

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VESİCA BİLİARİS VE SAFRA YOLLARI
VARYASYONLARI VE BU VARYASYONLARIN
KOLELİTİAZİS OLUŞUMLARI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sabri MEDİŞOĞLU

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Anatomi Doktora Programı için Öngördüğü DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ
2019

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VESİCA BİLİARİS VE SAFRA YOLLARI
VARYASYONLARI VE BU VARYASYONLARIN
KOLELİTİAZİS OLUŞUMLARI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sabri MEDİŞOĞLU

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Anatomi Doktora Programı için Öngördüğü DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof.Dr. Tuncay ÇOLAK

Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu Onay Numarası: GOKAEK-2018/18. 2018/86

KOCAELİ

2019

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE




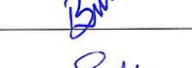

Tez Adı: VESİCA BİLİARİS VE SAFRA YOLLARI VARYASYONLARI VE BU VARYASYONLARIN KOLELİTİAZİS OLUŞUMLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tez yazarı: Dr. Sabri Medişoğlu

Tez savunma tarihi: **21/6**/2019

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK

Bu çalışma, sınav kurumumuz tarafından Anatomi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ		İMZA
ÜNVANI	ADI SOYADI	
BAŞKAN	Prof.Dr Aydın ÖZBEK	
ÜYE(DANIŞMAN)	Prof.Dr Tuncay ÇOLAK	
ÜYE	Prof.Dr Süreyya CEYLAN	
ÜYE	Prof.Dr Selman DEMİRCİ	
ÜYE	Prof.Dr Belgin BAMAÇ	
ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tekin ORHA	

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2019

KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Vesica Biliaris ve Safra Yolları Varyasyonları ve Bu Varyasyonların Kolelitiazis Oluşumları İle İlişkisinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmadaki amaç, yaş, cinsiyet, operasyon durumu ve Ductus hepaticus communis oluşum tipi ile Ductus choleduchus çapı, Ductus choleduchus-Ductus cysticus birleşme açısı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını ayrıca bu ilişkinin kolelitiazis oluşumuyla bağlantısı olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmada yaklaşık 300 MRCP görüntüleme örnekleri incelenmiştir. Bu radyolojik görüntülerden güvenilir ve radyolojik olarak net ölçüm yapılabilen 41 erkek (Yaş ort: 54,70±20,75), 38 kadın (Yaş ort:53,04±19,56) toplamda 79 vaka (Yaş ort: 54,03) kullanılmıştır. Bu MRCP görüntülerinden DCH çapı, DCH-DCY açısı ölçülmüş, Huang sınıflandırma tiplerine göre tip sınıflandırması yapılmıştır.

Bulgular: Ölçümü yapılan vakaların 29 adedi Huang Tip A1,27 adedi Huang Tip A2, 16 adedi Huang Tip A3, 7 adedi ise Huang Tip A4 olarak tespit edilmiştir. Tiplere bağlı olarak DCH çapı ve DCH-DCY açısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). Kadınlarda safra kesesi taş varlığı istatistiksel olarak erkeklere oranla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kadın ve erkek cinsiyetleri yönünden DCH çapı ile DCH-DCY açısı arasında ilişkili anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). DCH çapı ile ilgili olarak yaş açısından da 45 yaş üzeri ve 45 yaş altı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). DCH çapı kadınlarda istatistiksel olarak erkeklere oranla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Kadın ve erkek arasında gerek DCH çapında gerekse DCH-DCY açısında anlamlı fark bulunmaktadır. Bu özellik kadın hasta gruplarına radyolojik görüntüleme, cerrahi ve laparoskopik müdahale yapılırken daha geniş bir DCH çapına sahip olduklarının göz önüne alınması gerektiğini göstermektedir.

Yaş ile bütün anatomik yapılarda olduğu gibi DCH duvarında elastikiyetin kaybolduğu ve buna bağlı olarak DCH çapında artış olduğu düşünülmelidir. Cinsiyete ve yaş gruplarına bağlı yapılan istatistiksel çalışmalarda da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Safra kesesi, Safra taşı, Hapatobiliyer anatomi, Huang sınıflaması

İNGİLİZCE ÖZET

The Investigation Of Vesica Biliaris And Bill Duct Variations And The Relationship Between These Variations And Cholelithiasis Formations

Objective: Our purpose in this study is to determine the relation of age, gender, operation status and DCH formation type between diameter of DCH, unification angle of DCH-DCY and also reaction's effect of cholelithiasis.

Methods: Approximately 300 MRCP screen samples were analysed in this study. 41 Male (Age average: 54,70±20,75), 38 Female (Age average: 53, 4±19,56), 79 exact case were used that selected from the most trustable and observable radiographics. DCH diameter and the angle of DCH-DCY were measured and classified as the Huang Classification.

Results: The 29 of measured cases were classified as Huang Type A1, 27 of them as Huang Type A2, 16 of them as Huang Type A3, 7 of them as Huang Type A4. No significant relation was seen in between DCH diameter and DCH-DCY angle statistically according to types ($p > 0,05$). The cholelithiasis was found significantly higher in female ($p < 0,05$). DCH diameter and DCH-DCY angle relationship was not found significantly different in male and female ($p > 0,05$). The DCH diameter was found significantly different in elder than 45 years old group and younger than 45 years old group ($p < 0,05$). DCH diameter was found statistically higher in female than male.

Conclusions: Significant difference was found in DCH diameter and DCH-DCY angle between female and male. This specification provides to consider during radiography, surgical and laparoscopic operations that female patient groups have wider DCH diameter.

Age renders DCH wall lack of elasticity as in all anatomical patterns and correspondingly DCH diameter increases. None of DCH pattern's variational type has a significant difference in cholelithiasis statistically. Gender and age related statistical studies have no significant difference.

Key words: Gallbladder, Gallstone, Anatomy of biliary tract, Huang classification.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bana aktararak eğitimime çok önemli katkıda bulunan, tezimin planlanması, gerçekleşmesi, düzenlenmesi ve yorumlanmasında yoğun katkıda bulunarak bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren değerli hocam, danışmanım, Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bana aktararak eğitimime çok önemli katkılarda bulunan değerli hocalarım, Prof. Dr. Aydın ÖZBEK'e, Prof. Dr. Belgin BAMAÇ'a, Prof.Dr. Süreyya CEYLAN'a ve Prof.Dr Selman DEMİRCİ'ye,

Çalışmamın MRCP bulgu ve ölçümlerini yapan ve değerlendiren Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İsa ÇAM, SBÜ Derince EAH Radyoloji Kliniği hekimi Dr. Ahmet YALNIZ'a ve SBÜ Derince EAH Gastroenteroloji Kliniği Eğitim Görevlisi Doç. Dr Mesut SEZİKLİ'ye, tezin yazım aşamasındaki yardımları için KOÜ Tıp Fakültesi Anatomi A.D Arş. Gör. İsmail SİVRİ'ye,

Tez istatistiklerimin yapılmasında ve yorumlanmasında çok önemli katkıları olan değerli hocam, Doç. Dr. Serap ÇOLAK'a Bu süreçte yanımda olan ve tüm içtenlikleriyle beni destekleyen çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman olduğu gibi en zor anlarımda beni yalnız bırakmayarak yanımda olan ve bana her türlü desteği veren ve olağanüstü bir sabır gösteren eşim İpek ve oğullarım Sarp Eren ile Ege Berk'e sonsuz teşekkürler ederim...

TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ

Tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, çizim, çizelge ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimin herhangi bir yayından kısmen ya da tamamen aşırma olmadığını ve bir İntihal Programı kullanılarak test edildiğini beyan ederim.

21.6/2019

Dr.Sabji MEDİŞOĞLU


İmza

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
TEŞEKKÜR	vi
TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÇİZİMLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Karaciğer, Safra Kesesi ve Safra Yolları Embriyonik gelişimi.....	2
1.2. Karaciğer, Safra Kesesi ve Safra Yolları Histolojik Yapısı	5
1.2.1. Karaciğer Hücresel Yapısı.....	5
1.2.2. İntra Hepatik Safra Kanalları.....	10
1.2.3. Extra Hepatik Safra Kanalları.....	11
1.2.4.Safra Kesesi	11
1.3. Karaciğer ve Safra Fizyolojisi	13
1.3.1. Safra Sentezi	13
1.3.1.1. Safra Asidine Bağımlı Safra Sentezi	14
1.3.1.2. Safra Asidine Bağımlı Olmayan Safra Sentezi.....	15
1.3.2. Safra Asitlerinin Enterohepatik Siklusu	15
1.3.3 Safranın Fonksiyonu ve İçeriği.....	17
1.3.4. Safranın Salgılanması, Depolanması ve Boşaltımı Süreci	18
1.3.5. Safra Taşı Oluşumu Etyopatogenezi	20
1.4. Karaciğer, Safra Kesesi ve Safra Yolları Anatomisi	24
1.4.1. Karaciğer Makroskopik Anatomisi	24
1.4.1.1. Karaciğerin yüzeyleri ve Komşulukları.....	24
1.4.1.2. Karaciğerin Ligamentleri.....	27
1.4.1.3. Karaciğerin Lobüler Anatomisi	28
1.4.1.4. Karaciğerin Anatomik Segmentasyonu	29
1.4.1.5. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi.....	30
1.4.1.6. Karaciğerin Kanlanması	32
1.4.2.Vesica Biliaris Anatomisi.....	33

1.4.3. İntrahepatik ve Extrahepatik Biliyer Anatomi.....	34
1.4.3.1. İntrahepatik Biliyer Anatomi.....	34
1.4.3.2. Extrahepatik Biliyer Anatomi.....	34
2. AMAÇ	37
3. YÖNTEM.....	38
3.1. Araştırma Grubu	38
3.2. Araştırmada Kullanılan Ölçümler ve Değerlendirmeler	38
3.3. İstatistik ve Analizler.....	42
4. BULGULAR	43
5.TARTIŞMA.....	49
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	60
EKLER	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BKİ	: Beden kitle indeksi
DCH	: Ductus Choleduchus
DCH çapı-DCY açısı	: Ductus Choleduchus çapı –Ductus Cysticus açısı
DCY	: Ductus Cysticus
DHC	: Ductus Hepaticus Communis
DHD	: Ductus Hepaticus Dexter
DHS	: Ductus Hepaticus Sinister
DHPD	: Ductus hepaticus posterior dexter
K	: Potasyum
Na	: Sodyum
gr	: gram
ml	:mililitre
mm	:milimol

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1.1. Karaciğer ve safra yollarının 4. haftada embriyolojik oluşumu	3
Çizim1.2. Karaciğer ve safra yollarının 5. haftada embriyolojik oluşumu.....	4
Çizim1.3. Hepatositin elektron mikroskopik şematik çizimi	6
Çizim 1.4. Karaciğer lobülü elektron mikroskopik görünümü	7
Çizim 1.5. Klasik karaciğer lobülü, portal lobül ve asinuslar	8
Çizim 1.6. Disse aralığı	9
Çizim 1.7. İntra hepatic safra kanalları	10
Çizim 1.8. Safra kesesinin yapısı	13
Çizim 1.9. Enterohepatik Safra Dolaşımı	16
Çizim 1.10. Safranin bileşimi.....	18
Çizim 1.11. Safra sekresyonu ve boşalması.....	20
Çizim 1.12. Safra taşı oluşumu	23
Çizim 1.13. Karaciğer diyafram yüzeyi	25
Çizim 1.14. Karaciğer visceralis yüzeyi.	26
Çizim 1.15. Karaciğerin anatomik segmentasyonu.....	30
Çizim 1.16. Karaciğerin fonksiyonel anatomisi.....	32
Çizim 1.17. Safra kesesi ve DCH anatomisi	36
Çizim 2. 1. Safra yolları huang sınıflandırması şematik çizim	39
Çizim 2. 2. Safra yolları huang sınıflandırması radyolojik görüntüler	40
Çizim 2. 3. DCH çapı ölçümü.....	40
Çizim 2. 4. DCH çapı-DCY açısı ölçümü.....	41
Çizim 2. 5. Huang sınıflamasında kullanılan yapılar.....	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Varyasyon tipinin sayısı ve yüzdeleri	43
Çizelge 4.2. Varyasyon tiplerinin cinsiyete göre sayısı ve yüzdeleri	43
Çizelge 4.3. Safra Kesesi taşı varlığının sayısı ve yüzdeleri	43
Çizelge 4.4. Koledok taşı varlığının sayısı ve yüzdeleri	43
Çizelge 4.5. Safra kesesi taş varlığının cinsiyete bağlı karşılaştırılması.....	44
Çizelge 4.6. Koledok taşı varlığının cinsiyete göre farklılığının araştırılması.....	44
Çizelge 4.7. Koledok çapı ve ductus cysticus açısının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	44
Çizelge 4.8. Koledok çapı ve sistik kanal açısının varyasyon tipine göre farklılığının araştırılması	45
Çizelge 4.9. Koledok çapı ve sistik kanal açısının yaş ve taş boyutu korelasyon korelasyon değeri.....	46
Çizelge 4.10. Varyasyon tipi ile safra kesesi taşı varlığının ilişkisi.....	46
Çizelge 4.11. Varyasyon tipi ile koledok taşı varlığının ilişkisi	47
Çizelge 4.12. 45 yaş üstü ve altı değerlendirildiğinde, safra taşı varlığının yaş gruplarına göre farklılığının araştırılması.....	47
Çizelge 4.13. 45 yaş üstü ve altı değerlendirildiğinde, koledok taşı varlığının yaş gruplarına göre farklılığının araştırılması	47
Çizelge 4.14. 45 yaş üstü ve altı yaş değerlendirildiğinde koledok çapı ve sistik kanal açısının yaş gruplarına göre farklılığının araştırılması.....	48

1.GİRİŞ

Safra yolları, intrahepatik ve extra hepatic olarak iki kısma ayrılır. Karaciğer Couinaud tarafından tanımlandığı şekliyle, kendine ait portal dolaşımı ve venöz kanlanması olan sekiz ayrı segmentten oluşmaktadır (Kozan 2006, Gazelle ve diğ. 1994). Bu yapı karaciğerin anatomik segmental yapısı ile de uyumluluk göstermektedir.

Karaciğerde sağ ve sol tarafta yer alan ana DHD ve sinisterler, segmental ductusların birleşmesi ile meydana gelir ve bu büyük iki anadal Porta hepatis'te birleşerek DHC'yi oluştururlar. DHC, Porta hepatis ile Ampulla vateri mesafesinin yaklaşık orta noktasında DCY ilebirleşir ve DCH'yı oluşturur. DCH, Ductus pancreaticus ile birleşerek Duodenum'un 2. kıtasında Oddi sfinkterine açılır. Safra yollarının birleşim şekilleri birçok varyasyon göstermekle birlikte ,normal anatomik yapı tüm nüfusunda yaklaşık %58 oranında görülmektedir (Mortele ve Ros 2001).

Safra yollarının, normal anatomik yapısının dışında hem intrahepatik hem de extra hepatic safra yollarının değişik ve birbirinden farklı varyasyonları görülmektedir. Değişik anatomik varyasyonlar özellikle hastalardaki cerrahi uygulamalarda sorunlara yol açma potansiyeli taşıdığından, açık ve laparoskopik safra kesesi ameliyatlarında veya canlı donör karaciğer transplantasyonlarında iyatrojenik hasarlanma riskini arttırmaktadır. Safra yollarının değişik anatomik varyasyonlarının taş oluşumu, rekürren pankreatit, kolanjit ve malignitelerle ilişkisi olabileceği gösterilmiştir (Kozan 2006, Mortele ve Ros 2001, Taourel ve diğ. 1996).

Safra taşı hastalığı, yaygın bir gastrointestinal problemdir. Ortalama yaşam süresinin uzaması tüm dünyada yaşlı nüfusun artması sonucunu doğurmakla birlikte beslenme alışkanlıklarının değişmesi nedeniyle de prevalans artışı görülmektedir (Çavuş ve Karaca 2003) Safra kesesi taşı, batın ameliyatlarının sıkça karşılaşılan nedenlerinden birisidir. Safra kesesi ameliyatlarında, mortalite düşük olmakla birlikte morbidite yüksek olduğundan dolayı ekonomik ve sağlık etkileri açısından dikkate alınması gerekmektedir.

Kocaeli il genelinde, 2015 yılında toplam 15783 B grubu ameliyat yapılmış ve bunun 2150 adedi safra kesesi ameliyatı olmuştur. Bu sayılar ;2016 yılında 14922 ve 2461, 2017 yılında 16087 ve 2300 adet olarak sıralanmaktadır. Ameliyata bağlı komplikasyon sayıları yıllara göre sırayla 67, 41 ve 73 olmuş olup normal şartlarda hastanede yatış gün

süresi ortalama 3 gündür (Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğü 2018). 40 yaş ve üzeri kadın nüfusunda %20, erkek nüfusunda ise % 8 safra kesesi taşı saptanmıştır. İleri yaşlarda taş görülme sıklığı artar ve 75 yaşa gelindiğinde kadınlarda % 35 ,erkeklerde % 20 düzeylerine ulaşmaktadır (Öztürk ve Beyler 1997, İliçin 1996).

