme" kavramının nedensel bir etki kanıtlanmış gibi kullanılmaması gerektiği baştan belirtilmelidir.

SECURE çalışması bu soruyu randomize bir tasarımla ele almıştır. Hollanda'da 24 hastanede yürütülen çalışmada karın ağrısı ve USG ile gösterilmiş safra taşı ya da çamuru olan 1.067 hasta, cerrahın takdirine dayalı olağan bakım ya da beş ölçütlü triyaj aracına dayanan kısıtlayıcı strateji kollarına randomize edilmiştir. On ikinci ayda ağrısız hasta oranı kısıtlayıcı strateji kolunda %56, olağan bakım kolunda %60 bulunmuş ve kısıtlayıcı stratejinin olağan bakımdan aşağı olmadığı (non-inferiority) gösterilememiştir; buna karşın bu strateji daha az kolesistektomiyle (%68 ve %75) sonuçlanmıştır (van Dijk et al., 2019). Beş yıllık izlemde de tablo benzer kalmıştır. Ağrısız hasta oranı olağan bakım kolunda %62,8 (228/363), kısıtlayıcı strateji kolunda %61,2 (216/353) bulunmuş ve non-inferiority yine gösterilememiştir. Kısıtlayıcı strateji beş yılda da daha düşük kolesistektomi oranıyla ilişkili bulunmuş (%73,2 ve %81,5), biliyer ve cerrahi komplikasyonlar ile hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında fark gözlenmemiştir; kolesistektomi uygulanan hastalarda ağrısızlık oranı ise her iki kolda da yaklaşık üçte iki düzeyinde kalmıştır (%63,6 ve %63,0) (Comes et al., 2024). Bu sonuçlar mevcut seçim ölçütlerinin ağrısızlığı öngörmede yetersiz kaldığını, ancak safra taşı ve karın ağrısı olan her hastanın otomatik olarak kolesistektomi adayı olmadığını desteklemektedir.

Aynı araştırma grubunun kohortlarından geliştirilen karar araçları hasta seçimini bireyselleştirmeyi amaçlamaktadır. Her iki modelde de sırta yayılan ağrı, bulantı ve yüksek başlangıç ağrı skoru gibi tipik biliyer özellikler operasyon sonrası ağrı azalmasıyla olumlu; göğüs yanması, konstipasyon, diyare ve postprandiyal şişkinlik gibi yakınmalar olumsuz yönde ilişkili bulunmuştur. Dış validasyonda ayırt edicilik (C istatistiği) kısa dönemli modelde 0,74, beş yıllık modelde 0,75 olarak bildirilmiştir (Comes et al., 2025; Latenstein et al., 2021). Her iki model de Hollanda kohortlarından türetilmiştir ve farklı sağlık sistemlerinde doğrulanmaları gerekmektedir.

PERFECT çalışmasının yazarları, operasyon öncesi FD ve İBS varlığına bağlı farklı sonuçların paylaşımlı karar sürecinde dikkate alınmasını önermektedir (de Jong et al., 2022). Rome V'in DGBD için benimsediği bekle-gör yaklaşımı da aynı doğrultudadır ve kolesistektomiye yönelik kısıtlayıcı eğilimin bir parçasıdır (Elmunzer et al., 2026). Postkolesistektomi diyaresinin görece sık olması, bu olasılığın aydınlatılmış onam sürecinde hastayla paylaşılmasının önemini ortaya koymaktadır (Farrugia et al., 2022). Operasyonla düzelmesi beklenen semptomun (tipik biliyer ağrı) düzelmesi beklenmeyen yakınmalardan ayrılarak konuşulması, operasyon sonrası "başarısızlık" algısını azaltmaya da yardımcı olabilir.

Teknik faktörler de PCS'nin bazı nedenleriyle doğrudan ilişkilidir. WSES kılavuzu, rutin intraoperatif kolanjiyografinin komplikasyon ve safra yolu yaralanması oranlarında anlamlı bir azalma sağlamadığını, ancak yaralanma şüphesi, biliyer anatominin anlaşılabilmesi ya da kritik güvenlik görüşünün sağlanamaması gibi durumlarda kullanılabileceğini belirtmektedir (de'Angelis et al., 2021). Zor kese koşullarında subtotal kolesistektomi, safra yolu yaralanmasından kaçınmaya yönelik bir kurtarma seçeneğidir; ancak remnant kese, safra kaçağı ve yeniden girişim gibi sonuçlar bakımından tekniğin türü ve operasyon notunda ayrıntılı kaydı önem taşır (Nzenwa et al., 2021; Strasberg et al., 2016). Kese perforasyonu ve taş dökülmesi durumunda taşların mümkün olduğunca toplanması ve durumun operasyon notuna açıkça yazılması, yıllar sonra ortaya çıkabilecek komplikasyonların tanısını kolaylaştırır (Salati et al., 2022).

13. Gelişmekte Olan Mekanizmalar ve Gelecekteki Araştırma Yönleri

Kolesistektomi enterohepatik dolaşımı değiştirdiği için safra asidi sinyalizasyonunun ve bağırsak mikrobiyotasının operasyondan etkilenebileceği öne sürülmüştür. 3. başlıkta özetlenen FGF19–C4 eksenini bu hipotezin biyolojik temelini oluşturur; ancak safra kesesi dokusundaki FGF19 düzeyi ile postkolesistektomi diyaresi arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir (Farrugia et al., 2024; Walters et al., 2009). Kolesistektomi sonrası bağırsak mikrobiyotasını inceleyen 14 çalışmayı içeren sistematik derlemede anlamlı ancak birbiriyle tutarsız değişiklikler bildirilmiştir; örneğin *Prevotella* artışı ve *Faecalibacterium* azalması raporlanmış, postkolesistektomi diyaresinde beta çeşitliliğin ve Firmicutes/Bacteroidetes oranının azaldığı, PCS'de ise Proteobacteria bolluğunun arttığı gözlenmiştir. Yazarlar mevcut çalışmaların mikrobiyal yapı ve fonksiyondaki değişiklikleri netleştiremediği sonucuna varmıştır (Ang et al., 2025). Bu çalışmalar gözlemseldir ve operasyon öncesi örnekleme olmadığında gözlenen farkın kolesistektomiye mi, safra taşı hastalığının kendisine mi, yoksa diyet ve metabolik durum gibi karıştırıcılara mı bağlı olduğu ayırt edilemez. Bugün için mikrobiyota analizine ya da mikrobiyota hedefli tedaviye dayalı rutin bir yaklaşımı destekleyen kanıt bulunmamaktadır (Ang et al., 2025).