Safra yollarının tüm varyasyonlarının tespiti ve bu varyasyonların kolelitiazis ile bir ilişkisinin olup olmadığının önceden bilinmesi hem malpractice açısından riskleri azaltmak hem de mortalite ve komplikasyon oranlarını düşürmek için önem arz etmektedir.

1.1. Karaciğer, Safra Kesesi ve Safra Yolları Embriyolojik Oluşumu

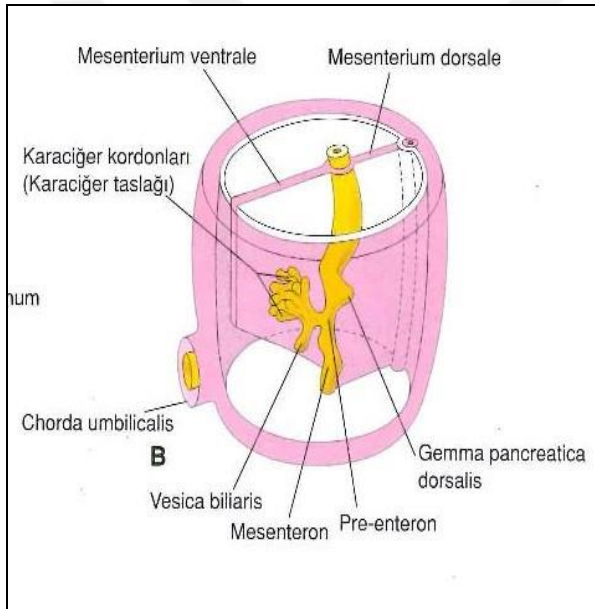
Fetal hayatın üçüncü haftasının sonu, dördüncü haftanın başında pre-enteronun (ön barsak) distal ucunda öne doğru endodermal bir epitel kese belirlemektedir. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları embriyonik hayatın 3. haftasının ortası ile 4. haftasının başında Diverticulum Hepaticum olarak adlandırılan bu yapıdan oluşmaktadır. Yapılan fare deneylerinde intrauterin 8,5-9. günlerde basit küboid özelliklerdeki endotel hücrelerinin yalancı çok katlı prizmatik epitele dönüştüğü gösterilmiştir (Moore ve Persaud 2002). Tabiidir ki bu olayın gelişimi için çeşitli transkripsiyon faktörlerine ve endotel hücrelerinden kaynaklanan sinyallere ihtiyaç vardır. Özellikle barsak organogenezinin, bu erken safhasında Foxa2, Gata4-6 ve Hhex transkripsiyon faktörleriyle bir bağlantı olabilir. Yapılan çalışmalarda özellikle Foxa1 ve Foxa2 delesyonunun ön barsaktan Diverticulum Hepaticum'un gelişimini engellediği gösterilmiştir (Eşrefoğlu ve diğ. 2017).

Embriyonik yapıda, Perikordiyal kavite (Kalp taslağı) ile Vitellin kanal arasında uzanan bir mezodermal plak yer almaktadır. Septum Transversum olarak isimlendirilen bu yapı, Diaphragma'nın Centrum Tendineum'u ile bu bölgedeki Mesenterium Ventrale'yi oluşturacaktır. Diverticulum hepaticum'u oluşturan ve hızlı çoğalma özelliğine sahip hücreler, Septum transversum'a penetre olurlar ve yapıyı delerek Mesenterium ventrale'nin iki laminal yapısı arasında hızla büyüyerek iki kısma ayrılmaktadır (Moore ve Persaud 2002, Sadler 2011).

Kranialde kalan büyük parça, karaciğer taslağı olup Primordium hepaticum adını alır. Hızlıca proliferen olan buradaki endodermal hücrelerden primitif karaciğer Hepatik hücre kordonları ve karaciğer içi (intrahepatik) bilier kanal ve kanalikülleri döşeyen epitel meydana gelmektedir (Moore ve Persaud 2002). Hücre dizileri halinde olup karaciğer

hücre kordonları olarak adlandırılan bu yapılar, Septum transversum içinde penetre olurken Vena umbilicalis orijinli venlerle karşılaşır ve endotel döşeli boşlukların çeperinde ağimsı bir yapı oluştururlar. Oluşan bu yapı karaciğer sinuzoidlerinin taslağını meydana getirir (Moore ve Persaud 2002).

Embriyonik hayatın 6-7. haftalarına gelindiğinde organ taslağı içinde regüler şekilli poligonal hepatosit grupları ve aralarında hematopoetik hücrelerle geniş kan damarları görülür (Moore ve Persaud 2002). 8.haftada hepatosit gruplarının yerini hücre sıraları olarak 9. haftada hematopoetik hücreler belirginleşirken intrahepatik arter ve venler daralmaktadır. Karaciğer ve safra yollarının 4. haftada embriyonik gelişimi çizim 1.1'de gösterilmektedir.



Çizim 1.1. Karaciğer ve safra yollarının 4. haftada embriyonik gelişimi (Moore ve Persaud 2002).

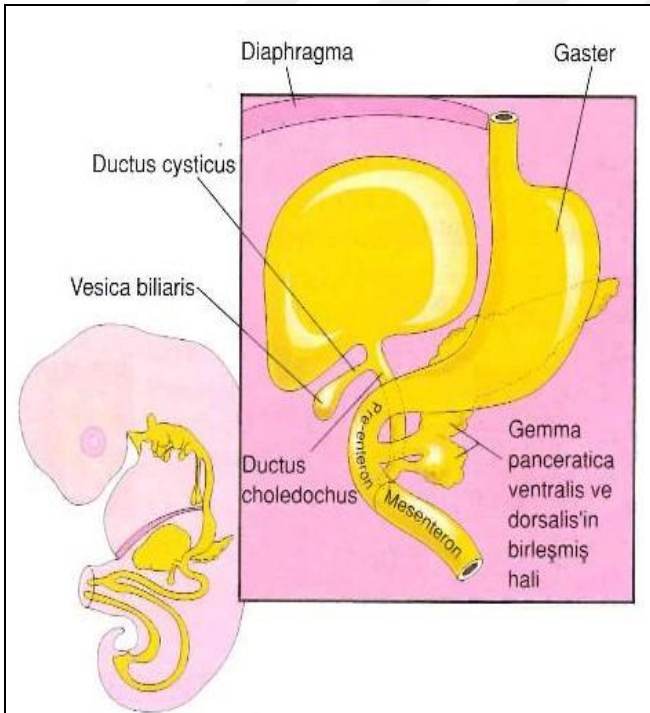
Kan yapımına ait ilk bulguların ortaya çıktığı bu dönemlerin peşi sıra portal bölümün periferindeki bazı hepatositler diferansiyasyona uğrayarak safra kanalikül ve kanallarını meydana getirmeye başlamaktadır (Moore ve Persaud 2002). İntrauterin 26. günden itibaren, Diverticulum hepaticum'un tabanında Duodenumun ventral duvarında oluşan endodermal yapı Diverticulum cysticum olarak adlandırılır ve Vesica biliaris ile DCY'nin primordiyal taslağıdır (Moore ve Persaud 2002).

10. Haftaya kadar bu şekilde hızlı bir büyüme gösteren karaciğer bir süre sonra Septum transversumun içine sığmayacak büyüklüğe ulaşır ve abdomen boşluğuna doğru

taşar. Bu esnada abdomen'in ön duvarı ile karaciğer arasında kalan mezoderm bölümü gerilir, incilir ve bir membran formunu alarak Ligamentum falciforme'yi oluşturur.

Karaciğer ve ön barsak arasında kalan septal mezoderm ise karaciğerin büyümesi ile aynı şekilde gerilerek incilir ve membranöz bir yapı olarak Omentum minus'u oluşturur. Ligamentum falciforme'nin serbest kaudal kenarında Vena umbilicalis yerleşirken, Omentum minusun serbest kenarında Ductus hepaticus, Vena porta ve Arteria hepatica yer alır.

Karaciğerin parankim dokusu endodermal hücrelerden, destekleyici stromal doku, Kupffer hücreleri hepatik fibröz doku ve hematopoetik doku ise Septum transversum'daki mezenkimal hücrelerden meydana gelmektedir (Moore ve Persaud 2002, Sadler 2011). İntrauterin 5. haftada hepatik hücre kordonları arasında ilkel sinuzoid benzeri yapılar görülmeye başlar ve bunların gelişimi 6. ve 8. haftalarda tamamlanır bu dönemde bu bölgelerde Kupffer hücrelerine benzer hücreler izlenir (Moore ve Persaud 2002). Karaciğer ve safra yollarının 5.haftada embriyonik gelişimi çizim 1.2 'de gösterilmektedir.



Çizim1.2. Karaciğer ve safra yollarının 5. haftada embriyonik gelişimi (Moore ve Persaud 2002).

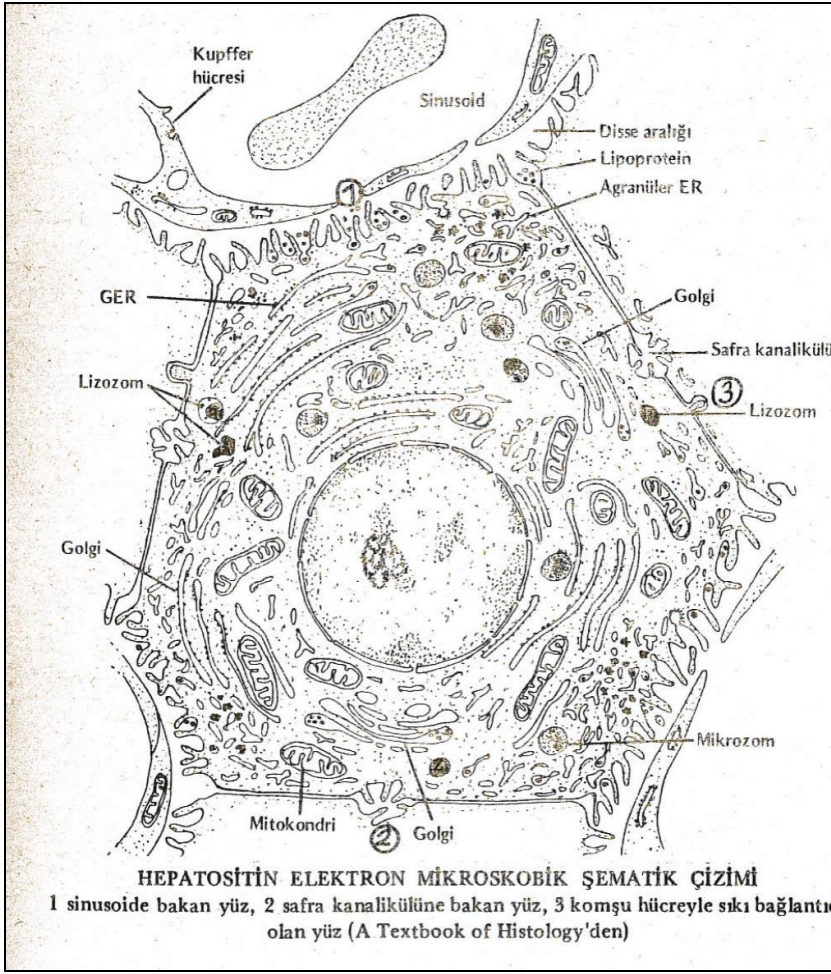
Karaciğer, süratli büyümesi neticesinde 10. haftaya kadar abdomen boşluğunun büyük bir kısmını doldurur. Embriyonik dönemin daha birinci trimesteri dolmadan dokuzuncu haftada fetal ağırlığın nerdeyse %10'u karaciğer tarafından oluşturulur. Bu karaciğerin intrauterin dönemde hematoetik bir organ olması nedeniyledir. Vena umbilicalis'ten gelen oksijenli kanın miktarının karaciğerin gelişimi ve fonksiyonel segmentasyonunu belirleyen ana unsur olduğu gösterilmiştir (Moore ve Persaud 2002). Başlangıçta karaciğerin lobar gelişimi simetrik bir ilerleme gösterir. Gelişimin ileri safhalarında, sağ lobun büyümesi hızlanırken gelişen mide nedeniyle Lobus sinister hepatis büyüyecek boş yer bulmakta zorluk çektiğinden dolayı küçük kalır.

Diverticulum hepaticum'un daha küçük olan caudal parçasından, Vesica biliaris, bu divertikülün sap kısmından DCY meydana gelir. Epitel hücreleri extra hepatic safra yollarını başlangıçta doldurmuş durumdadır daha sonra bu hücrelerin dejenerasyonu ve vakuolizasyonu ile kanallar açılır. DCH ise Ductus hepaticus ile DCY'yi duodenuma bağlayan kordondan gelişir. Başlangıçta duodenum kavsinin ön yüzünde olan DCH, duodenumun büyümesi ve rotasyonu ile arka yüze yerleşir. Karaciğer hücreleri fetal dönemin 12. haftasında safra sentezlemeye başlar. Mekonyuma koyu yeşil rengini veren safra salgısı 13. haftadan sonra DCH'den geçip duodenuma girer.

1.2. Karaciğer, Safra Kesesi ve Safra Yolları Histolojik Yapısı

1.2.1. Karaciğer Hücresel Yapısı

Karaciğer, hem ekzokrin hem de endokrin özellikler taşıyan vücudun en büyük glandüler yapısı ve deri'den sonraki en büyük organıdır. Yaklaşık olarak 1.5 kg ağırlığı ile vücut kütlelerinin %2.5'ini oluşturur. Karaciğerinana parankim hücreleri, Hepatosit olarak adlandırılır. Hepatositler, büyük ve yuvarlak nükleuslara sahip poligonal hücrelerdir. Hücre nükleusları tipik vesiküler yapıdadırlar. Hücre sitoplazmasında çok sayıda mitokondri ve granüler endoplazmik retikulum mevcut olup, bundan dolayı boyamada eosinofilik görünümündedir. Sitoplazmada bulunan agranüler endoplazmik retikulum yapıları da hücre içinde çeşitli toksik maddelerin sülfat ve glukronid'le birleştirilerek detoksifiye edilmesini gerçekleştirir. Sitoplazmada ayrıca Golgi cisimciği, Lizozomlar, Peroksizomlar, Mitokondri, Lipit ve Glikojen depoları da mevcut olup çizim 1.3'te gösterilmektedir.

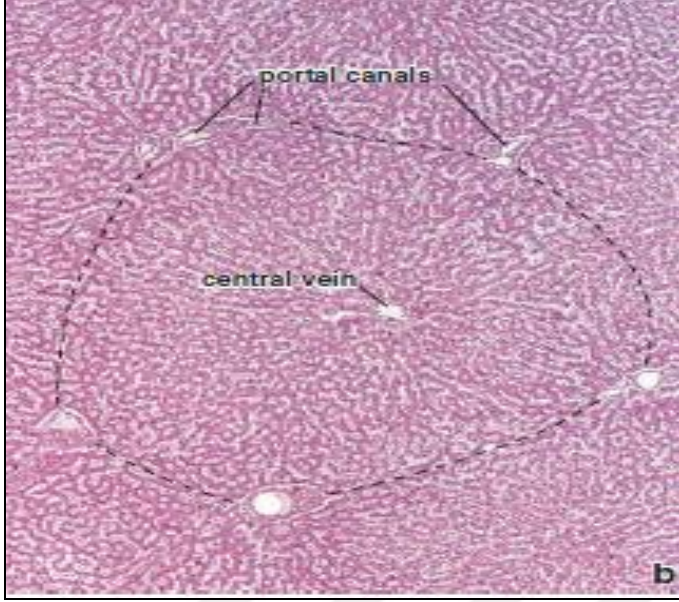


Çizim1.3. Hepatositin elektron mikroskopik şematik çizimi (Kalaycı 1986).

Hepatositlerin komşu hepatositlerle temasta olan yüzleri, Zona Okludens ve Gap Junction bağlantı ile sıkı bir biçimde birbirlerine tutunmalarını sağlamaktadır. Perisinuzoidal aralığa bakan yüzlerinde, bol miktarda mikrovillus bulunur ki bu sayede hem absorpsiyon hem de sekresyon yüzeyi artırılmış olur. Diğer tarafı oluşturan yüz ise birbirine komşu hepatositlerin hücre membranlarındaki katlantılardan oluşan tubuler bir aralıktır. Bu aralık safra kanalikülü adını alır ve içinde çok miktarda mikrovillus barındırır (Çizim 1.3).

Karaciğeri, peritonun altında yer alan ve tümüyle organı saran bir elastik bağ doku kuşaktır. Tunica fibroza olan ve Glisson kapsülü de denilen bu yapı Hilum hepaticum'dan organın içine girerek karaciğer lobuluslara ayırır. Klasik bir karaciğer lobulusu hegzagonal yapıda olup ortada Vena centralis bulunur. Vena centralis'in etrafında ışınal olarak dizilmiş hepatositlerden oluşan hücre kordonları (Remark kordonları) yer alır. Hegzagonal

lobulusun, her bir köşesinde yer alan bağ dokunun oluşturduğu bir alan bulunur. Bu alan Portal alan veya Portal triad olarak adlandırılır (Glisson üçgeni veya Kiernan aralığı). Portal alanda hepatik arteriol, portal venül , safra kanalikülü ,sinirler ve lenf damarları bulunmaktadır (Kalaycı 1986, Junqueira ve diğ. 2006). Karaciğer lobülü, elektron mikroskopik görünümü Çizim 1.4' te verilmiştir.

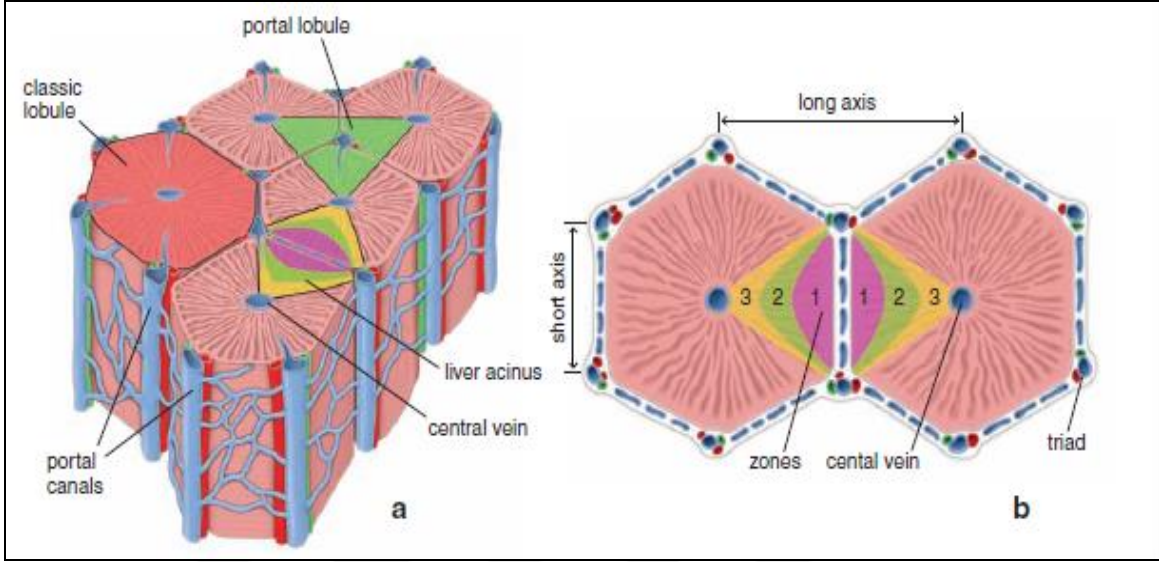


Çizim 1.4. Karaciğer lobülü elektron mikroskopik görünümü (Pawlina 2011).

Karaciğer lobülleri fonksiyonel olarak;

- Klasik karaciğer lobülü
- Portal Lobül
- Asinus olarak incelenir.
- Klasik karaciğer lobülü ortada Vena centralisin yer aldığı hegzagonal yapı olup her bir köşede portal aralık yer almaktadır. Merkezde yer alan Vena centralis'ten perifere doğru uzanan hücre kordonları mevcuttur.
- Portal Lobül birbirine komşu üç karaciğer lobülünde, köşelerinde Vena centralislerin yer aldığı ve ortada portal aralığın bulunduğu üçgen yapıdır.

Asinus, birbirine komşu lobüllerde aynı portal venül'den kanlanan hücre gruplarını tarif eder. Bir karaciğer lobülünde 3 asinus zonu bulunur (Kalaycı 1986, Junqueira ve diğ. 2006). Çizim 1.5'te, klasik karaciğer lobülü, portal lobül ve asinuslar gösterilmektedir.



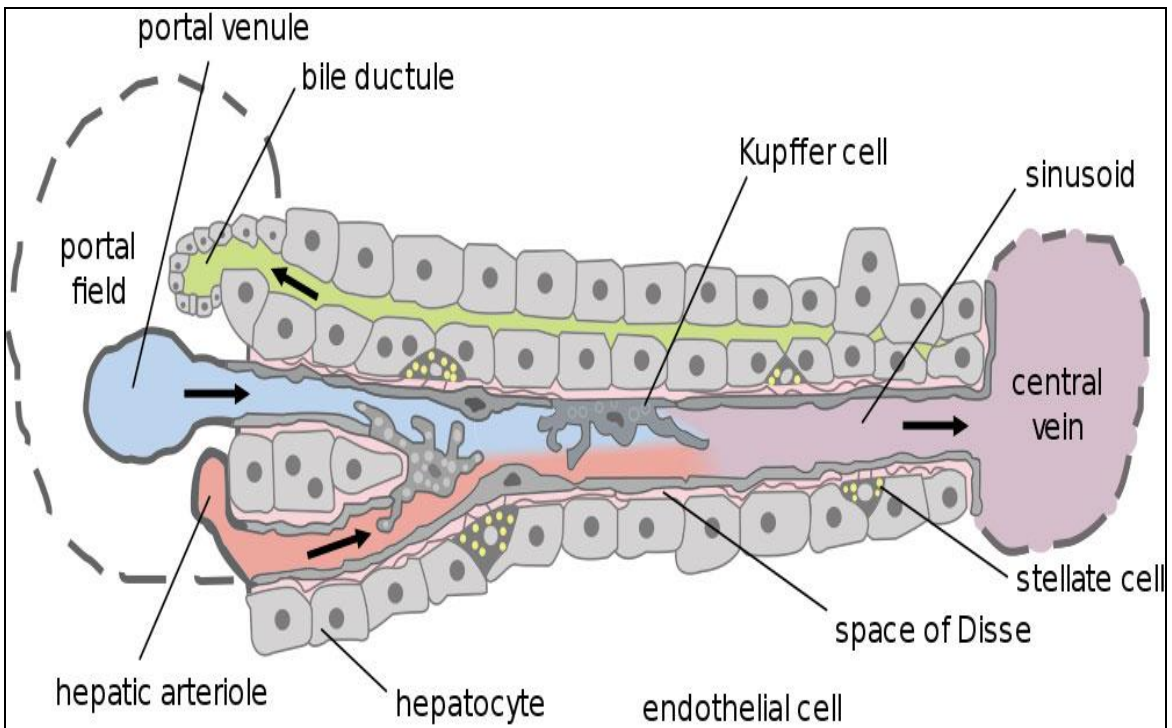
Çizim 1.5. Klasik karaciğer lobülü, portal lobül ve asinuslar (Pawlina 2011).

Karaciğer lobülleri hücresel faaliyetlerin yoğunluğu oranında işlevsel zon bölgelerine ayrılırlar;

- Periferik zon, lobülün dış çeperini oluşturan hücrelerdir. Kan akımı periferden merkeze doğru olduğundan karaciğere gelen kandaki oksijen, glikojen ve tüm toksik/non toksik maddelerle ilk karşılaşan bölgedir. Burdaki hücreler sürekli bir aktivite içinde yer alıp glikojenin en fazla depolandığı alandırlar.
- Sentral zon, lobülün merkezinde vena centralisin etrafında yer alan kısım olup burdaki hücreler genellikle dinlenme durumundadırlar. Karaciğerin fizyolojik ve patolojik yağlanması bu kısımdan başlar.
- Ara zon, aktivite düzeyi sıklıkla değişen ara bir alandır (Çizim 1.5) (Kalaycı 1986, Junqueira ve diğ. 2006).

Portal aralıktan lobül içine giren a.hepatica ve v.hepatica dalları, lobülde yer alan hücre kordonları arasında labirente benzer düzensiz şekilli özel bir alana kanlarını boşaltırlar ve bu özgün yapıya sinuzoid denmektedir. Sinuzoidler, içinde arteryel ve venöz

kan birlikte bulunmakta olup lobül içindeki yapıyı katederek merkezde yer alan vena centralis'e drene olurlar. Vena centralis'e bu şekilde fazla sayıda sinuzodlerin açılması nedeniyle vena centralis'in duvar yapısı çok delikli bir görünümdedir. Sinuzoidler, yapı olarak kapillerlerden daha geniş çaplıdır, lümenleri seyri boyunca genişleyip daralırlar, lümeni döşeyen endotel hücreleri çok belirgin değildir ve bu hücrelerin lümeneye bakan yüzeyinde Kupffer hücreleri yer alır. Kupffer hücreleri, fagositoz yapan tipik makrofaj hücreleridir. Sinuzoidler, arada bağ doku olmaksızın hepatositlerle temastadırlar. Disse aralığı, perisinuzoidal aralık veya subendotelyal aralık denilen bir aralık ile bu temas sağlanır (Kalaycı 1986). Çizim 1.6'da, Disse aralığı gösterilmektedir.



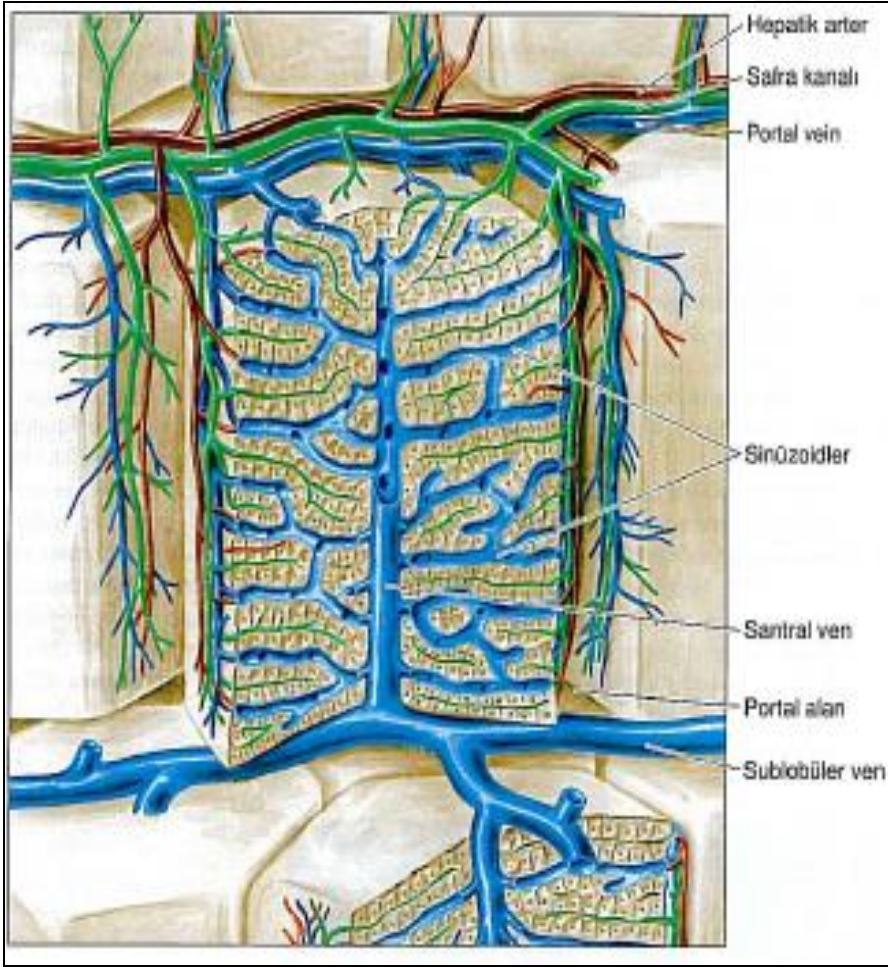
Çizim 1.6. Disse aralığı (Hill 2018).

Disse aralığında, bol miktarda mikrovillus, plazma, myelinsiz sinir aksonları ile retiküler fibriller ve nadiren de olsa kollajen fibriller bulunur. Yapısı itibarı ile disse aralığı interstisyel bir aralıktır. Lobülün, periferal bölgesinde disse aralığı Mall aralığı(peri portal aralık) ile devam eder. Mall aralığı, portal aralıktaki safra duktusu ile damarların çevresinde yer almakta olup lenf damarları kör uçlar şeklinde bu aralıktan başlamaktadır (Kalaycı Ş,1986).

1.2.2. İntra Hepatik Safra Kanalları

Karaciğer, içinde safra akımı kan akımının tersine merkezden periferik doğru. Safra kanallıkları, hepatositler tarafından duvarları oluşturulan küçük kanalcıklardır. Kanallıkül duvarlarında, çok sayıda mikrovilluslar yer almakta olup safra salgısı olduğunda kanallıkül genişler ve bu mikrovilluslar azalır.

Lobüllerin, en periferik bölgesinde kanallıkların duvarlarını oluşturan hücreler organelden fakir kübik hücrelere dönüşür ve bu oluşan kanal yapısına Hering ductulusları denir. Hering ductulusları, karaciğer hücreleri arasında yer alan küçük divertiküllere açılır. Divertiküller de, çok ince duvarlı kısa tubullerle (Safra ductulusu-Kolanjiol) devam ederek portal aralıktaki safra ductusuna (Ductus biliferi) açılır. Safra ductusu, tek katlı kübik veya silindirik epitelle döşeli, geniş lümenli tubuler yapılardır (Kalaycı 1986, Junqueira Carneiro ve Kelley 1998). Çizim 1.7'de İntra hepatik safra kanalları gösterilmektedir.



Çizim 1.7. İntra hepatik safra kanalları (Junqueira ve Carneiro 2006).

1.2.3. Extra Hepatik Safra Kanalları

- Extra hepatic safra kanallarını, ductus hepaticus, DCY ve DCH meydana getirir.
- Tunica Mukoza; Mukozayı oluşturan epitel, tüm bu kanallarda silindirik mukus salgılayan epitel olup kıvrımlı bir yapı gösterir.
- Lamina propria, ince olup bol miktarda elastik fibriller ve çokça lenfosit içerir. Bu tabakadada mukus salgılayan bezler bulunmaktadır.
- Tunica Muscularis; Bu kanallardaki kas yapıları ductus hepaticusta sirküler, DCY ve DCH'ta longitudinal seyirlidir. DCH içinde seyreden kas lifleri kanalın distal ucuna doğru kalınlaşıp sfinkter yapılar oluştururlar. Kanalın alt ucundaki sirküler kaslardan oluşan yapıya, Boyden sfinkteri veya sfinkter choleduchus denmektedir. Ampulla vaterinin, duodenuma girdiği yerin hemen üstünde yer alan sirküler kasların oluşturduğu yapıya Oddi sfinkteri adı verilir. Oddi sfinkteri, DCH ve ductus pancreaticus'u beraberce kuşatmaktadır (Kalaycı 1986).
- Tunica adventisya, DCH periton ile örtülüdür.

1.2.4.Safra Kesesi

Karaciğerin alt kısmında yer alan armut biçimde bir organdır. Organ;

- Fundus
- Corpus
- Collum bölümlerinden oluşur.

Organın tunica mukoza tabakası, özellikle safra kesesi boşken oldukça belirgin kıvrımlara sahiptir. Safra salgısı sonrası gerilmeye bağlı olarak bu kıvrımlar azalarak düzleşir.Mukozal kıvrımlı yapılar, özellikle organın collum bölgesinde bir valf yapısı oluştururlar bu yapıya Heister spiral valvi adı verilir. Epitel hücreleri, tek katlı silindirik hücrelerden oluşmuş olup bol miktarda mikrovillus içermektedir.

Lamina propria tabakası, geniş bir damar pleksusu az miktarda düz kas ile soliter lenf nodlarının yer aldığı bir bağ doku tabakasıdır. Bu tabakada, collum bölgesine yakın yerleşmiş salgı bezleri safradaki mukusu salgılamaktadır.

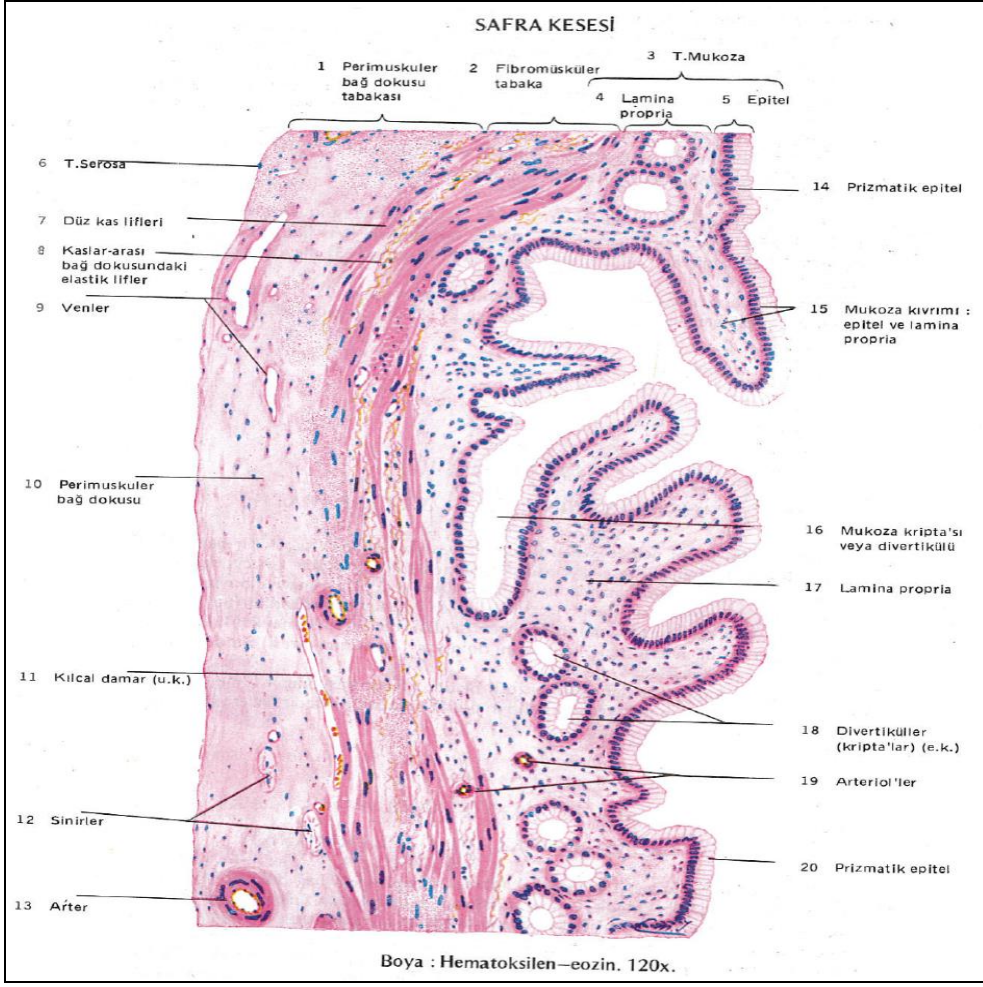
Tunica muscularis'de her yöne seyreden kas lifleri bulunmakla birlikte özellikle sirküler seyirli düz kas lifleri bulunmaktadır. Bu kas lifleri, ince bir ağ yapısı oluşturup aradaki bağ dokuda bol miktarda elastik lifler yer almaktadır. Bazen safra kesesi mukozasının tunica muscularis derinliklerine doğru yaptığı invaginasyonlar mevcuttur. Bu invaginasyonlara Rokitsansky-Aschoff sinusları adı verilir.