Alanın en temel eksikliği standart bir PCS tanımının ve çekirdek sonuç setinin bulunmamasıdır. Sıklığın tanıma göre %3 ile %41 arasında değişmesi (van Dijk et al., 2019; Zhou et al., 2026) ve postkolesistektomi diyaresinde değerlendirme yöntemlerinin farklılığı (Farrugia et al., 2022), çalışmaların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir; semptom tipini, zamanlamayı (persistan ya da de novo) ve hasta bildirimli sonuçları standart biçimde tanımlayan uzlaşıya dayalı bir çerçeve öncelikli gereksinimdir. SOD'da tedavi yanıtını öngören belirteçlere acil ihtiyaç vardır (Elmunzer et al., 2026) ve EPISOD ile SHARP, bu soruların sham kontrollü tasarımlarla yanıtlanabileceğini göstermiştir (Coté et al., 2026; Cotton et al., 2014). BAD için SeHCAT'in sınırlı erişilebilir olduğu ortamlarda serum C4'ü, dışkı safra asitlerini ve klinik değişkenleri birleştiren modeller umut vericidir, ancak dış validasyon gerektirmektedir (Borup et al., 2024); kolesistektomi sonrası BAD'nin gerçek sıklığını belirleyecek, operasyon öncesinden başlayan prospektif çalışmalar da eksiktir (Farrugia et al., 2021). Son olarak SECURE'un beş yıllık sonuçları mevcut seçim ölçütlerinin sınırlılığını göstermiş (Comes et al., 2024); Hollanda kohortlarından geliştirilen karar araçlarının farklı sağlık sistemlerinde dış validasyonu, rutin pratiğe girebilmeleri için ön koşuldur (Comes et al., 2025; Latenstein et al., 2021).

14. Sonuç ve Klinik Mesajlar

PCS bir tanı değil, etiyolojik araştırmanın başlangıç noktasıdır. Kolesistektomi sonrası semptomların bir kısmı cerrahi komplikasyonlar ya da gözden kaçmış yapısal nedenlerle ilişkilidir ve hızla tanınmaları gerekir; önemli bir kısmı ise operasyondan önce de var olan DGBI'lar, BAD ya da safra sistemiyle ilişkisi olmayan nedenlerle açıklanır. EPISOD ve Rome V ile şekillenen kanıt, objektif bulgusu olmayan hastada rutin ERCP ve sfinkterotomiden kaçınılmasını; SECURE'un uzun dönem sonuçları ise kolesistektomi endikasyonunun daha titiz belirlenmesini desteklemektedir. Genel cerrahın bu alandaki temel araçları operasyon öncesi dikkatli hasta seçimi, ayrıntılı operasyon kaydı ve operasyon sonrasında fenotipe göre basamaklanan, noninvaziv testlerle başlayan bir tanısal yaklaşımdır.

Klinik mesajlar

1. Yakınmanın operasyondan önce de var olup olmadığı (persistan ya da de novo) olası nedenleri belirlemede ilk ayrımdır.
2. Operasyon notu (subtotal kolesistektomi ve tekniği, kese perforasyonu, taş dökülmesi) ve patoloji raporu PCS değerlendirmesinin parçasıdır.
3. Erken postoperatif dönemde hızlı iyileşmeyen hastada safra kaçağı ve safra yolu yaralanması gecikmeden araştırılmalı; majör yaralanmada yerel deneyim yoksa HPB merkezine sevk düşünülmeli ve uygunsuz erken onarımdan kaçınılmalıdır.

4. Objektif biliyer bulgusu olmayan kolesistektomili hastada rutin ERCP, sfinkter manometrisi ve sfinkterotomi önerilmez.
5. Yapısal biliyer neden şüphesinde karaciğer testleri ve USG'nin ardından MRCP ya da EUS kullanılır; ERCP doğrulanmış ya da yüksek olasılıklı terapötik endikasyonlara ayrılır.
6. Postkolesistektomi diyaresi ile BAD eş anlamlı değildir; olanak varsa "test et ve tedavi et" yaklaşımı benimsenmeli, ampirik yanıtın tanısal değerinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır.
7. Operasyon öncesi FD ve İBS, kolesistektomi sonrası biliyer olmayan ağrının sürmesiyle ilişkilidir ve paylaşımlı karar sürecinde hastayla konuşulmalıdır.
8. PCS için tek bir tedavi yoktur; tedavi saptanan etiyolojiye yöneliktir.

Kaynaklar

- Ang, T. L., Koo, S. H., Ang, D., Tan, C. K., Wang, L. M., Wong, S. H., & Chow, P. K. H. (2025). Postcholecystectomy gut microbiome changes and the clinical impact: A systematic review with narrative synthesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 40(3), 574–583. doi:10.1111/jgh.16846
- Arasaradnam, R. P., Brown, S., Forbes, A., Fox, M. R., Hungin, P., Kelman, L., . . . Walters, J. R. F. (2018). Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut*, 67(8), 1380–1399. doi:10.1136/gutjnl-2017-315909
- Barbara, G., Bellini, M., Portincasa, P., Stanghellini, V., Annibale, B., Benedetti, A., . . . Corazziari, E. S. (2025). Bile acid diarrhea in patients with chronic diarrhea: Current appraisal and recommendations for clinical practice. *Digestive and Liver Disease*, 57(3), 680–687. doi:10.1016/j.dld.2024.12.019
- Black, C. J., Paine, P. A., Agrawal, A., Aziz, I., Eugenicos, M. P., Houghton, L. A., . . . Ford, A. C. (2022). British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*, 71(9), 1697–1723. doi:10.1136/gutjnl-2022-327737
- Borup, C., Vinter-Jensen, L., Jørgensen, S. P. G., Wildt, S., Graff, J., Gregersen, T., . . . Munck, L. K. (2023). Efficacy and safety of colesevelam for the treatment of bile acid diarrhoea: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 clinical trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 8(4), 321–331. doi:10.1016/S2468-1253(22)00401-0
- Borup, C., Vinter-Jensen, L., Jørgensen, S. P. G., Wildt, S., Graff, J., Gregersen, T., . . . Munck, L. K. (2024). Prospective comparison of diagnostic tests for bile acid diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 59(1), 39–50. doi:10.1111/apt.17739
- Buxbaum, J. L., Abbas Fehmi, S. M., Sultan, S., Fishman, D. S., Qumseya, B. J., Cortessis, V. K., . . . Wani, S. B. (2019). ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 89(6), 1075–1105.e15. doi:10.1016/j.gie.2018.10.001
- Comes, D. J., Latenstein, C. S. S., van der Bilt, J. D. W., Donkervoort, S. C., Heisterkamp, J., Nieuwenhuijs, V. B., . . . de Reuver, P. R. (2025). Development and validation of a clinical decision tool for predicting long-term pain reduction following laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic cholecystolithiasis: A prospective cohort study. *International Journal of Surgery*, 111(8), 5205–5214. doi:10.1097/JS9.0000000000002550
- Comes, D. J., Wennmacker, S. Z., Latenstein, C. S. S., van der Bilt, J., Buyne, O., Donkervoort, S. C., . . . de Reuver, P. R. (2024). Restrictive strategy vs usual

- care for cholecystectomy in patients with abdominal pain and gallstones: 5-year follow-up of the SECURE randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 159(11), 1235–1243. doi:10.1001/jamasurg.2024.3080
- Corsetti, M., Shin, A., Lacy, B. E., Cash, B. D., Simrén, M., Schmulson, M. J., . . . Lembo, A. (2026). Bowel disorders. *Gastroenterology*, 170(6), 1261–1282. doi:10.1053/j.gastro.2026.02.003
- Coté, G. A., Durkalski-Mauldin, V., Fogel, E. L., Moffatt, D. C., Wang, A. Y., Lara, L. F., . . . Yadav, D. (2026). Minor papillotomy for treatment of idiopathic acute pancreatitis with pancreas divisum: A randomized clinical trial. *JAMA*, 335(8), 682–692. doi:10.1001/jama.2025.23988
- Coté, G. A., Imperiale, T. F., Schmidt, S. E., Fogel, E., Lehman, G., McHenry, L., . . . Sherman, S. (2012). Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 143(6), 1502–1509.e1. doi:10.1053/j.gastro.2012.09.006
- Cotton, P. B., Durkalski, V., Romagnuolo, J., Pauls, Q., Fogel, E., Tarnasky, P., . . . Robuck, P. (2014). Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: The EPISOD randomized clinical trial. *JAMA*, 311(20), 2101–2109. doi:10.1001/jama.2014.5220
- Cotton, P. B., Elta, G. H., Carter, C. R., Pasricha, P. J., & Corazziari, E. S. (2016). Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1420–1429.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.033
- Cotton, P. B., Pauls, Q., Keith, J., Thornhill, A., Drossman, D., Williams, A., & Durkalski-Mauldin, V. (2018). The EPISOD study: Long-term outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*, 87(1), 205–210. doi:10.1016/j.gie.2017.04.015
- de'Angelis, N., Catena, F., Memeo, R., Coccolini, F., Martínez-Pérez, A., Romeo, O. M., . . . Sommacale, D. (2021). 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World Journal of Emergency Surgery*, 16(1), 30. doi:10.1186/s13017-021-00369-w
- de Jong, J. J., Latenstein, C. S. S., Boerma, D., Hazebroek, E. J., Hirsch, D., Heikens, J. T., . . . de Reuver, P. R. (2022). Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are highly prevalent in patients with gallstones and are negatively associated with outcomes after cholecystectomy: A prospective, multicenter, observational study (PERFECT-Trial). *Annals of Surgery*, 275(6), e766–e772. doi:10.1097/SLA.0000000000004453
- Drossman, D. A., Chang, L., & Tack, J. (2026). Disorders of gut-brain interaction and the Rome V process. *Gastroenterology*, 170(6), 1083–1098. doi:10.1053/j.gastro.2026.02.014
- Dumonceau, J. M., Kapral, C., Aabakken, L., Papanikolaou, I. S., Tringali, A., Vanbiervliet, G., . . . van Hooft, J. E. (2020). ERCP-related adverse events:

- European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*, 52(2), 127–149. doi:10.1055/a-1075-4080
- Elmunzer, B. J., Scheiman, J. M., Lehman, G. A., Chak, A., Mosler, P., Higgins, P. D., . . . Fogel, E. L. (2012). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 366(15), 1414–1422. doi:10.1056/NEJMoa1111103
- Elmunzer, B. J., Winslow, E., De Giorgio, R., Laghi, A., Arvanitakis, M., Elta, G., & Corazziari, E. (2026). Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*, 170(6), 1303–1317. doi:10.1053/j.gastro.2026.01.035
- Farrugia, A., Attard, J. A., Hanmer, S., Bullock, S., McKay, S., Al-Azzawi, M., . . . Arasaradnam, R. P. (2021). Rates of bile acid diarrhoea after cholecystectomy: A multicentre audit. *World Journal of Surgery*, 45(8), 2447–2453. doi:10.1007/s00268-021-06147-8
- Farrugia, A., Attard, J. A., Khan, S., Williams, N., & Arasaradnam, R. (2022). Postcholecystectomy diarrhoea rate and predictive factors: A systematic review of the literature. *BMJ Open*, 12(2), e046172. doi:10.1136/bmjopen-2020-046172
- Farrugia, A., Williams, N., Khan, S., & Arasaradnam, R. P. (2024). Bile acid diarrhoea and metabolic changes after cholecystectomy: A prospective case-control study. *BMC Gastroenterology*, 24(1), 282. doi:10.1186/s12876-024-03368-8
- Fort, J. M., Azpiroz, F., Casellas, F., Andreu, J., & Malagelada, J. R. (1996). Bowel habit after cholecystectomy: Physiological changes and clinical implications. *Gastroenterology*, 111(3), 617–622. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8780565
- Freeman, M. L., Nelson, D. B., Sherman, S., Haber, G. B., Herman, M. E., Dorsher, P. J., . . . Pheley, A. M. (1996). Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *New England Journal of Medicine*, 335(13), 909–918. doi:10.1056/NEJM199609263351301
- Fukudo, S., Aziz, Q., Drossman, D. A., Van Oudenhove, L., Farmer, A. D., Drewes, A. M., & Szigethy, E. (2026). Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. *Gastroenterology*, 170(6), 1283–1302. doi:10.1053/j.gastro.2025.12.038
- Giljaca, V., Gurusamy, K. S., Takwoingi, Y., Higgie, D., Poropat, G., Štimac, D., & Davidson, B. R. (2015). Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(2), CD011549. doi:10.1002/14651858.CD011549
- Hogan, W. J., & Geenen, J. E. (1988). Biliary dyskinesia. *Endoscopy*, 20(Suppl. 1), 179–183. doi:10.1055/s-2007-1018172