Perimuscular tabaka, kas dokunun dışını saran bir yapı olup karaciğerin inter lobüler bağ dokusu ile devam etmektedir. En dışta yer alan tunica serosa, kompakt bağ doku yapıda olup bu fibriller yer yer glisson kapsülü içine girmektedir. Safra kesesinin karaciğere yapışık olan üst yüzü ise tunica adventisya ile sarılmıştır. (Kalaycı 1986, Junqueira ve diğ. 2006).

Safra Kesesinde

- Muscularis mukoza bulunmaz
- Collum bölgesi hariç L. propriada bez bulunmaz.
- Epitel tek katlı silindirik yapıdadır.
- T. Muscularis belirgin iki tabakaya ayrılmaz.

Kas tabakası dışında kalın ve zengin bir damar tabakası mevcut olup (Kalaycı 1986) safra kesesinin yapısı Çizim 1.8'de gösterilmektedir.



Çizim 1.8. Safra kesesinin yapısı (Di Fiore 1981).

1.3. Karaciğer ve Safra Fizyolojisi

Safra, organik ve inorganik bileşenlerden oluşan bir sekresyon materyalidir.

1.3.1. Safra Sentezi

Safra asitleri, safra salgısının ana bileşeni olarak karaciğerde hepatositlerde sentezlenirler. Safra asitleri, kimyasal olarak temelde 24 karbonlu, 2 veya 3 hidroksil grubu içeren 17. karbondaki karboksil ile sonlanan steroid moleküllerdir. Safra asitlerinin, çok büyük bir kısmı böyle olmakla birlikte 20 ve 23 karbonlu moleküller de tanımlanmıştır (Önür ve Beyler 2001, Champe ve Harvey 1994).

Safra asitleri sentezi için, önce kolesterolün steroid yapısına bir karbon eklenir ve sonrasında, kolesterolün B halkasında mevcut olan çift bağ redükte edilir. Yapının sonuna oksidasyonla bir karbon grubu eklenerek yapı 3 karbon kısalır, bu şekilde primer safra asiti sentezlenmiş olur (Champe ve Harvey 1994). Kolik ve Kenodeoksikolik asitler, ilk üretilen primer safra asitleridir. Bu asitlerin fizyolojik pH'da çözünürlükleri oldukça düşük olduğundan özellikle safra ve barsak içinde farklı pH ve iyon konsantrasyonlarında çözünürlüklerini uygun halde tutmak önemlidir.

Safra asitleri, karaciğer içinde glisin veya taurin ile konjugasyona uğramaktadır. Safra asidindeki karboksil bağa, glisin veya taurin amino asitlerinden biri bağlanır ve bir amid bağı oluşturulur. Oluşan yapı, safra tuzu olarak adlandırılır ve başlıca Glikolik ve Glikokenodeoksikolik asit ile Taurokolik ve Taurokenodeoksikolik asitlerini içermektedir. Bu asitler, fizyolojik pH'da tamamen iyonize olabildiklerinden, safra sıvılarının fizyolojik koşullarda çözünürlüğü arttırılmış olur.

Barsak içerisinde fonksiyonunu yerine getiren safra salgısı kolon içinde iken kolon florası bakterileri tarafından parçalanırlar. Safra tuzlarında bulunan glisin ve taurin amino asitleri ayrıştırılır ve tekrar primer safra asidi yapısı oluşur, bu asitlerde dehidroksilasyona uğrayarak sekonder safra asitlerine dönüşürler. Deoksikolik asit Kolik asitten oluşurken, Litokolik asit Kenodeoksikolik asitten meydana gelmektedir (Önür ve Beyler 2001, Champe ve Harvey 1994, Haubrich ve diğ. 1985).

Safranın oluşumu ve sekresyonu temelde iki ayrı antite olarak incelenir;

1.3.1.1. Safra Asidine Bağımlı Safra Sentezi

Safra asitlerinin, organizmaya alınması halinde hepatositler çok hızlı bir şekilde safra asitlerini kandan ayırarak safra salgısına atılmasını sağlayarak safra salgısını hızlandırır. Safra salgısının bu haline, "Safra asidine bağlı safra sentezi" denilmektedir. Safra akımına bağlı safra sentezi, hepatositlere ulaşan safra asidi yüküne, safra asitlerinin kaç defa dolaşım siklusuna girdiğine, safra kesesinin işlevlerinin normal çalışmasına, barsak motilitesine ve alınan yiyeceklere bağlıdır.

Safra asitleri, barsaktan emilim sonrası V.Porta aracılığı ile karaciğere gelirler. Sinuzoidal plazmada yer alan bu safra asitleri ve diğer içerik endotel hücrelerin, arasındaki

Disse aralığından, hepatositin sinuzoidal yüzünden aktif transportla hepatosite alınırlar. Bu işlem sodyum (Na) kotransportu ile sağlanır ve gereken transport enerjisi Na/K/ATPaz tarafından sağlanır. Safra asitleri, burda sitozoldaki özel proteinlere bağlanıp taşınarak, sonunda hepatositin kanaliküler membranından safra kanaliküllerine salgılanırlar. Salgılama esnasında hepatosit ile kanalikül arasındaki safra konsantrasyonu farkı 20 ile 200 kat arasında olup bu Translobüler safra asidi gradienti olarak adlandırılır (Haubrich ve diğ. 1985). Disse aralığı ile kanaliküler aralık arasındaki bağlantı bölgeleri, safra asitlerinin geçişine izin vermeyecek kadar dar olup su ve elektrolitler kanaliküllere bu kısımlardan geçerek safra salgısına karışırlar. Bu şekilde kanaliküler safra salgısı meydana getirilmiş olur (West 1991).

1.3.1.2. Safra Asidine Bağımlı Olmayan Safra Sentezi

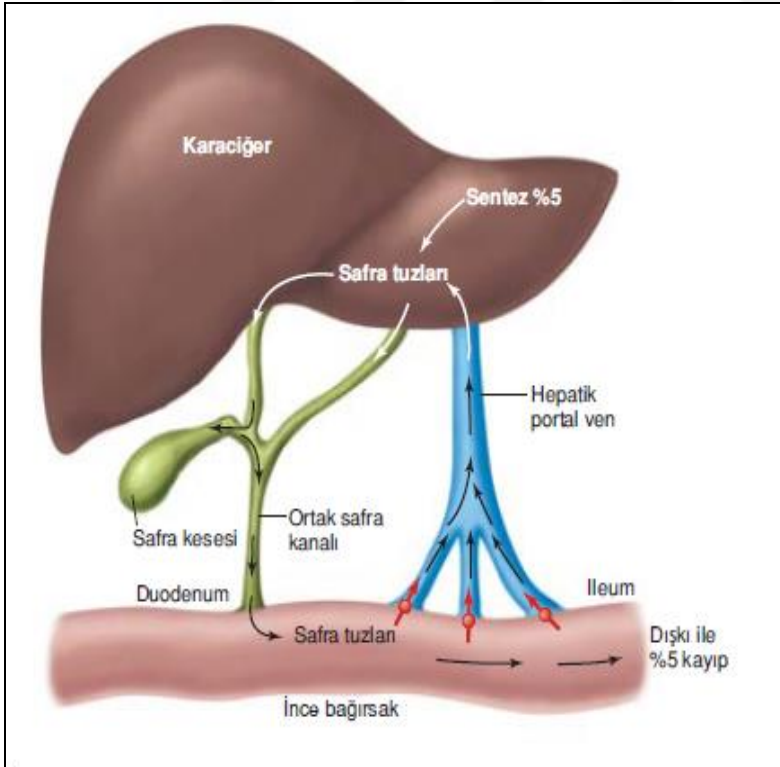
Bu safra sentezi safra asitlerinin varlığına bağlı olmaksızın bikarbonat, farklı proteinler ve glutation gibi ozmotik yapıları değişik maddelere bağlı olarak gerçekleşen safra akımıdır. Bu akım fenobarbital, glukagon, insülin ve hidrokortizon gibi ajanlardada sağlanabilmektedir. Safra asidine bağlı olmayan safra akımı için gerekli enerji Na/K/ATPaz tarafından indirekt olarak sağlanır (Haubrich ve diğ. 1985).

1.3.2. Safra Asitlerinin Enterohepatik Siklusu

Sentezlenen safra asitlerinin, safra tuzlarına dönüştürüldükten sonra oddi sfinkterinden duodenuma sekresyonu gerçekleşir. Barsakta, safra asitlerinin bir bölümü sekonder safra asitlerine çevrilir ve barsakta, mevcut bulunan primer ve sekonder safra asitlerinin geri emilerek V.porta aracılığı ile Karaciğere dönerek yeniden barsağa atılmaları şeklinde gerçekleşen dolaşıma Enterohepatik dolaşım denir. Safra ile sekrete edilen maddelerden, safra asitlerinin tekrar kullanıma uygun faydalı bir işlevi olduğundan enterohepatik dolaşıma sadece safra asitleri girmektedir. Böylece barsaktan gelen safra asitleri, uygun bir şekilde geri emilerek tekrar kullanılırlar. Primer ve sekonder safra asitleri, tüm barsak boyunca pasif olarak geri emilmekle beraber özellikle distal İleumdan aktif olarak sodyuma bağlı olarak geri emilmektedir. Bu mekanizma, Na/K/ATPaz tarafından oluşturulan sodyum gradientine bağlı olarak işlemektedir. Safra asitleri, oldukça büyük moleküller olduklarından pasif emilimleri büyük oranda yağda çözünürlüklerine

bağlı gerçekleşmektedir. Özellikle barsak florasındaki bakteriler, safra tuzlarını dekonjuge ederek, pasif emilimi yaklaşık 9 kat arttırmırlar. Geri emilen safra asitleri, V.porta aracılığı ile karaciğere taşınır. Safra asitleri, hidrofobik özellikte olduğundan, portal kanda büyük oranda Albümin ile nonkovalant bağlar oluşturarak, çok az olarak lipoproteinler tarafından taşınırlar. Hepatositler, bu şekilde taşınan safra asitlerini, glisin veya taurin ile konjuge ederek, safra tuzlarına çevirir ve safra kanaliküllerine sekrete ederler (Champe ve Harvey 1994).

Enterohepatik dolaşımın, 4-10 defa/gün olarak gerçekleştiği gösterilmiştir. Dolaşımın turnover hızı, genellikle yemeklere bağlı değişiklik göstermektedir. Yemek miktarı ve sıklığının bu sayıyı artırıp veya azaltması ile birlikte, toplamda duodenuma yapılan safra tuzu sekresyonu, günlük 15-30 gr arasındadır. Barsaktan, enterohepatik dolaşım ile safra tuzlarının hemen tamamı emilerek tekrar kullanıma verilmektedir. Günlük gaita ile safra kaybı 0.5 gr olup karaciğer günde 0.5 gr safra sentezlemektedir. Toplam olarak mevcut safra asidi havuzu ise 2-4 gr kadardır (Haubrich ve diğ. 1985, Johnson 1998). Enterohepatik safra dolaşımının şematik görünümü Çizim 1.9'da gösterilmektedir.



Çizim 1.9. Enterohepatik Safra Dolaşımı (Widmaier ve diğ 2014).

1.3.3 Safranın Fonksiyonu ve İçeriği

Safra asitleri, temel olarak iki önemli fonksiyona sahiptir. Bunlardan birincisi yağların sindirimi ve emilimine yardımcı olmak, ikincisi ise metabolizma tarafından üretilen önemli yıkım ürünlerinin atılımını sağlamaktır.

Safra asitleri, hem polar hem de nonpolar yüklü yüzeyleri olması sebebiyle sindirim kanalındaki yağları, emülsifiye eder ve bu sayede büyük yağ moleküllerinin pankreatik lipaz enzimi tarafından parçalanabilecek boyutlara küçülmesini sağlarlar. Safra asitleri, hem kolesterolün bir metabolik ürünüdürler hem de kolesterolün atılımını sağlamak için safra içindeki çözünürlüğünü sağlarlar. Kolesterol ve diğer tüm yağ molekülleri, hidrofobik özelliktedirler ve safra asitleri deterjan benzeri etki göstererek, tüm yağ moleküllerinin miçeller oluşturmasını sağlamaktadır. Emülsifiye edici özellikleri ile yağların emilimini artırıcı etki gösterdikleri gibi, bu yağların emilimini düzenlemeye de yardımcı olarak özellikle yağda eriyen vitaminlerin emilimini sağlarlar (Champe ve Harvey 1994, Haubrich ve diğ.1985).

Safra asitlerinin, ikinci önemli görevleri, önemli metabolik yıkım ürünlerinin atılımını sağlamaktır. Bu yıkım ürünlerinin başlıcaları Kolesterol ve Bilirubin (Guyton ve Hall 2001).

Safra içeriğinde en fazla bulunan maddeler, safra asitleridir. Bu asitlerin de, miktar olarak sıralaması; Kolik asit, Kenodeoksikolik asit, Deoksikolik asit ve Litokolik asit şeklindedir. Safradaki oranları 4:2:1 eser olarak sıralanmaktadır.

Fosfolipitler (Lesitin), safranın ikinci en büyük bileşenidirler. Fosfolipitler, özellikle miçel oluşumuna bağlı kolesterol çözünürlüğünün sağlanmasında, safra tuzlarının etkisini artırıcı etki gösterirler.

Kolesterol, safra miktarının yaklaşık %4 kadarını oluşturur. Safra pigmentleri (Bilirubin), safranın yaklaşık olarak %2'sini oluşturur. Safranın bileşimi Çizim 1.10'da gösterilmiştir.

Safranin Bileşimi				
	Karaciğer Safrası		Safra Kesesi Safrası	
Su	97.5	gr/dl	92	gr/dl
Safra tuzları	1.1	gr/dl	6	gr/dl
Bilirübin	0.04	gr/dl	0.3	gr/dl
Kolesterol	0.1	gr/dl	0.3-0.9	gr/dl
Yağ asitleri	0.12	gr/dl	0.3-1.2	gr/dl
Lesitin	0.04	gr/dl	0.3	gr/dl
Na ⁺	145	mEq/lt	130	mEq/lt
K ⁺	5	mEq/lt	12	mEq/lt
Ca ⁺	5	mEq/lt	23	mEq/lt
Cl ⁻	100	mEq/lt	25	mEq/lt
HCO ₃ ⁻	28	mEq/lt	10	mEq/lt

Çizim 1.10. Safranin bileşimi (Guyton ve Hall 2001).

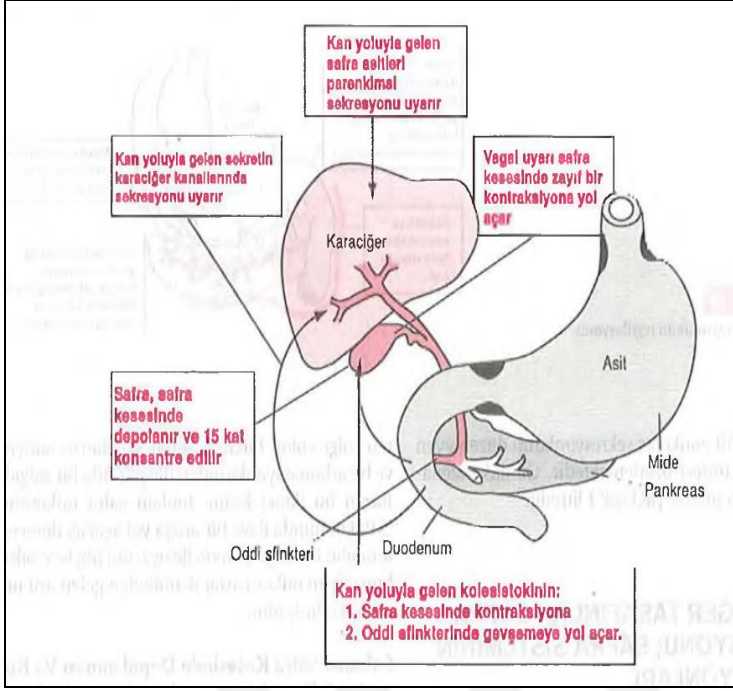
Safra bunların dışında az miktarda lipovitaminler, suda çözünen vitaminler, östrojen steroidleri, immunoglobulinler, su, elektrolitler, değişik miktar ve sayıda makromoleküller ile eksojen toksik maddeler içerir (Önür ve Beyler 2001, Champe ve Harvey 1994).

1.3.4. Safranin Salgılanması, Depolanması ve Boşaltımı Süreci

Safra, ilk olarak hepatositler tarafından hepatik hücreler arasında yer alan safra kanaliküllerine salgılanır. Safra kanaliküllerine salgılanan bu safra sıvısı; safra asitleri, kolesterol ve organik maddeler içerir ve bu hepatik safra bileşimi, kan plazmasına benzeyen izotonik özellikte bir salgıdır. Safra salgısı, buradan interlobüler septumlara, daha sonra terminal safra kanallarına dökülür. Safra kanalları, birbirleri ile birleşerek karaciğer içinde DHD ve DHS'i oluştururlar ve DHC olarak karaciğeri terk ederler. Vesica biliaris'ten gelen DCY ile birleşerek DCH'yi oluşturur ve duodenumda oddi sfinkterinden barsak lümenine salgılanır. Safranin, hepatositler tarafından ilk salgılanmasından sonra safra kanalları boyunca seyri esnasında kanal ve kanalcıkları döşeyen epitel hücrelerinden ek bir kısım eklenir. Sodyum ve Bikarbonat iyonlarından oluşan bol sulu bu salgı, bazen safra miktarını iki katına kadar arttırabilir. Bu salgı, sekretin ile uyarılır ve miktarı artar, böylece mideden gelen asit nötralize edilmiş olur (Guyton ve Hall 2001).

Hepatositler tarafından sürekli olarak salgılanan safra, ihtiyaç halinde duodenuma boşaltılması gerekinceye kadar Vesica biliaris'te depolanır. Vesica biliaris'in hacmi, 30-60 ml olduğu halde 12 saat boyunca salgılanan safrayı depolayabilir. Vesica biliaris mukozası, salgılanan safranın su, sodyum, klorür ve diğer elektrolitleri devamlı olarak absorbe eder, buna bağlı olarak da safra tuzları, kolesterol, lesitin, bilirubin gibi safra içeriği konsantre edilmektedir. Konsantrasyon işlemi, sodyumun safra kesesi epitelinden aktif transporu ile gerçekleşir. Buna sekonder olarak, klor, su ve diğer elektrolitlerin absorpsiyonu gerçekleşmektedir. Safra kesesi, bu şekilde safrayı 5 kez konsantre edebilir ve bu işlem maksimum 20 keze kadar çıkabilir.

Gastrointestinal sisteme, besinlerin girmesini takiben yaklaşık ilk yarım saatte besinler duodenuma girmeye başlar, yağ içeren besinlerin varlığı ile safra kesesi boşalmaya başlar. Safra kesesinin boşalmasının esas sebebi, kesenin ritmik kontraksiyonlarıdır, bu kontraksiyonlarla eş zamanlı olarak da oddi sfinkterinin gevşemesi gerçekleşir ve böylece etkin bir boşalma meydana gelmektedir. Safranin kontraksiyonunu başlatan en güçlü uyarıcı, Kolesistokinin hormonudur. Açlık durumunda, özellikle oddi sfinkterinin sağladığı yüksek basınç DCH'den duodenuma safra akımını engellemektedir. Bu sayede, Duodenal içeriğin safra ve pankreatik kanallara geri kaçması engellenir ve safra kesesine safranin dolması ve konsantre edilmesi sağlanır. Duodenum mukozasından, gıdalardaki yağ asitleri ve amino asitlere (özellikle Fenilalanin ve Triptofan) bağlı olarak salgılanan Kolesistokinin hormonu safra kesesinin ritmik ve güçlü kontraksiyonunu sağlarken, oddi sfinkterinin direncini azaltarak gevşemesine sebep olmaktadır. Kolesistokinin hormonu, aynı zamanda Hepatositlerin safra salgısını arttırması yönünde bir etki gösterir ve böylece Duodenuma gelen bilier içerik miktarını da arttırır. (Guyton ve Hall 2001, Braunwald ve diğ. 2004). Çizim 1.11'de Safra sekresyonu ve boşalması gösterilmiştir.



Çizim 1.11. Safra sekresyonu ve boşalması (Guyton ve Hall 2001).

1.3.5. Safra Taşı Oluşumu Etyopatogenezi

Primer safra asitleri, Kolik ve Kenodoksikolik asit olup sentezleri karaciğer hepatositlerinde Kolesterolden yapılmaktadır. Sentez sonrası, Glisin ve Taurinle konjuge edildikten sonra safraya sekrete edilirler. Safra salgısında Glisin, Taurin konjugat oranı 3/1 olarak bulunmaktadır. İkincil safra asitleri, Deoksikolik asit ve Litokolik asit barsak lümeninde bakteriler tarafından birincil safra asitlerinin metaboliti olarak sentezlenirler.

Kolesterol, moleküler yapısı itibarı ile sulu ortamlarda çok az erir halde bulunabilir. Safra asitleri sulu çözeltilerde deterjan etkisi gösterirler. Safra asitleri, 2 mm kritik konsantrasyon üzeri konsantrasyonlarda Miçel adlı moleküler çökelti oluştururlar. Kolesterolün, safra içinde bu sayede taşınabilmesi safra içindeki total lipid konsantrasyonu ile lesitin ve safra asitlerinin göreceli konsantrasyonlarına bağlıdır. Bu konsantrasyonların normal değerleri, eriyebilir miçel oluşumunu, dolayısıyla Kolesterolün biliyer atılımını sağlamaktadır. Normal koşullarda kolesterol, suda erimediğinden miçel veya veziküller halinde suda bulunur. Salgılanan kolesterol ve fosfolipitler, safra asitlerinin yardımıyla suda eriyebilir miçellere dönüştürülerek taşınırlar (Braunwald ve diğ. 2004).

Safra salgısının içeriğindeki anormal değişiklikler, safra taşlarının oluşumuna neden olurlar. Temelde üç ayrı tip safra taşı vardır.

I. Kolesterol taşları

II. Siyah Pigment taşları; Bilirubin ve farklı miktarlarda Kalsiyum tuzlarından oluşur.

III. Kahverengi Pigment taşları; Safra pigmenti, amorf maddeler, mukus glikoproteinleri ve kalsiyum tuzları içerir.

Safra taşlarının, yapılan kimyasal %70-90 kadarının kolesterol içeren kolesterol taşlarından oluştuğu gösterilmiştir (Çavuş ve Karaca 2013, Feldman ve diğ. 2010). Kolesterol safra taşları, %50'den fazla kolesterol monohidratla birlikte kalsiyum tuzları, safra pigmentleri, proteinler ve yağ asitlerinden meydana gelirler (Braunwald ve diğ. 2004.)

Kolesterol safra taşlarının oluşumunda üç önemli mekanizma rol almaktadır.

- I. Safra salgısında kolesterol doygunluğu (Süpersatürasyon),
- II. Hareketli pro-nükleasyon protein faktörleri (Çekirdekleşme),
- III. Safra kesesi hipomotilitesi (Marscall ve Einarsson 2007).

I) Safra salgısında kolesterol doygunluğu (Süpersatürasyon)

Kolesterol yapısı itibarı ile suda erimez, su içinde miçel veya veziküller halinde taşınır. Kolesterol ve fosfolipitler, safra içine tek tabakalı iki katlı veziküller halinde salgılanırlar. Safra asitleri, kolesterol ve fosfolipitlerle birlikte miçeller oluşturur böylece kolesterol transportu sağlanmış olur. Salgılanan kolesterol, safra asitleri ve fosfolipitlerden fazla olduğunda, kolesterolden zengin stabil olmayan veziküller ortamda birikmeye başlar ve bir süre sonra bu veziküller birleşerek içerdikleri kolesterol kristalleri çökelmeye başlar.

Safra içeriğindeki kolesterolün artması, litojenik safra oluşumundaki en önemli faktördür. En önemli nedenleri,; şişmanlık, kalori, kolesterolden zengin diyet ve kullanılan bazı ilaçlardır (Clofibrate). Taş oluşumunda, kandan karaciğere kolesterol alımının artması

ve/veya kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktaz aktivitesinin artmasının da etkisinin olduğu ve genetik yatkınlığın safra taşı oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Safra taşlı hastalarda, yüksek kolesterol bilier kolesterol miktarını artırırken, genetik yatkınlığı olmayan yüksek kolesterolü diyetle beslenen kişilerde bu artış görülmemektedir. Safra taşlı hastaların birçoğunda, safra asit sentezi için gerekli olan 7 α -hidroksilaz aktivitesi azalmış olabilir. Bununla birlikte görülmektedir ki, biliyer kolesteroldeki safra asitlerine ve fosfolipitlere nazaran göreceli artış temel olarak kolesterol hipersekresyonuna bağlıdır. Kolesterolün, safradaki süpersatürasyonuna katkıda bulunması olası iki safra asit salgı bozukluğu da ayrıca mevcuttur,

i. Safra asit havuzunun azalması

ii. Kolik asidin deoksikolik aside çevriminin hızlanması.

Bu bozukluklara bağlı olarak, primer safra asitlerinin kolona hızlı kaybı gerçekleşir ve deoksikolik asit üretiminin artışı ile birlikte kolesterolün safradaki miktarı da artış gösterir (Braunwald ve diğ. 2004.)

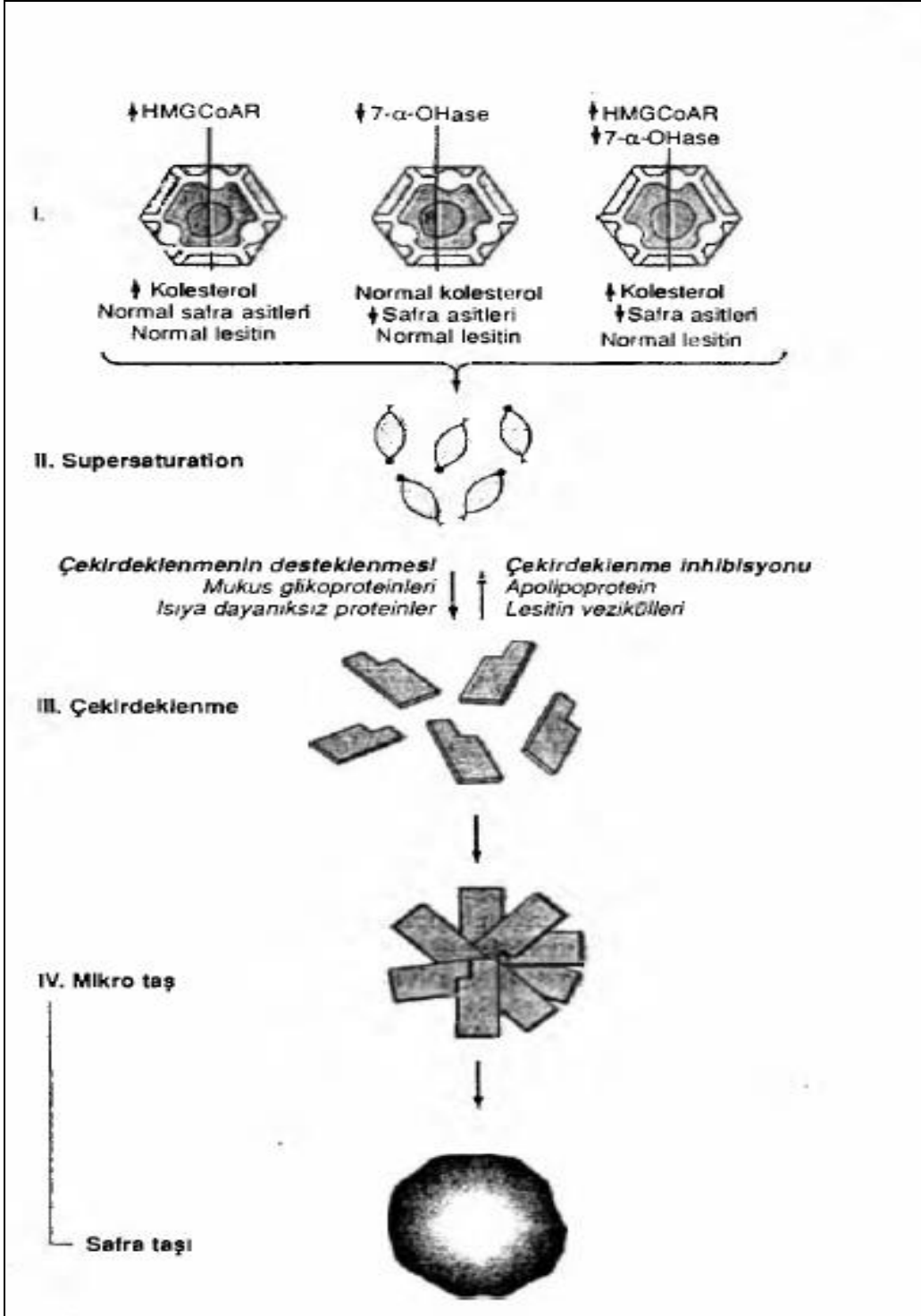
II) Hareketli pro-nükleasyon protein faktörleri (Çekirdekleşme)

Safra salgısındaki kolesterol, monohidrat kristallerinin çekirdek oluşturması aslında taş oluşumunda en önemli özelliktir. Safra içinde, Müsin ve benzeri glikoproteinler ile ısıya dayanıksız bazı proteinler çekirdekleşmeyi arttırıcı özellik gösterirken, Apolipoprotein A I ve A II ile lesitin vezikülleri çekirdekleşmeyi inhibe edici özellik gösterirler. Çekirdekleşmede muhtemelen müsin benzeri büyük proteinler belirgin matrix molekülü gibi davranarak jel tabakası içinde veziküler füzyon ile sıvı kristalleri oluşumunu başlatmaktadırlar ve sonrasında katı kolesterol monohidrat kristallerinin çekirdekleşmesi ile devam etmektedir. Bu şekilde taş oluşumu için zamana ihtiyaç vardır. Çekirdekleşmeye en önemli katkı yapan faktör safra kesesi stazıdır (Çavuş ve Karaca 2013, Braunwald ve diğ. 2007).

III) Safra kesesi hipomotilitesi

Safra kesesinde taş olan hastaların, çok büyük kısmında safra kesesinde boşalma bozukluğu gösterilmiştir. Safra içeriği, zamanında ve tam olarak boşalabilirse süpersatüre ve kristalleşmeye başlamış safra salgısı içinde makroskopik taş oluşumu ilerleyemez ve büyüyemez.

Taş oluşumu olan hastalarda, yapılan çalışmalar özellikle kese hacminin arttığını ve safra kesesinin uyarılmasından sonra boşalmanın azaldığını gösterilmiştir. (Braunwald ve diğ. 2004). Çizim 1.12 Safra taşı oluşumu gösterilmektedir.



Çizim 1.12. Safra taşı oluşumu (Braunwald ve diğ. 2004)

1.4. Karaciğer, Safra Kesesi ve Safra Yolları Anatomisi

1.4.1. Karaciğer Makroskopik Anatomisi

Karaciğer, ortalama 1200-1600 gr arasında bir ağırlığa sahip olup vücut ağırlığının yaklaşık %2 kadarını oluşturmaktadır. Karaciğer, bu büyüklüğü ve işlevleri itibarı ile vücuttaki en büyük bezdir (Arıncı ve Elhan 2001). Karaciğer, abdomenin üst sağ tarafında, regio hypocondriaca dexter'in tümünü doldurur ve regio epigastrica'dan regio hypocondriaca sinistra'da linea medioclavicularis sinistraya kadar uzanmaktadır. Erkeklerde 1400-1800 gr olan karaciğer, kadınlarda 1200-1400 gr kadar ağırlığa sahip olup elastiki ve sağlam olduğu halde kolay parçalanabilen gevrek bir yapıya sahiptir (Arıncı ve Elhan 2001, Gray's 2007, Scandalakis ve diğ. 2000).

1.4.1.1. Karaciğerin yüzeyleri ve Komşulukları

Karaciğerin iki yüzü ve iki kenarı vardır. Yüzler, Facies diaphragmatica ve Facies visceralis olarak kenarlarda Margo posterior ve Margo inferior olarak adlandırılır.

Facies Diaphragmatica: Karaciğerin büyük olan ve diaphragma ile komşu olan yüzüdür. Baktığı yönler göre;

- Pars Superior
- Pars Anterior
- Pars Posterior
- Pars Dextra bölümlerine ayrılır.