- Isherwood, J., Oakland, K., & Khanna, A. (2019). A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. *The Surgeon*, 17(1), 33–42. doi:10.1016/j.surge.2018.04.001
- Koop, H., Koprđova, S., & Schürmann, C. (2016). Chronic abdominal wall pain: A poorly recognized clinical problem. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(4), 51–57. doi:10.3238/arztebl.2016.0051
- Lamberts, M. P., Lugtenberg, M., Rovers, M. M., Roukema, A. J., Drenth, J. P., Westert, G. P., & van Laarhoven, C. J. (2013). Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: A systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surgical Endoscopy*, 27(3), 709–718. doi:10.1007/s00464-012-2516-9
- Latenstein, C. S. S., Hannink, G., van der Bilt, J. D. W., Donkervoort, S. C., Eijssbouts, Q. A. J., Heisterkamp, J., . . . de Reuver, P. R. (2021). A clinical decision tool for selection of patients with symptomatic cholelithiasis for cholecystectomy based on reduction of pain and a pain-free state following surgery. *JAMA Surgery*, 156(10), e213706. doi:10.1001/jamasurg.2021.3706
- Latenstein, C. S. S., Wennmacker, S. Z., de Jong, J. J., van Laarhoven, C. J. H. M., Drenth, J. P. H., & de Reuver, P. R. (2019). Etiologies of long-term postcholecystectomy symptoms: A systematic review. *Gastroenterology Research and Practice*, 2019, 4278373. doi:10.1155/2019/4278373
- Manes, G., Paspatis, G., Aabakken, L., Anderloni, A., Arvanitakis, M., Ah-Soune, P., . . . van Hooft, J. E. (2019). Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*, 51(5), 472–491. doi:10.1055/a-0862-0346
- Nzenwa, I. C., Mesri, M., & Lunevicius, R. (2021). Risks associated with subtotal cholecystectomy and the factors influencing them: A systematic review and meta-analysis of 85 studies published between 1985 and 2020. *Surgery*, 170(4), 1014–1023. doi:10.1016/j.surg.2021.03.036
- Oor, J. E., Ünlü, Ç., & Hazebroek, E. J. (2016). A systematic review of the treatment for abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. *The American Journal of Surgery*, 212(1), 165–174. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.12.013
- Ruiz-Campos, L., Gisbert, J. P., Ysamat, M., Arau, B., Loras, C., Esteve, M., & Fernández-Bañares, F. (2019). Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(3), 242–250. doi:10.1111/apt.15099
- Salati, S. A., Alfehaid, M., Alsawaydani, S., & AlSulaim, L. (2022). Spilled gallstones after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *Polish Journal of Surgery*, 94(4), 1–20. doi:10.5604/01.3001.0015.8571

- Schug, S. A., Lavand'homme, P., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain, 160*(1), 45–52. doi:10.1097/j.pain.0000000000001413
- Smalley, W., Falck-Ytter, C., Carrasco-Labra, A., Wani, S., Lytvyn, L., & Falck-Ytter, Y. (2019). AGA clinical practice guidelines on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology, 157*(3), 851–854. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.004
- Smith, N. J., Lai, S. D., Windsor, J. A., & Wells, C. I. (2026). Completion cholecystectomy: A meta-analysis of indications, techniques and outcomes. *HPB, 28*(2), 143–153. doi:10.1016/j.hpb.2025.11.013
- Strasberg, S. M., Pucci, M. J., Brunt, L. M., & Deziel, D. J. (2016). Subtotal cholecystectomy: "Fenestrating" vs "reconstituting" subtypes and the prevention of bile duct injury: Definition of the optimal procedure in difficult operative conditions. *Journal of the American College of Surgeons, 222*(1), 89–96. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.019
- Thunnissen, F. M., Baars, C., Arts, R., Latenstein, C. S. S., Drenth, J. P. H., van Laarhoven, C. J. H. M., . . . de Reuver, P. R. (2023). Persistent and new-onset symptoms after cholecystectomy in patients with uncomplicated symptomatic cholecystolithiasis: A post hoc analysis of 2 prospective clinical trials. *Surgery, 174*(4), 781–786. doi:10.1016/j.surg.2023.06.010
- Törnblom, H., Carbone, F., Hasler, W. L., Smout, A., Suzuki, H., Tack, J., . . . Stanghellini, V. (2026). Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology, 170*(6), 1240–1260. doi:10.1053/j.gastro.2026.01.038
- van Dijk, A. H., Wennmacker, S. Z., de Reuver, P. R., Latenstein, C. S. S., Buyne, O., Donkervoort, S. C., . . . van Laarhoven, C. J. H. M. (2019). Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): A multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. *The Lancet, 393*(10188), 2322–2330. doi:10.1016/S0140-6736(19)30941-9
- Vasant, D. H., Paine, P. A., Black, C. J., Houghton, L. A., Everitt, H. A., Corsetti, M., . . . Ford, A. C. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut, 70*(7), 1214–1240. doi:10.1136/gutjnl-2021-324598
- Walters, J. R., Tasleem, A. M., Omer, O. S., Brydon, W. G., Dew, T., & le Roux, C. W. (2009). A new mechanism for bile acid diarrhea: Defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology, 7*(11), 1189–1194. doi:10.1016/j.cgh.2009.04.024

- Womack, N. A., & Crider, R. L. (1947). The persistence of symptoms following cholecystectomy. *Annals of Surgery*, 126(1), 31–55. doi:10.1097/00000658-194707000-00004
- Zhou, H., Xuan, F., & Liu, M. (2026). Incidence risk and risk factors for postcholecystectomy syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 105(7), e47687. doi:10.1097/MD.00000000000047687

BÖLÜM 3

İntrahepatik Kolanjiokarsinomlarda Cerrahi Tedavi

Hüseyin Kocaaslan¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-4590-4850

1.Giriş

İntrahepatik kolanjiyokarsinom (İHK), karaciğer içi biliyer epitelden kaynaklanan ve primer karaciğer kanserleri arasında hepatosellüler karsinomdan (HSK) sonra ikinci en sık görülen agresif malignitedir [1]. Tüm primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır [2]. Son dekadlarda yapılan küresel epidemiyolojik çalışmalar, ekstrahepatik alt tipin aksine İHK insidansında ve buna bağlı mortalite oranlarında dünya genelinde belirgin bir artış olduğunu göstermektedir [3, 4]. Bu artışın bir kısmı gelişmiş görüntüleme teknikleri ve histopatolojik tanı kriterlerindeki ilerlemelerle açıklansa da, obezite, metabolik sendrom ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD/MASH) gibi risk faktörlerinin popülasyondaki artışı da bu eğilimde kritik bir rol oynamaktadır [5].

1.1.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

İHK insidansında belirgin coğrafi farklılıklar vardır. Güneydoğu Asya ülkelerinde (özellikle Tayland'da) insidans 100.000'de 85'e kadar ulaşırken, Batı ülkelerinde bu oran 100.000'de 1,5 ile 2,5 arasında seyretmektedir [6]. Bu coğrafi varyasyon, etiyolojide yer alan baskın risk faktörleri ile doğrudan ilişkilidir. Doğu Asya'da endemik biliyer parazitler (*Opisthorchis viverrini* ve *Clonorchis sinensis*) temel risk faktörleri iken, Batı popülasyonlarında Primer Sklerozan Kolanjit (PSK), hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) enfeksiyonları, siroz, koledok kistleri ve hepatolitiazis öne çıkmaktadır [7, 8]. Bunlara ek olarak, tip 2 diyabet, obezite ve sigara kullanımı da bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [9].