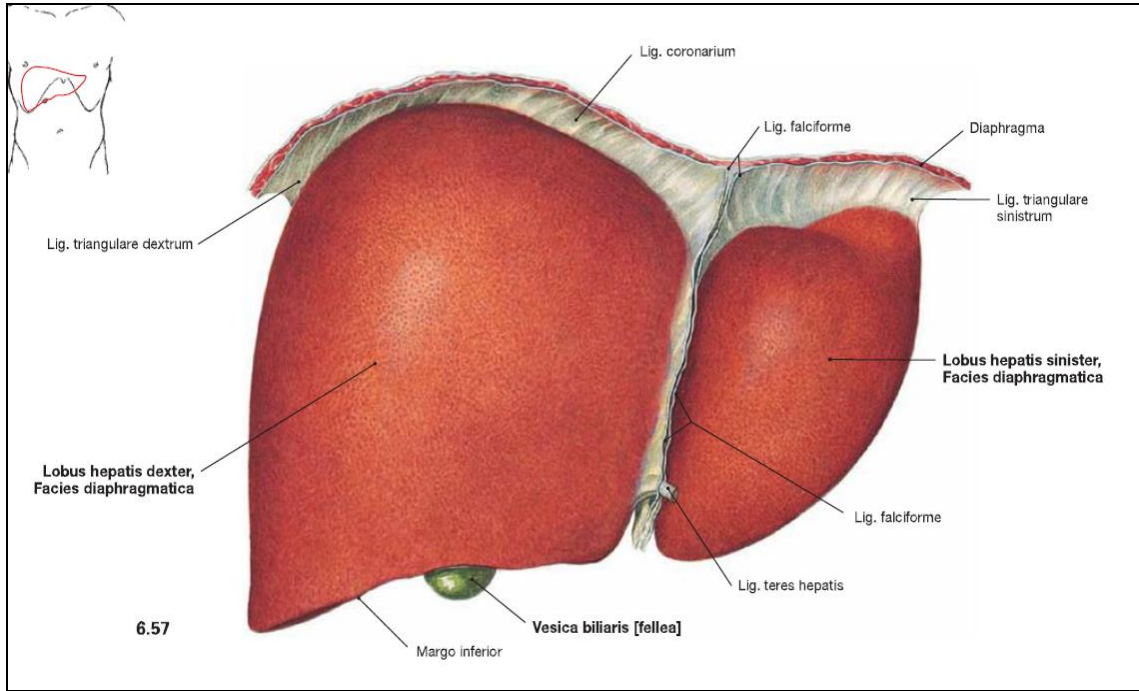
Pars Superior: Facies diaphragmatica'nın üst kısmı olup üstte diaphragma kubbesi ile plevra ve akciğerle, solda ise perikardium ve kalp ile komşuluğu vardır. Kalbin yerleştiği kısımda hafif bir çukurluk yer alır ve burası impressio cardiaca olarak adlandırılır. Pars superior'un büyük bir kısmı periton ile kaplıdır ve sadece arka kısımda küçük bir alanda periton yer almaz.

Pars Anterior: Facies diaphragmatica'nın ön kısmıdır. Bu yüz sağda 6.-10.costalar ve kıkırdakları ile solda ise 7.-8.costalar ve kıkırdakları ile komşudur. Orta hatta Processus

xiophoideus ve hemen altta karın ön duvarı ile komşuluğu vardır. Bu yüz Ligamentum falciforme hepatis'in yerleştiği kısım hariç tamamen periton ile örtülüdür.

Pars Posterior: Sağ tarafta geniş ve küt solda ise nispeten dar bir anatomiye sahip olan bu kısmın orta kısmı, arkada Corpus vertebra üzerine oturduğundan konkav bir yapıdadır. Konkav olan bu yapının, sağında Vena cava inferior'un geçtiği Sulcus vena cavae yer alır. Sulcus vena cavae'nin, solunda embriyonik dönemde var olan Ductus venosus'un kapanması ile oluşan Ligamentum venosumun yer aldığı Fissura ligamenti venosi yer alır. Sulcus vena cava ile Fissura ligamenti venosi arasında Lobus caudatus vardır. Sulcus vena cavae'nin sağında bir kısmı Facies visceraliste olmak üzere İmperssio suprarenalis yer alır. Burası Glandula suprarenalis'in oturduğu kısımdır. Fissura ligamenti venosi'nin arka ucunun solunda özofagusun mideye bağlandığı yer mevcut olup buraya impressio oesophagea denir. Pars posterior'un büyük bir kısmı peritonsuz olup, Ligamentum coronarium içinde kalan kısma Area nuda adı verilir

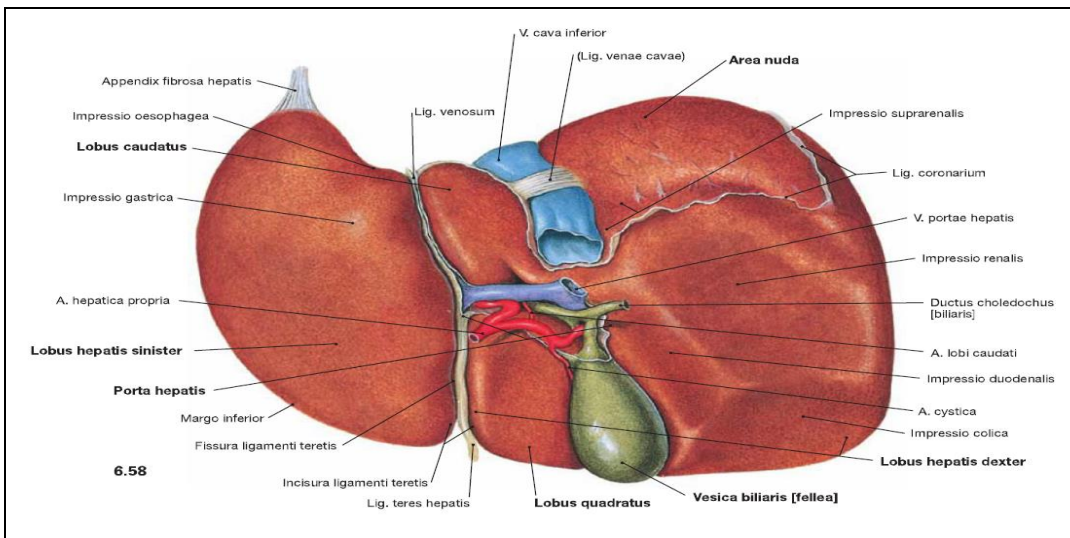
Pars Dextra: Facies diaphragmatica'nın, peritonla örtülü kısmı olup önden diaphragma aracılığı ile costalarla komşudur (Arıncı ve Elhan 2001, Gray's 2007, Scandalakis ve diğ. 2000, Özsoy 2009). Karaciğer diyafram yüzeyi Çizim 1.13'te gösterilmektedir.



Çizim 1.13. Karaciğer diyafram yüzeyi (Paulsen ve diğ 2013).

Facies Visceralis: Karaciğerin, abdominal organlarla komşu olan konkav alt yüzüdür. Bu yüzde, komşu organların izleri belirgindir. Karaciğere giren ve çıkan yapıların, bulunduğu porta hepatis bu yüzde yer alır. Porta hepatis'ten, karaciğer Vena porta hepatis, arteria hepatica propria dalları ve sinir ağlarına ait dallar girerken, Ductus biliarisler ve lenfatik damarlar çıkarlar. Porta hepatisin, her iki yanında arkadan öne doğru iki sagittal seyirli iki oluk bulunur. Sağda yer alan oluk, sulcus sagittalis dextra olup ön kısmında vesica biliaris'in oturduğu fossa vesica biliaris arka kısmında ise vena cava inferior'un oturduğu sulcus vena cavae yer alır. Solda yer alan yapı ise fissura sagittalis sinistra olarak adlandırılır. Fissura sagittalis sinistra'nın, önde yer alan kısmında ligamentum teres hepatis yer alır ve burası fissura ligamenti teretis olarak adlandırılır. Yapının arkada kalan diğer yarısında ise ligamentum venosum yer alır ve burasıda fissura ligamenti venosi olarak isimlendirilir. Her iki sagittal yapı, ortada Porta hepatis ile birleştirilir böylece bu yüzde H şeklinde bir oluşum meydana gelir. Facies visceralis'te, porta hepatis, fossa vesica biliaris, sulcus vena cavae, fissura ligamenti venosi hariç her yeri peritonla kaplıdır.

Karaciğerde, sulcus sagittalis dextra'nın sağında kalan kısma lobus hepatis dexter, fissura sagittalis sinister'in solunda kalan kısma ise lobus hepatis sinister denilir. Her iki oluğun, arasında olmak üzere porta hepatisin anteriorunda kalan kısım, lobus quadratus, posteriorunda kalan kısım ise lobus caudatus olarak isimlendirilir (Arıncı ve Elhan 2001, Gray's 2007, Scandalakis ve diğ. 2000, Özsoy 2009, Blumgart ve Fong 2007). Karaciğer visceralis yüzeyi Çizim 1.14 'te gösterilmektedir.



Çizim 1.14. Karaciğer visceralis yüzeyi (Paulsen ve diğ 2013).

1.4.1.2. Karaciğerin Ligamentleri

Karaciğer, toplamda 6 adet ligament ile karın ön duvarı iç yüzüne ve diaphragma'ya tutunur. Bu bağlardan beş tanesi peritoneum'un oluşturduğu (Ligamentum falciforme hepatis, Ligamentum coronarium, Ligamentum hepatorenale, Ligamentum triangulare dextrum, Ligamentum triangulare sinistrum) biri ise embriyolojik v.umblicalis'in kapanması ile oluşan bağıdır (Ligamentum teres hepatis).

- **Ligamentum falciforme hepatis:** Karaciğerin, lobus dexter ve lobus sinister'ini örten periton yaprakları orta hattın biraz sağında birleşerek karın ön duvarı ve diafragma'nın alt yüzüne doğru uzanır. Bu iki periton yaprağı arka-yukarda tekrar ayrılırlar ve Ligamentum coronarium'un ön iki yaprağını oluştururlar.

- **Ligamentum coronarium hepatis:** Karaciğerin, ön yüzündeki periton diaphragma'ya geçerek öne uzanırken, arka yüzü örten periton alt yüze geçerek arkaya doğru uzanır. Her iki periton yaprağı arasında belirgin bir mesafe kalır ve burası peritonsuz bir alandır. Bu alana Area nuda, bölgeyi çevreleyen peritoneal yapıya da Ligamentum coronarium hepatis adı verilir.

- **Ligamentum hepatorenale:** Ligamentum coronarium hepatis'in arka yaprağı diaphragma'nın alt yüzünden sağ böbrek ve sağ böbrek üstü beze uzanır.

- **Ligamentum triangulare dextrum:** Area nuda'nın sağ ucunda birleşen Ligamentum coronarium hepatis'in ön ve arka yapraklarıdır.

- **Ligamentum triangulare sinistrum:** Area nuda'nın sol ucunda, birleşen Ligamentum coronarium hepatis'in ön ve arka yapraklıdır. Her iki triangular ligament karaciğeri diaphragma'ya bağlamaktadır.

- **Ligamentum teres hepatis:** Doğum sonrası oblitere olan Vena umblicalis'in kalıntısı olup Ligamentum falciforme hepatis'in iki yaprağı arasında ve serbest alt kenarı boyunca uzanmaktadır.

1.4.1.3. Karaciğerin Lobüler Anatomisi

Karaciğer, Lobus hepatis dexter, Lobus hepatis sinister, Lobus caudatus ve Lobus quadratus olmak üzere dört lobdan oluşmaktadır. Lobus hepatis dexter ve sinister'i, ön ve üst yüzde Ligamentum falciforme hepatis ayırmaktadır. Facies diaphragmatica'da, böylece iki lob görünürken Facies visceralis'te sulcus sagittalis dextra'nın sağında Lobus hepatis dexter, Fissura sagittalis sinistra'nın solunda ise Lobus hepatis sinister bulunmaktadır. Bu iki yapının arasında olmak üzere porta hepatis'in önünde Lobus quadratus, arkasında ise Lobus caudatus yer almaktadır (Arıncı ve Elhan 2001, Yıldırım 2004).

- **Lobus hepatis dexter:** Lobus dexter, lobus sinisterden 6 kat daha büyük olup sağ hipokondrium bölgesinde yer alır. Lobların sınırlarını facies diaphragmatica'da Ligamentum falciforme hepatis, facies visceralis'te ise fissura sagittalis sinistra çizmektedir. Bu yüzde impressio renalis, impressio colica, impressio duodenalis ve vesica biliaris yer alır.

- **Lobus hepatis sinister:** Lobus hepatis, dexter'den daha küçük olup yaklaşık olarak tüm karaciğerin 1/6'sını oluşturur. Lobus hepatis sinister, esas olarak epigastrium'da olup küçük bir kısımda sol hipokondrium'da yer alır. Konveks olan facies diaphragmatica diaphragma ile ,konkav olan facies visceralis ise mide ile komşudur. Facies visceralisteki mide komşuluğu impressio gastrica'yı oluşturur. Sol ucu linea medioclavicularis'te sonlanır ve bu uçta bulunan bağ dokudan oluşan uzantıya appendix fibrosa hepatis denmektedir.

- **Lobus quadratus:** Lobus hepatis dexter'in, facies visceralisinde porta hepatis'in ön tarafında bulunur. Önünde margo inferior, arkada porta hepatis, sağda fossa vesica biliaris, solda ise fissura ligamenti teretis yer alır.

- **Lobus caudatus:** Lobus hepatis dexter'in, facies visceralisinde porta hepatis'in arka tarafında 10. ve 11. thoracal vertebralar hizasında yer alır. Önünde porta hepatis, sağ yanda sulcus vena cava, sol yanda ise fissura ligamenti venosi yer alır. Lobus caudatus'un, önde iki adet uzantısı mevcut olup bunlardan sağda olan processus caudatus, daha kalın ve solda olana ise processus papillaris adı verilir.

1.4.1.4. Karaciğerin Anatomik Segmentasyonu

Karaciğer, sulcus sagittalis dextra'nın iki yanında kalan pars dextra hepatis ve pars sinistra hepatis isimli iki ana kısma ayrılır. Bu iki ana kısım ise segmentlere ayrılırlar.

i. Pars dextrahepatis

- Divisio medialis dextra
- Segmentum anterius mediale dextrum (Segmentum V)
- Segmentum posterius mediale dextrum (Segmentum VII)
- Divisio lateralis dextra
- Segmentum anterius laterale dextrum (Segmentum VI)
- Segmentum posterius laterale dextrum (Segmentum VII)

ii. Pars sinistrahepatis

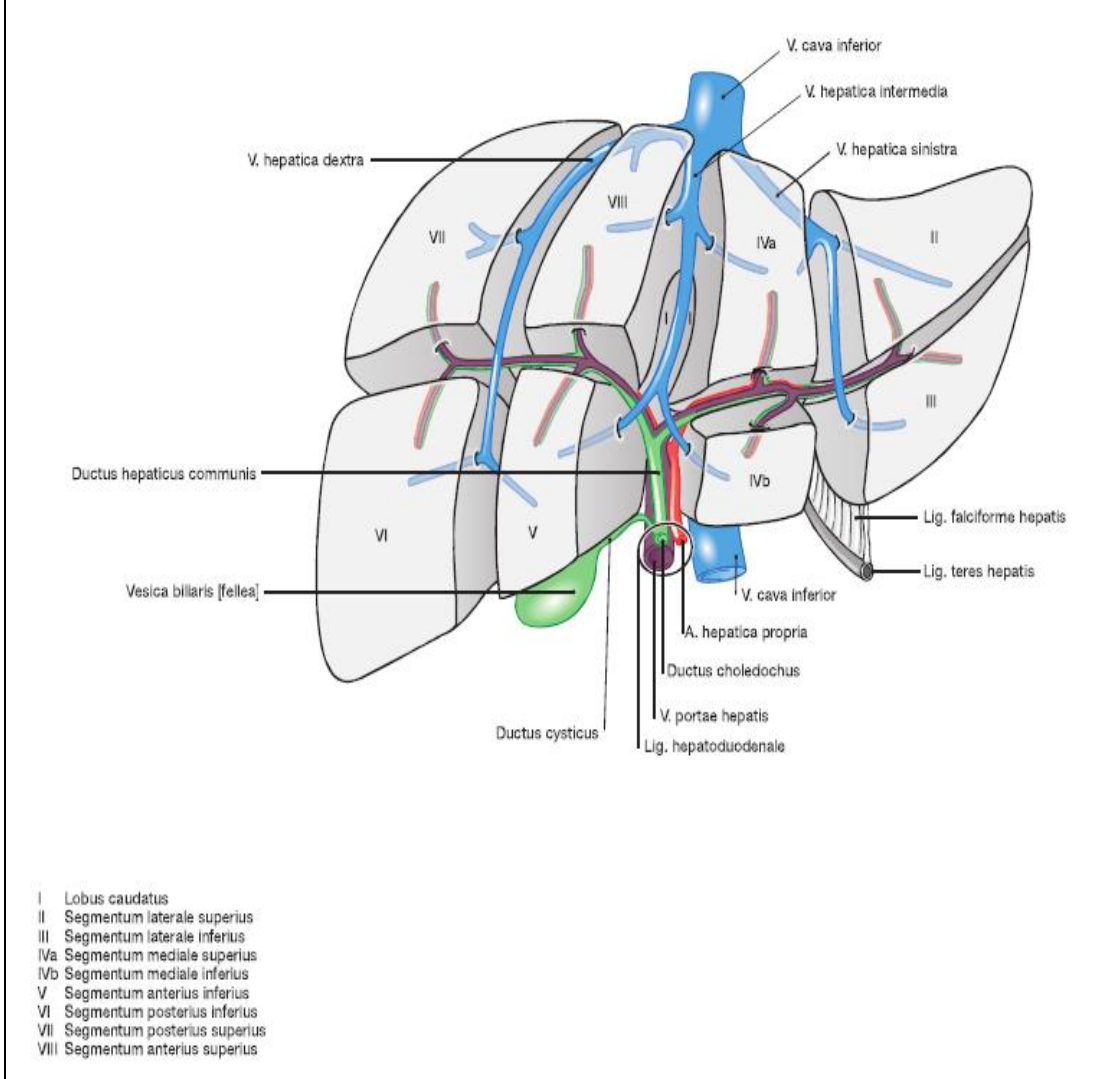
- Divisio lateralis sinistra
- Segmentum laterale sinistrum (Segmentum II)
- Segmentum anterius laterale sinistrum (Segmentum III)
- Divisio medialis sinistra
- Segmentum mediale sinistrum (Segmentum IV)

iii. Pars posterir hepatis; Lobus Qaudatus

- Segmentum posterior (Segmentum I)

Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimleri olan lobuli hepatis'lerin, birçoğu birleşerek segmentleri oluştururlar. Lobuli hepatislerin, ortasında yer alan vena centralis'ler de daha büyük karaciğer venlerine ve vena segmentalis'lere bağlanırlar, bu venler de kendi aralarına birleşerek vena hepatica'yı meydana getirirler bu venler ise vena cava inferior'a bağlanırlar. Kesitlerde, lobuli hepatis'lerin köşesinde, az miktarda bağ doku

ile sarılı olarak vena porta hepatis, arteria hepatica ve ductus biliaris dalları beraber bir kılıf içinde bulunurken ,vena hepatica'nın dalları kılıfın dışında ve ayrı olarak bulunurlar. Bu haliyle Vena hepatica'lar, karaciğer segmentasyonuna uymazlar (Arıncı ve Elhan 2001, Paulsen diğ 2011). Karaciğerin anatomik segmentasyonu Çizim 1.15'te gösterilmektedir.