1.2.Histopatoloji ve Subtipler

İHK, patolojik ve anatomik özelliklerine göre homojen bir hastalık değildir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına ve moleküler/histolojik çalışmalara göre İHK temel olarak iki ana subtip ayrılmaktadır:

Küçük Kanal Tipi (Small-duct type): Genellikle karaciğer periferinde, küçük intrahepatik safra kanallarından veya kolanjiyosit öncül hücrelerinden kaynaklanır. Nodüler veya kitle oluşturan (mass-forming) bir büyüme paterni gösterir. FGFR2 gen füzyonları ve IDH1/2 mutasyonları bu tipte sıklıkla görülür [10].

Büyük Kanal Tipi (Large-duct type): Perihiler bölgeye yakın, daha büyük intrahepatik safra kanallarından kaynaklanır. Müsin üreten kolumnar hücrelerden oluşur ve sıklıkla PSK veya kronik inflamasyon zemininde gelişir. Pleyotropik klinik seyir gösterir; KRAS, TP53 ve SMAD4 mutasyonlarıyla ilişkilidir [11].

Tümörün makroskopik büyüme düzeni ise Kitle Oluşturan (Mass-Forming), Periduktal İnfiltratif (Periductal Infiltrating) ve İntraduktal Büyüyen (Intraductal)

olmak üzere üç kategoride incelenir. Bunlar arasında kitle oluşturan form en sık görülen tiptir [12].

1.3.Moleküler Patogenez ve Sürücü Mutasyonlar

Son yıllarda yapılan kapsamlı genomik dizileme çalışmaları, İHK'nin oldukça heterojen bir moleküler altyapıya sahip olduğunu göstermiştir. Bu moleküler dinamikler, hastalığı "hedefe yönelik tedaviler" açısından en zengin gastrointestinal malignitelerden biri haline getirmiştir [13]. İHK patogeneğinde öne çıkan temel genomik bozukluklar şunlardır:

FGFR2 Gen Füzyonları/Yeniden Düzenlenmeleri: Hastaların yaklaşık %10-15'inde (özellikle küçük kanal tipinde) saptanır. Onkojenik sinyal yollarını sürekli aktif tutarak hücre proliferasyonunu tetikler [14].

IDH1/IDH2 Mutasyonları: Hastaların %10-20'sinde görülür. İzositrat dehidrojenaz enziminin mutasyonu, 2-hidroksigluterat (2-HG) birikimine, epigenetik disregülasyona ve hücresel diferansiyasyon blokajına yol açar [15].

Diğer Değişiklikler: BRAF V600E mutasyonları (%3-5), HER2 (ERBB2) amplifikasyonu/aşırı ekspresyonu (%3-5), NTRK gen füzyonları (<%1), BRCA1/2 ve PALB2 mutasyonları ile yüksek mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) / mismatch repair eksikliği (dMMR) (%1-3) hastalığın tedavi edilebilir moleküler hedeflerini oluşturmaktadır [16, 17].

1.4.Tanısal Yaklaşım ve Klinik

İHK, erken evrelerde sıklıkla asemptomatiktir ve vakaların önemli bir kısmı, başka sebeplerle yapılan radyolojik incelemelerde rastlantısal (insidental) kitle olarak saptanır. Semptomatik hastalarda en sık görülen bulgular; sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı, halsizlik ve gece terlemesidir. Sarılık, tümörün büyük safra kanallarını obstrükte ettiği veya perihiler bölgeye yayıldığı ileri evrelerde görülür [18].

Tanıda dinamik karaciğer BT ve kontrastlı MRG (tercihen hepatobiliyer spesifik kontrast ajanlar ile) temel araçlardır. İHK, dinamik görüntülemelerde tipik olarak arteriyel fazda çevresel (periferik) kontrastlanma ve venöz/geç fazlarda santral gecikmiş dolum (progressive delayed enhancement) paterni sergiler [19]. Serum CA 19-9 düzeyi en sık kullanılan tümör belirteci olmakla birlikte, kolanjit varlığında yalancı pozitiflik gösterebileceği unutulmamalıdır [20]. Rezekte edilebilir hastalarda preoperatif biyopsi rutin olarak önerilmezken, lokal ileri veya metastatik hastalıkta sistemik ve moleküler hedefe yönelik tedavilerin planlanabilmesi için doku biyopsisi ve Kapsamlı Genomik Profilleme (CGP / NGS) zorunludur [21].

2.Cerrrahi Tedavi

İntrahepatik kolanjiyokarsinom (İHK) için günümüzde uzun dönemli sağkalım ve potansiyel kür sağlama şansı sunan tek standart tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur [1]. Ancak, hastaların tanı anındaki klinik tablosu ve tümörün biyolojik davranış özellikleri nedeniyle vakaların yalnızca %20-35'i ilk başvuruda cerrahi rezeksiyona uygundur [22]. Son yıllarda hepatobilyer cerrahideki teknik ilerlemeler, ameliyat öncesi hacimsel değerlendirmeler, parankim koruyucu stratejiler ve multidisipliner konsey yönetimi sayesinde cerrahi sınırların kapsamı genişlemiş, perioperatif mortalite ve morbidite oranları belirgin şekilde azalmıştır [23].

2.1.Preoperatif Değerlendirme ve Resektabilite Kriterleri

Cerrahi planlamanın temel amacı, mikroskopik olarak tümörsüz cerrahi sınır (R0 rezeksiyon) elde ederken hastayı karaciğer yetmezliğinden (Post-Hepatectomy Liver Failure - PHLF) koruyacak yeterli remnant karaciğer volümünü (Future Liver Remnant - FLR) sağlamaktır [24]. Resektabilite değerlendirmesi üç ana ekseninde yürütülür:

Onkolojik rezektabilite: Uzak organ metastazının, vasküler yapıların ve safra kanallarının yaygın tutulumunun olmaması; ekstrahepatik lenf nodu yayılımının (N1 üstü veya çölyak/aortokaval tutulum) bulunmaması gerekir [25].

Anatomik ve Teknik Resektabilite: Tümörün ana portal ven, hepatik arter veya ana hepatik venlerle ilişkisi değerlendirilir. Unilaterasyon gösteren vasküler ve bilyer tutulumlarda majör hepatektomi ile R0 rezeksiyon mümkündür [26].

Fonksiyonel Resektabilite (FLR Hacmi ve Fonksiyonu): Sağlıklı parankime sahip hastalarda minimum %20-25 FLR hacmi yeterli kabul edilirken; steatoz, MASH veya kemoterapiye bağlı parankim hasarı olanlarda %30-35, siroz vakalarında ise en az %40 FLR hacmi gereklidir [27].

FLR hacmi yetersiz görülen hastalarda, kontralateral karaciğer lobunu hipertrofiye uğratmak amacıyla ameliyat öncesinde Portal Ven Embolizasyonu (PVE) veya ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) teknikleri uygulanabilir [28].

2.2.Cerrahi Teknik ve Rezeksiyon Genişliği

İHK rezeksiyonunda amaç, tümörün çevre dokulara mikroskopik infiltrasyon riskini ortadan kaldırmaktır. Tümörün lokalizasyonuna göre segmental rezeksiyonlardan anatomik majör hepatektomilere (sağ/sol hemipatektomi, genişletilmiş hepatektomiler) kadar değişen prosedürler uygulanır [29].

Cerrahi Sınırlar (R0 vs R1): R0 rezeksiyon, cerrahi sonrası sağkalımı belirleyen en kritik bağımsız prognostik faktördür [30]. Histopatolojik değerlendirmede tümörden en az 1 cm'lik temiz bir cerrahi sınır (R0-wide) elde

edilmesinin, sınırda R0 (R0-narrow, <1 mm) rezeksiyonlara ve R1 rezeksiyonlara kıyasla lokal nüksü belirgin şekilde azalttığı ve genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir [31].

Anatomik Rezeksiyonun Önemi: İHK'nın mikroskopik Glissonian pedikül ve portal ven dalları boyunca yayılma eğilimi nedeniyle, teknik olarak mümkün olan durumlarda anatomik rezeksiyonlar non-anatomik (wedge) rezeksiyonlara tercih edilmelidir [32].

2.3.Rutin Lenfadenektomi Tartışması ve Standart Yaklaşım

İHK vakalarında lenf nodu metastazı %30-50 arasında değişen yüksek oranlarda görülür ve en güçlü olumsuz prognostik faktörlerden biridir [33]. Güncel uluslararası kılavuzlar (NCCN, ESMO, EASL), evrelemenin doğruluğunu sağlamak ve lokal kontrolü artırmak amacıyla tüm İHK rezeksiyonlarında rutin bölgesel lenfadenektomi yapılmasını önermektedir [16, 17, 21].

Lenfadenektomi Kapsamı: Standart bir bölgesel lenfadenektomi; hepatoduodenal ligaman (porta hepatis), retroduodenal alan ve hepatic arter boyunca yer alan lenf nodlarının çıkartılmasını kapsar [34].

Minimum Lenf Nodu Sayısı: AJCC/UICC 8. Edisyon evreleme sistemine göre doğru bir N-evrelemesi yapabilmek için en az 6 adet lenf nodunun çıkarılması ve histopatolojik olarak incelenmesi gerekmektedir [26]. Yetersiz lenf nodu örnekleme, hastaların eksik evrelenmesine ve adjuvan tedavi kararlarının olumsuz etkilenmesine yol açar [35].

2.4. Minimal İnvaziv Cerrahi (Laparoskopik ve Robotik Hepatektomi)

Son yıllarda laparoskopik ve robotik hepatobilyer cerrahideki deneyimlerin artmasıyla minimal invaziv rezeksiyonlar İHK tedavisinde de daha sık uygulanır hale gelmiştir. Seçilmiş hastalarda (özellikle periferik yerleşimli veya solitary kitlelerde) minimal invaziv yaklaşımların, açık cerrahiye kıyasla daha az kan kaybı, daha kısa yatış süresi ve benzer R0 rezeksiyon ile onkolojik sağkalım oranları sağladığı bildirilmektedir [36, 37]. Ancak uygun lenfadenektominin minimal invaziv yöntemlerle eksiksiz yapılması temel şarttır [38].

3. Karaciğer Transplantasyonu

Tarihsel olarak intrahepatik kolanjiyokarsinom (İHK), yüksek nüks oranları (%70-80) ve son derece yetersiz 5 yıllık sağkalım sonuçları (çoğu seride <%20) nedeniyle karaciğer nakli (KN) için kesin kontrendikasyon kabul edilmekteydi [39]. Ancak son iki dekada Transplant Onkolojisi alanındaki biyolojik anlayışta yaşanan değişiklik, sıkı hasta seçim kriterleri ve neoadjuvan/lokorejyonel protokollerin gelişimi sayesinde karaciğer nakli, seçilmiş İHK hastalarında kür sağlayan güçlü bir tedavi seçeneği olarak yeniden tanımlanmıştır [40, 41].

3.1.Değişen Paradigma ve Hasta Seçim Kriterleri

Karaciğer naklinin İHK'deki başarısı, doğru hastanın doğru zamanda seçilmesine dayanır. Güncel literatür ve kılavuzlarda (ILTS-ILCA 2024/2025 Konsensusu, EASL ve NCCN) hastalar anatomik ve biyolojik özelliklerine göre kategorize edilmektedir [21, 42]:

3.1.1. Çok Erken İHK (Very Early iCCA - Sapisochin Kriterleri)

Sirotik zeminde gelişen, soliter ve ≤ 2 " cm" boyutundaki İHK tümörlerini tanımlar [43].

Yapılan çok merkezli geriye dönük ve ileriye dönük çalışmalarda, ≤ 2 " cm" İHK tanısıyla nakil edilen hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranının %65–75 arasında olduğu ve nüks oranlarının hepatosellüler karsinom (HSK) için uygulanan Milan kriterleri ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır [44].

Bu grup hastalar için, neoadjuvan tedavi şart koşulmaksızın veya köprüleme (bridging) tedavileri ile doğrudan nakil listelemesi önerilmektedir [45].

3.1.2. Genişletilmiş Kriterler ve Lokal İleri İHK

Rezeke edilemeyen, ancak uzak metastazı veya ekstrahepatik yayılımı bulunmayan daha büyük tümörlü (≤ 5 cm veya multifokal) vakalarda nakil kararı için tümör biyolojisi belirleyicidir [46].

Zaman Testi (Time-Test) ve Neoadjuvan Koşulu: Lokal ileri rezeke edilemeyen İHK hastalarında nakil listesine alınabilmek için en az 6 ay süreyle neoadjuvan sistemik (örn. GemCis + Durvalumab/Pembrolizumab) veya lokorejyonel tedavi altında hastalıksız/stabil kalındığının (disease stability) gösterilmesi şarttır [47].

Biyolojik olarak agresif seyreden ve neoadjuvan tedavi altında ilerleme (progression) gösteren tümörler nakil şansını kaybederken, tedaviye yanıt veren veya stabil kalan biyolojik olarak uygun grupta 5 yıllık sağkalım %50-60'ların üzerine çıkabilmektedir [48].