Çizim 1.15. Karaciğerin anatomik segmentasyonu (Paulsen ve diğ 2011).

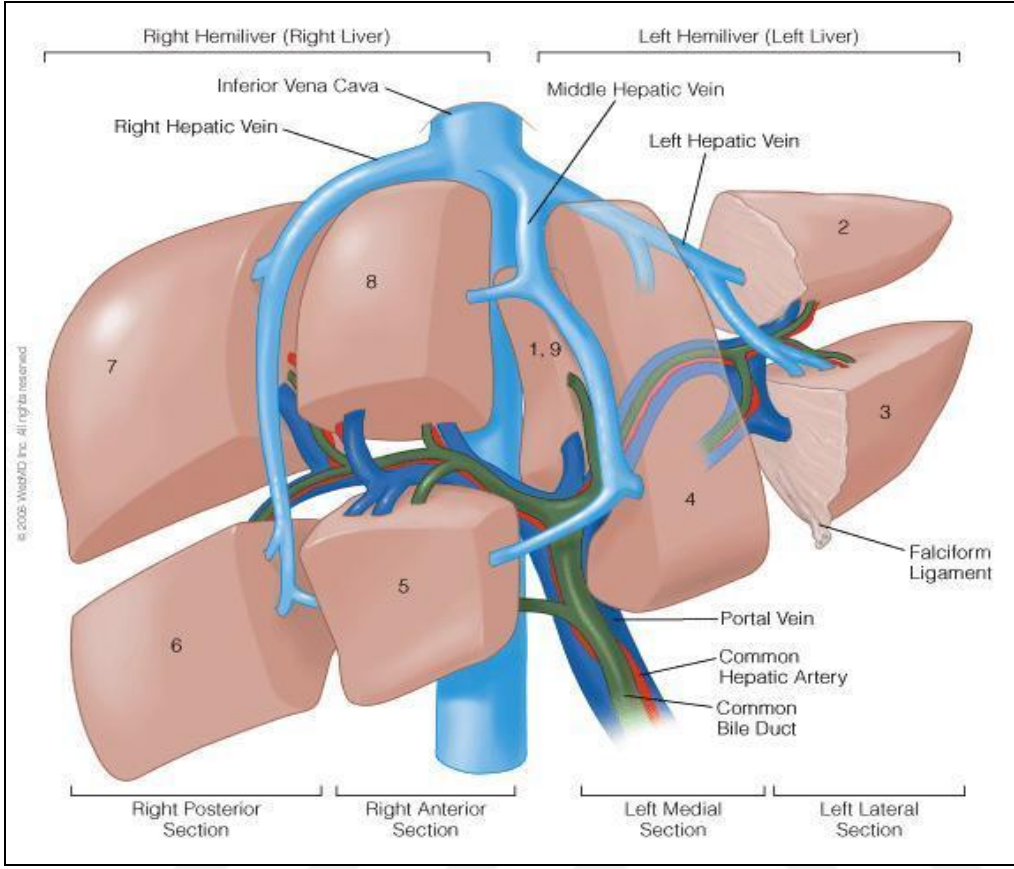
1.4.1.5. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi

Karaciğerin anatomik sınıflaması, antik çağlara kadar gitmektedir. Galen (MS, 130-200) karaciğer anatomisini tanımlamış ve karaciğeri 5 loba ayırmıştır. Bu sınıflama 16.yüzyıla kadar devam etmiştir. 1654 yılında F.Glisson (1597-1677) karaciğerin intrahepatik anatomisi ve çevresindeki konnektif doku üzerinde çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalar genel olarak karaciğerin makroskopik görünüşüne göre yapılmaktaydı.

Karaciğerin fonksiyonel sınıflandırılması, 1898 yılında Cantilie'nin yaptığı çalışmalar ile gündeme gelmiş ve bu konu üzerinde Mc Londoe ve Counseller (1927), Ton That Tung (1939), Hjörstjö (1931), Healey ve Schroy (1953) gibi araştırmacılar değişik çalışmalar yapmışlardır. Bu araştırmaların en önemlileri, Couinaud ve Bismuth tarafından yapılmıştır.

Couinaud sınıflandırmasında, Vena hepatica ve Vena porta'nın karaciğerdeki dağılımına göre karaciğer parçalara ayırmaktadır. Böylece karaciğer, Vena porta'nın subsegmental dağılımına göre 8 eşit parçaya ayrılmaktadır. Vena hepatica intermedia, karaciğeri sağ ve sol olarak iki parçaya ayırmaktadır. Sağda, sulcus sagittalis dextra'da ve solda, fissura sagittalis sinistra'da seyreden, Vena hepatica dextra ve Vena hepatica sinistra sağ ve sol lobları medial ve lateral sektörlere ayırır. Sulcus sagittalis dextra, Fossa vesica biliaris'in sağ alt köşesinden Vena hepatica dextra ile Vena cava inferiorun birleşme noktası arasında çizilen hattı horizontal planda 40 derecelik açı ile dönerek karaciğer içine girer ve sonra yine horizontal planda 75 derecelik açı ile dallanarak seyretmektedir. Fissura sagittalis sinistra ise ligamentum teres hepatis'in altından karaciğer parankim dokusu ile birlikte sol hepatic ven ile sol lobun en lateral ucunda seyretmektedir.

Karaciğer, Vena hepatica dalları temel alınarak dört sektöre ayrılmış olur (Sağ lateral, sağ medial, sol lateral, sol medial). Sağ ve solda yer alan Vena porta dalları doğrultusunda çizilen transver hat ile bu dört sektör anterior ve posterior olarak ikiye bölünür. Couinaud'nun cerrahi sınıflamasında, karaciğer lobus caudatus' vasküler ve bilier olarak özelleşmiş bir segment kabul edilir bununla birlikte sağda 4, solda ise 3 segment olmak üzere toplamda 8 segment tanımlanmış olmaktadır. 1957 yılında Couinaud'un yayınladığı bu Fonksiyonel Anatomi, tarifi cerrahi açıdan en uygun segmental tarif olup günümüzde de kullanılan cerrahi anatomik tariftir (Couinaud 1957). Çizim 1.16'da karaciğerin fonksiyonel anatomisi gösterilmektedir.



Çizim 1.16. Karaciğerin fonksiyonel anatomisi (Couinaud 1957).

1.4.1.6. Karaciğerin Kanlanması

Karaciğerin arteriyel beslenmesini, Arteria hepatica propria sağlamaktadır. Bu arter, A. hepatica communis'in dalı olup A. hepatica communis, Turuncus coeliacus'un dalıdır.

Turuncus coeliacus, aortanın önyüzünden çıkan 1.25 cm boyunda 7-20 mm kalınlığında bir damardır. Çıkış noktasından horizontal olarak öne ve biraz sağa uzanır. Çıkış noktasından kısa bir seyir sonrası, pankreasın hemen üzerinde A.gastrica sinistra, A.hepatica communis ve A.splenica isminde üç dala ayrılır.

A.gastrica sinistra, cruvatura minus boyunca mideye küçük besleyici dallar verir ve aşağı sağa yönelir, bu kısımda A.hepatica communis'in dalı olan A.gastrica dextra'nın dalları ile anastomoz yapar.

A.splenica, Turuncus coeliacus'un en kalın ve büyüğü olup pankreasın hemen üstünden sola seyrederek ve hilus lienais'te terminal dallarına ayrılır. Pankreasın corpus ve caudal kısmının ana besleyici arteridir.

A.hepatica communis, retroperitoneal ilerleyerek ligamentum hepatoduodenale'nin sağ alt köşesinden pankreasın hemen üzerinden girer ve DCH'un sol köşesinden V.porta'nın anteriorunda olmak üzere yukarı doğru döner ve dönerken de A.gastroduodenale dalını vermektedir. A.Gastroduodenale dalı, ayrıldıktan sonra A.Hepatica Propria ismini alan arter porta hepatis'te, ramus dexter ve ramus sinister olmak üzere iki dala ayrılır. Ramus sinister, vertikal olarak Fissura umbilicalis içinde ilerler ve burada lobus quadratus'u besleyen, A.intermedia hepatis dalını verir. Ramus dexter, ductus hepaticus communis'in altın Calot üçgenine girer ve anterior ve posterior dallarına ayrılır. Anterior dallar 5 ve 8. Segmentleri, posterior dallar ise 6 ve 7. Segmentleri besleyen dallardır (Arıncı ve Elhan 2001, Gray's 2007, Scandalakis ve diğ 2000).

Karaciğer, ven sistemi özellikle hepatik portal sistem önemli bir venöz sistemdir. Bu venöz yapı, Canalis analis'in alt 1/3 kısmı hariç abdominal bölgedeki tüm sindirim sistemi organlarından gelen venlerin meydana getirdiği bir yapıdır.

1.4.2. Vesica biliaris anatomisi

Karaciğerin, facies visceralis'in yerleşik lobus dexter ile lobus sinister arasındaki fissura interlobarisin caudalında yer alan ovoid bir organdır. Normal şartlarda hacmi 30-50 ml. olmakla birlikte 200-250 ml. kapasitesine kadar genişleyebilir. Organın uzunluğu 6-10 cm, genişliği 3-5 cm'dir. Vesica biliaris'in, fundus, corpus ve collum olmak üzere üç kısmı vardır. Collum kısmından başlayan DCY isimli kanal, DHC ile birleşerek DCH'u oluşturur. Vesica biliaris'in fundus kısmı, sağ tarafta linea medioclavicularis hizasında 9. claviculanın alt kenarında bulunur ve bu nokta Murphy noktası olarak isimlendirilmektedir.

Vesica biliaris'in alt serbest yüzünü, periton kaplar ve bu kesenin tunica serosa isimli en dış tabakasını meydana getirir. Bu tabakanın altında tunica muscularis, en içte de tunica mucosa yer alır. En içte yer alan tabakada, plica mucosa adı verilen plikalar bulunur, bu plikalar kesenin collumunda plika spiralis denilen kıvrımlı bir yapıya dönüşür. Vesica biliaris ve DCY'yi Arteria cystica besler. A.cystica, A. hepatica propria dextra'nın

dalı olup seyri esnasında collum vesica biliaris civarında ikiye ayrılır ve anterior dalı ön yüzün, posterior dalıda üst yüzün kanlanması sağlar. Her iki arterde, terminal dallar olup herhangi bir nedenle tıkanmaları halinde nekroz gelişir. Venöz dolaşımı, Vena cystica aracılığı ile olur ve Vena porta'ya dökülmektedir (Arıncı ve Elhan 2001, Morteale ve Ros 2001).

1.4.3. İntrahepatik ve Extrahepatik Biliyer Anatomi

1.4.3.1. İntrahepatik Biliyer Anatomi

İntrahepatik biliyer kanallar, karaciğer parankimi içinde cidarsız safra kapillerlerinden başlar. Bu kapillerler, safra salgılayan hepatositlerin aralarında yer alırlar ve birleşerek kübik epitel döşeli ince borucuklar oluştururlar, bu borucuklar terminal safra yollarını meydana getirirler. Terminal safra yollarının birleşmesi ile safra kanallarının çapları büyür ve sayıları gittikçe azalır ve segmental ductuslar oluşur.

DHD ve sinister, karaciğer içinde oluşan segmental ductusların birleşmesi ile oluşurlar. Dorsocaudal bir seyir gösteren ductus posterior, karaciğerin VI. ve VII. segmentlerini, ventrocranial bir seyir gösteren ductus anterior ise V. ve VIII. segmentleri drene etmektedir. Bu iki yapı, Vena porta hepatis dextra bifurcatio hizasında birleşerek DHD'yi oluştururlar. Karaciğerin sol lobunu oluşturan II. III. ve IV. segmentlerin drenajı, DHS tarafından yapılır. II. IVA ve IVB segmentleri, Vena porta hepatis sinister'in caudala dönüş noktasında birlikte DHS'ye katılırken III. Segmenti drene eden kanal fissura umbicalisin sol alt köşesinden katılır. DHS oluşumunun ardından, Vena porta hepatis sinister'in üzerinde lobus quadratus'un altında seyrederek hepatic confluence'te DHD ile birleşir. Karaciğerin I. segmenti olan Lobus caudatus, drenajını kendi kanalı ile yapar ve bu kanal ya DHD ya da DHS orijinine açılır. DHD ve DHS kısa bir seyirden sonra porta hepatis'te birleşerek DHC'i oluştururlar (Özsoy 2009, Arıncı ve Elhan 2001, Morteale ve Ros 2001).

1.4.3.2. Extrahepatik Biliyer Anatomi

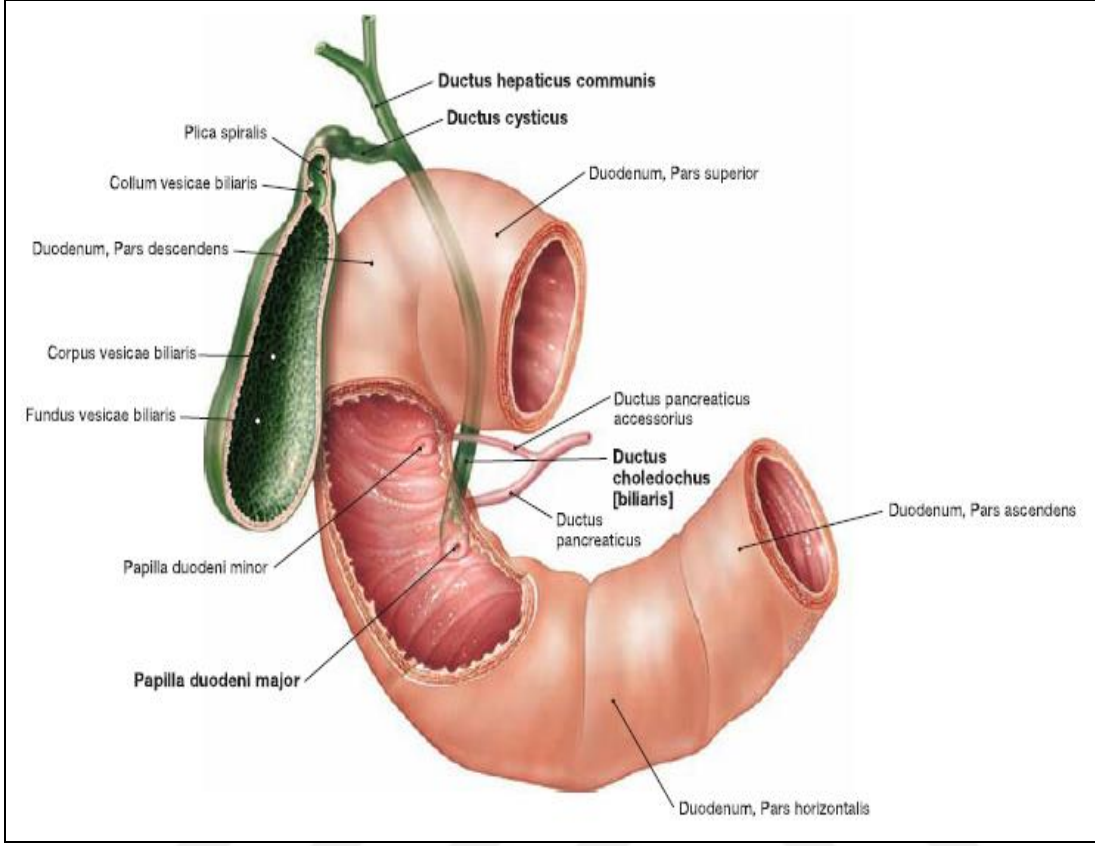
Extrahepatic biliyer yolların, başlangıç kısmını DHC oluşturur. DHC, omentum minus'un, ligamentum hepatoduodenale parçasının sağ kenarında Arteria hepatica ve Vena

portanın sağında ve ventralinde bulunur. Uzunluğu 2-4 cm, çapı 4mm kadardır. Seyrinin sonunda, omuntum minus'un içinde dar bir açı yaparak DCY ile birleşerek DCH'u meydana getirirler.