3.1.3.Neoadjuvan ve Köprüleme (Bridging) Stratejileri

Bekleme listesindeki (waitlist) hastaların tümör ilerlemesi nedeniyle listeden çıkmasını (drop-out) önlemek ve mikrometastatik hastalığı baskılamak amacıyla neoadjuvan/lokorejyonel tedaviler standart olarak uygulanır [49].

Sistemik İmmüno-Kemoterapi: GemSitabin + Sisplatin kombinasyonuna eklenen anti-PD-1/PD-L1 ajanları, nakil öncesi süreçte sistemik hastalığı kontrol altında tutmak için birincil seçenektir [50].

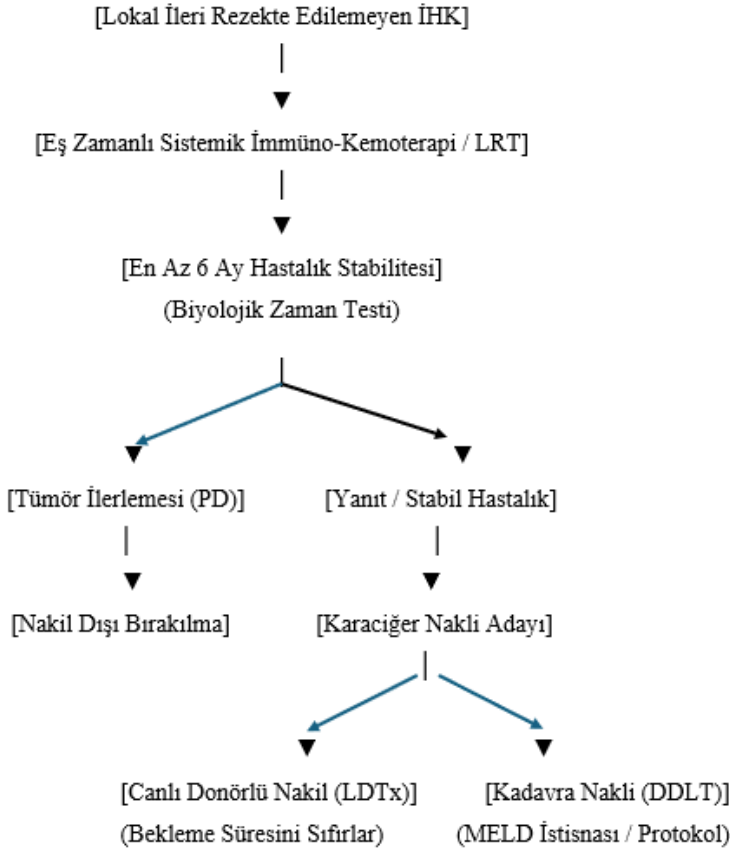
Lokorejyonel Tedaviler (LRT): Karaciğere sınırlı tümör yükünü kontrol etmek için Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE/Yttrium-90) ve Transarteriyel Kemoembolizasyon (TACE) sıklıkla tercih edilir. Özellikle TARE,

yüksek lokal kontrol sağlaması ve parankim koruyucu etkisi nedeniyle köprüleme tedavisinde öne çıkmaktadır [51].

Mayo Klinik Protokolü Adaptasyonu: Perihiler kolanjiyokarsinomda başarısını kanıtlamış olan neoadjuvan KRT (EBRT + eş zamanlı kapecitabin) ve takip eden evreleme laparotomisi (staging laparotomy) protokolleri, sınırlı ve seçilmiş İHK vakalarında da protokole uygun olarak uygulanmaktadır [52].

3.1.4.Organ Kaynakları ve Canlı Donörlü Karaciğer Nakli (LDTx)

Geleneksel kadavra organ tahsis sistemlerinde (MELD puanlama sistemi), İHK hastalarına uzun süre standart MELD istisna puanı (exception points) verilmemiştir [53]. Bu durum, organ kıtlığı nedeniyle kadavra bekleme listelerinde yüksek drop-out oranlarına yol açmıştır.



Canlı Donörlü Karaciğer Naklinin (LDTx) Rolü: Bekleme süresini sıfırlaması, nakil zamanlamasının neoadjuvan tedavinin hemen ardından optimize edilmesini sağlaması ve kadavra organ havuzuna yük getirmemesi nedeniyle LDTx, İHK endikasyonunda en ideal organ kaynağı olarak kabul edilmektedir [54, 55].

Güncel ILTS-ILCA konsensüs kararları, katı protokoller dahilinde LDTx'in İHK hastaları için güvenle uygulanabileceğini vurgulamaktadır [42].

3.1.5.Post-Transplant Yönetim ve Nüks Önleme

Nakil sonrası dönemde immünosüpresyon yönetimi, greft reddini önlemek ile tümör nüksü riskini minimize etmek arasında hassas bir denge gerektirir [56].

mTOR inhibitörleri (Everolimus / Sirolimus): Kalsinörin inhibitörlerinin (Siklosporin/Takrolimus) proto-onkojenik ve tümör büyümesini uyarıcı etkilerine karşın, mTOR inhibitörlerinin anti-proliferatif ve anti-anjiyojenik özellikleri mevcuttur. Post-transplant 1. aydan itibaren takrolimus dozunun azaltılarak rejime everolimus veya sirolimus eklenmesi, İHK hastalarında nüksüz sağkalımı (RFS) artırmada önerilen ana stratejidir [57].

Moleküler Profillemeye ve Adjuvan Hedefe Yönelik Tedavi: Eksplant patolojisinde yüksek riskli özellikler (lenfovalüler invazyon, kötü diferansiyasyon, pozitif lenf nodu) saptanan veya bilinen FGFR2/IDH1 mutasyonu olan hastalarda, nakil sonrası nüksü önleyici hedefe yönelik veya sistemik tedavi stratejileri klinik çalışmalar kapsamında değerlendirilmektedir [13].

KAYNAKLAR

1. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428-444. doi:10.1016/S0140-6736(21)00153-7
2. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60(6):1268-1289. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.021
3. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Nuque GA. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist*. 2016;21(5):594-599. doi:10.1634/theoncologist.2015-0446
4. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2019;71(1):104-114. doi:10.1016/j.jhep.2019.03.013
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431
6. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557-588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z
7. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson SD, Khan SA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72(1):95-103. doi:10.1016/j.jhep.2019.09.007
8. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173-184. doi:10.1002/hep.24351
9. Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186643. Published 2017 Oct 19. doi:10.1371/journal.pone.0186643
10. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. Anatomical, pathological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39 Suppl 1:7-18. doi:10.1111/liv.14093
11. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol*. 2010;2(12):419-427. doi:10.4254/wjh.v2.i12.419
12. Gaillard F, WHO classification of tumors of the liver, gallbladder and bile ducts. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 26 Aug 2026) <https://doi.org/10.53347/rID-213095>

13. Lamarca A, Edeline J, Goyal L. How I treat biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100378. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100378
14. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671-684. doi:10.1016/S1470-2045(20)30109-1
15. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Biliary Tract Cancers. Version 1.2026. National Comprehensive Cancer Network; 2026.
17. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(2):127-140. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.506
18. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):95-111. doi:10.1038/nrclinonc.2017.157
19. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma: Recent advances and challenges. *Radiology*. 2018;288(1):7-13. doi:10.1148/radiol.2018171187
20. Macias RIR, Kornek M, Rodrigues PM, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39(S1):108-122. doi:10.1111/liv.14090
21. European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;79(1):181-208. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.010
22. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248(1):84-96. doi:10.1097/SLA.0b013e318176c4d3
23. Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A, et al. Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma-A Multidisciplinary Approach. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):362. Published 2022 Jan 12. doi:10.3390/cancers14020362
24. Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg*. 2009;33(6):1247-1254. doi:10.1007/s00268-009-9970-0
25. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17(8):669-680. doi:10.1111/hpb.12441

26. Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(5):52. doi:10.21037/cco.2018.07.03
27. Reese T, Gilg S, Böcker J, et al. Impact of the future liver remnant volume before major hepatectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2024;50(11):108660. doi:10.1016/j.ejso.2024.108660
28. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255(3):405-414. doi:10.1097/SLA.0b013e31824856f5
29. Zhou CY, Chen JY, Wang D, Zhu S, Luo HC. Patterns and risk factors of early recurrence after radical resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Surg* 2026; 18(1): 113518 [PMID: 41695865 DOI: 10.4240/wjgs.v18.i1.113518]
30. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(12):4020-4028. doi:10.1245/s10434-015-4472-9
31. Liu H, Lin L, Lin Z, et al. Impact of surgical margin width on long-term outcomes for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):840. Published 2021 Jul 20. doi:10.1186/s12885-021-08560-7
32. Ke, Q., Wang, L., Lin, Z. et al. Anatomic versus non-anatomic resection for early-stage intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score matching and stabilized inverse probability of treatment weighting analysis. *BMC Cancer* 23, 850 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11341-z>
33. Ke Q, Wang L, Lin Z, et al. Prognostic Value of Lymph Node Dissection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma Patients With Clinically Negative Lymph Node Metastasis: A Multi-Center Study From China. *Front. Oncol.*(2021) 11:585808. doi: 10.3389/fonc.2021.585808
34. Zhang XF, Chakedis J, Bagante F, et al. Trends in use of lymphadenectomy in surgery with curative intent for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2018;105(7):857-866. doi:10.1002/bjs.10827
35. Kim SH, Han DH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. Recommended Minimal Number of Harvested Lymph Nodes for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(5):1164-1171. doi:10.1007/s11605-020-04622-6
36. Zhu Y, Song J, Xu X, Tan Y, Yang J. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection for patients with large or multiple intrahepatic cholangiocarcinomas: A propensity score based case-matched analysis from a single institute. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(49):e18307. doi:10.1097/MD.00000000000018307

37. Zhao X, Gao FW, Jiang KY, et al. Laparoscopic or open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Front Oncol.* 2023;13:1096714. Published 2023 Mar 1. doi:10.3389/fonc.2023.1096714
38. Sahakyan, M. A., Aghayan, D. L., Edwin et al. Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter propensity score-matched study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*,(2023) 58(5), 489–496. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2143724>
39. Sapisochin G, Ivanics T, Heimbach J. Liver Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Ready for Prime Time? *Hepatology.* 2022;75(2):455-472. doi:10.1002/hep.32258
40. Twohig P, Peeraphatdit TB, Mukherjee S. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Surg.* 2022;14(1):1-11. doi:10.4240/wjgs.v14.i1.1
41. Woelfel, I., Lowmaster, S., Chavez-Villa, M., Arias, S., Jayasekera, C., Barnhill, M., ... Katariya, N. N. (2026). Advances in liver transplantation for hepatic malignancies. *Hepatic Oncology*, 13(1). <https://doi.org/10.1080/20450923.2026.2689312>
42. Kodali S, Kulik L, D'Allessio A, et al. The 2024 ILTS-ILCA consensus recommendations for liver transplantation for HCC and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2025;31(6):815-831. doi:10.1097/LVT.0000000000000589
43. Sapisochin G, de Lope CR, Gastaca M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Ann Surg.* 2014;259(5):944-952. doi:10.1097/SLA.0000000000000494
44. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology.* 2016;64(4):1178-1188. doi:10.1002/hep.28744
45. Achurra P, Fernandes E, O'Kane G, Grant R, Cattral M, Sapisochin G. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: who, when and how. *Curr Opin Organ Transplant.* 2024;29(2):161-171. doi:10.1097/MOT.0000000000001136
46. Brandão ABM, Rodriguez S, Fleck AM Jr, et al. Propensity-matched analysis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma undergoing a liver transplant. *World J Clin Oncol.* 2022;13(8):688-701. doi:10.5306/wjco.v13.i8.688

47. Sun D, Lv G, Dong J. Liver Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: What Are New Insights and What Should We Follow?. *Front Oncol.* 2022;11:841694. Published 2022 Jan 21. doi:10.3389/fonc.2021.841694
48. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg.* 2011;146(6):683-689. doi:10.1001/archsurg.2011.116
49. Ponniah SA, Zori AG, Cabrera R. Locoregional Therapies for Bridging and Downstaging Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplant. In: Sergi CM, editor. *Liver Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Apr 6. Chapter 7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569804/> doi: 10.36255/exonpublications.livercancer.2021.ch7
50. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(8) DOI: 10.1056/EVIDoa2200015
51. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):51-59. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3702
52. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012;143(1):88-e14. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.008
53. Cillo U, Furlanetto A, Lanari J et al. Present and future of liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: moving toward personalized multiparametric transplantability patterns. *Transpl. Int.*(2026) 39:15786. doi: 10.3389/ti.2026.15786
54. Byrne MM, Chávez-Villa M, Endo Y, et al. Live Donor Liver Transplantation for Oncologic Indications. *Transplantation.* 2025;109(10):1591-1600. doi:10.1097/TP.0000000000005427
55. Rauchfuß F, Ali-Deeb A, Rohland O, Dondorf F, Ardelt M, Settmacher U. Living Donor Liver Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Curr Oncol.* 2022;29(3):1932-1938. Published 2022 Mar 13. doi:10.3390/curroncol29030157
56. Gül-Klein S, Schmitz P, Schöning W, et al. The Role of Immunosuppression for Recurrent Cholangiocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *Cancers (Basel).* 2022;14(12):2890. Published 2022 Jun 11. doi:10.3390/cancers14122890

57. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116-125. doi:10.1097/TP.0000000000000965