DCH, omentum minus içinde, Vena porta hepatis'in önünde, Arteria hepatica propria'nın sağında seyrederek, duodenum'un 1.kısımının arkasından, caput pancreatis'in posteriorunda yer alan oluğu içinden geçerek duodenum'un 2. kısmına açılır. DCH, bu seyri esnasında, duodenumun posteromedial duvarında oblik bir seyir gösterir ve bu seyirin orta kısmında ductus pancreaticus'la birleşir böylelikle Ampulla vateri meydana gelir. Ampulla vaterinin, mukozal membranı iterek oluşturduğu kabartıya papilla duodeni major adı verilir.

DCH, yaklaşık 6-8 cm boyunda 4-5 mm çapında bir yapıdır. Anatomik komşuluk bakımından DCH dört parçaya ayrılır.

- I. **Supraduodenal bölüm:** Ligamentum hepatoduodenale içindeki kısımdır.
- II. **Retroduodenal bölüm:** Duodenum'un 1.kısımının arkasında bulunan parça olup 1.5-2 cm uzunluğundadır. Posteriorunda Vena cava inferior yer alır.
- III. **Retropankreatik bölüm:** Cauda pancreatis'in arkasında yer alan kısım olup yaklaşık 2.5-3 cm uzunluğundadır. Bu kısmın posteriorunda, Vena cava inferior, soluna Vena porta hepatis yer alır.
- IV. **İntramural bölüm:** Duodenum 2.kısım duvarı içinde yer alır ve 1-1.5 cm uzunluğundadır. Bitiş yerinde ya ductus pankreticus ile birleşerek ya da tek başına papilla duodeni, majora açılır. Papilla duodeni, majör içindeki bölümü genişleyerek ampulla vateri adını alır ve bu ampulla'nın etrafı düz kas lifleri ile çevrilidir. Bu yapıya Oddi sfinkteri adı verilir. Bu sfinkter sayesinde, DCH kapatılarak safranin vesica biliaris içinde depolanması ancak gerektiğinde duodenuma salgılanması sağlanmaktadır (zsoy 2009, Arıncı ve Elhan 2001, Morteale ve Ros 2001, Burrell ve Zeman 1990). Vesica biliaris ve DCH anatomisi çizim 1.17'de gösterilmektedir.



Çizim 1.17. Safra kesesi ve DCH anatomisi (Paulsen ve diğ 2011)

2. AMAÇ

Ductus biliaris, genel olarak intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. Karaciğer, sekiz ayrı segmentten müteşekkil olup bu her segmentin kendi safra, portal venöz ve hepatic venöz akımı mevcuttur (Gazelle ve diğ. 1994). Karaciğerdeki segmental yapıya uygun olarak, segmental ductuslar birleşerek, DHD ve DHS'i, sonra bu her ikisinde birleşerek DHC'yi meydana getirir. Karaciğer içi intrahepatik safra kanalları, anatomik yapısı Couinaud sınıflamasına uygunluk gösterir (Couinaud 1957). Bilier kanalların, normal anatomik oluşumunun tüm popülasyonda yaklaşık %58 oranında görülen çalışmaları bulunmaktadır (Mortele ve Ros 2001).

DHC'nin oluşumu, porta hepatis seviyesinde gerçekleşir. DHC, distale doğru ilerler ve Ampulla vateri ile Porta hepatisin yaklaşık orta kısmında Vesica biliaris'ten gelen DCY ile birleşerek DCH'yi meydana getirir (Arıncı ve Elhan 2001). DCH ve DCY'nin, birleşme açısının yaş, cinsiyet, operasyon mevcudiyeti, DCH çapı ile olan ilişkileri ve buna bağlı olarak kolelitiazis oluşumu ile bir bağlantı olup olmadığı araştırılmıştır. DCH ve Ductus pancreaticus, Pars descendens duodeni'nin medial kenarında yan yana bir seyirle birleşerek duvar içine oblik olarak girerler ve Ampulla hepatopancreatica'yı meydana getirirler. Bu Ampulla, Papilla dudeni major'a açılır. Papilla dudeni major pylorus'tan yaklaşık 8-10 cm distaldedir (Arıncı ve Elhan 2001).

Hepatobiliyer sistemde, genel anatomik yapıya bağlı sıklıkla rastlanan yapısal oluşumların yanı sıra hem intrahepatik hemde ekstrahepatik çok çeşitli varyasyonel değişiklikler mevcuttur. Anatomik varyasyonel değişiklikler, laparoskopik kolsistektomi karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer nakli gibi ameliyatlarda iyatrojenik hata riskini arttırmaktadır. Ayrıca genel popülasyonun dışında kalan varyasyonel değişikliklerin, safra taşı, pankreatit, kolanjit ve malignite gibi olumsuzluklara zemin hazırlayabileceği de bildirilmiştir (Kozan 2006, Taourel ve diğ. 1996).

Karaciğer ve safra yolarının, tüm bu segmental anatomik yapısı aynı zamanda cerrahi ve radyolojik olarak da önemli bir durum arz etmektedir. Günümüzde gelişen görüntüleme teknikleri ve girişimsel radyolojideki ilerlemeler, anatomik yapıların normal ve varyasyonel yapılarının çok daha iyi gösterilebilmesini sağlamaktadır. Buna bağlı olarak çalışmadaki amaç, yaş, cinsiyet, operasyon durumu ve tipi ile DCH çapı, DCH ile DCY birleşme açısı arasındaki ilişkiyi incelemek ve buna bağlı olarak kolelitiazis oluşumu ile bir ilişkileri olup olmadığını irdelemektir.

3. YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Araştırma Hastanesi'nde, 2017-2109 yılları arasında endoskopik girişim ve MRCP uygulaması yapılmış hastalara ait görüntüler incelenmiştir. Yaklaşık 300 MRCP görüntüleme örneği gözden geçirilmiş ve incelenen bu MRCP görüntülerinden üzerinde net ve güvenilir ölçüm yapılabilen 79 tanesi seçilerek çalışmanın tüm ölçümleri bu vakalar üzerinden yapılmıştır. Seçilen vakaların, 38'i kadın ($53,04 \pm 19,56$) ve 41'i erkekti ($54,7 \pm 20,75$). Vakaların bir kısmı, geçmişlerinde operasyon geçirmiş, bir kısmı karaciğer, safra kesesi ve safra yollarına ait hastalıklara bağlı takip edilmiş, bir kısmı da anamnezlerinde hepatobilier yakınmalarla hastaneye başvurmuşlardır. Bu konuları içerecek şekilde bilgi formu hazırlanmış ve doldurulmuştur (Ek:1).

3.2. Araştırmada Kullanılan Ölçümler ve Değerlendirmeler

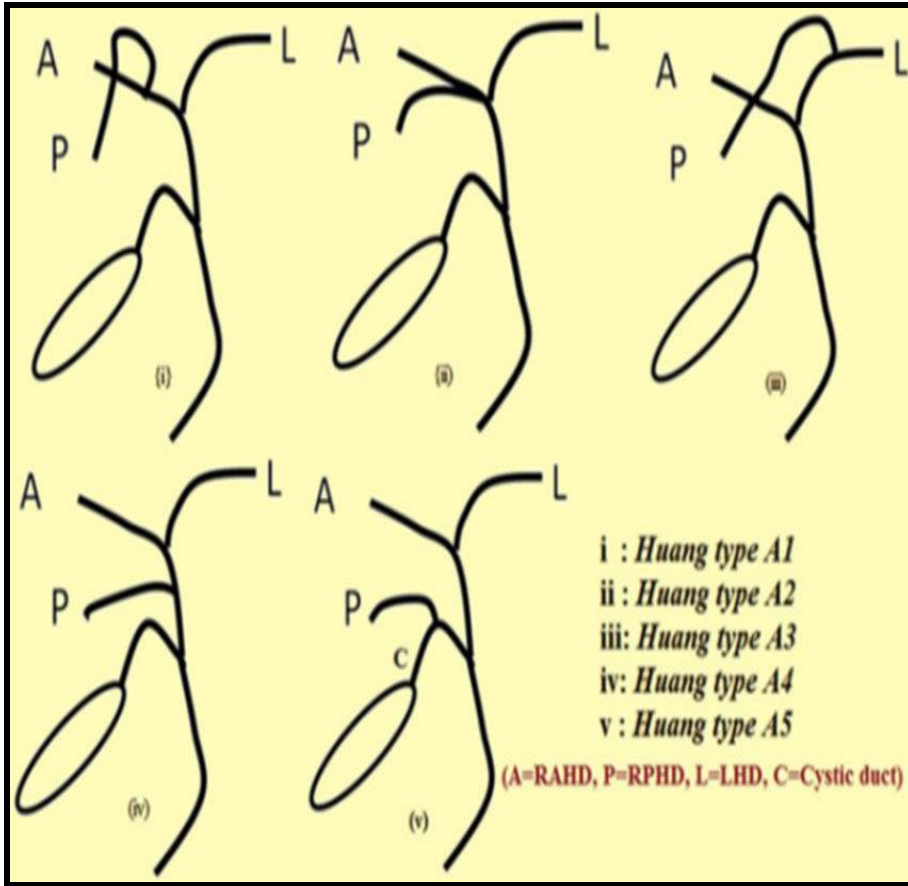
Seçilen 79 MRCP örneğinin, yaş, cinsiyet, klinik özellikler daha önce operasyon geçirmediği gibi bilgileri alındıktan sonra her bir vakanın MRCP görüntüleri üzerinden DCH çapı, DCH-DCY birleşme açısı, DHC oluşum tipi, Kolelitiazis varlığı tek tek ölçülerek kaydedilmiştir. MRCP işlemi Derince EAH'daki uzman gastroenterolojistler tarafından yapılmış, alınan MRCP görüntüleri üzerinden aynı hastanedeki girişimsel radyoloji uzmanlarınca ölçüm ve değerlendirmeler yapılmıştır. Ölçüm değerlendirme için bir form hazırlanmış ve ölçümler bu form üzerine kaydedilmiştir (Ek:2).

DCH çapı, DCY ile DHC birleşme noktasından, Ampulla vateriye kadar olan mesafenin orta noktasından ölçülmüştür (Çizim 2.3). DCY ile DCH birleşme açısı her vakanın ölçümü esnasında belirlenen noktadan yapılmıştır (Çizim 2.4).

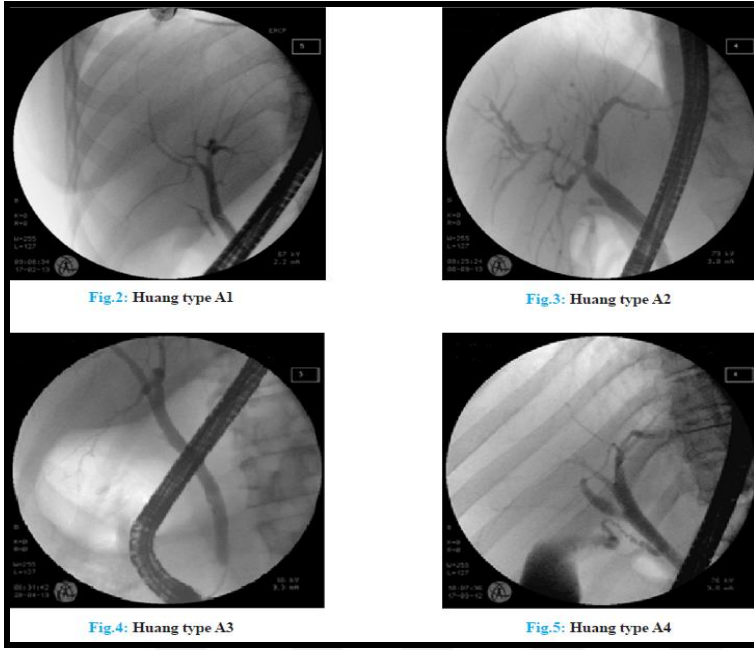
Safra yolları anatomik varyasyonlarının sınıflandırılması için, Huang kalsifikasyonu kullanılmıştır. Bu yöntem, radyolojik olarak yapılan ölçüm ve incelemeler için kullanılan kalsifikasyon yöntemlerinden birisidir.

Huang sınıflaması, DHD, DHS, Ductus Hepaticus Posteriores Dexter ve DCY'nin birbirleriyle olan komşulukları ve birleşme şekillerini baz almıştır. Bu sınıflamaya göre, Huang Tip A1, Huang Tip A2, Huang Tip tip A3, Huang Tip A4, Huang Tip A5 olmak

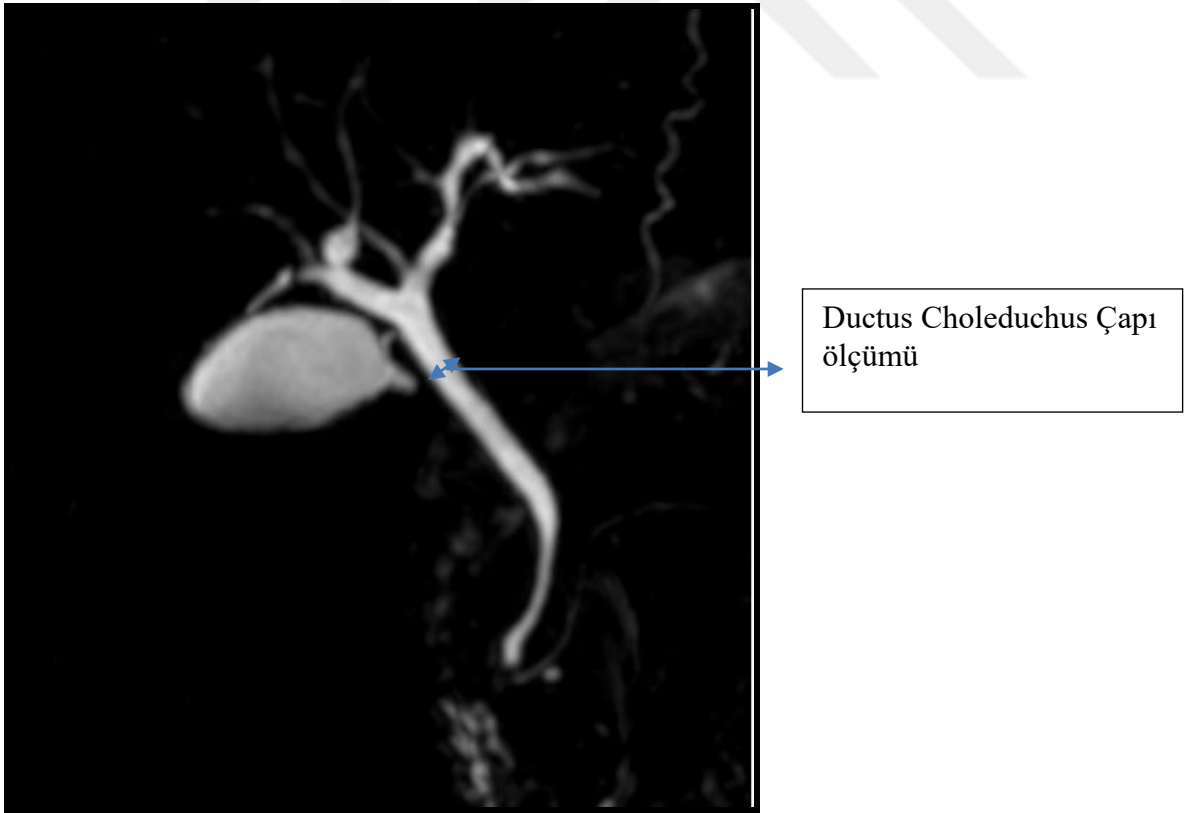
üzere, 5 değişik varyasyon sınıflandırılmış olup bunların dışında kalanlara da NonHuang tip varyasyonlar denilmektedir. Temel olarak Huang sınıflandırmasında, DHPD'nin DHD ve DHS'ye drene olma şekli temel alınmaktadır. A1 tipinde, DHPD doğrudan DHD'ye drene olarak genel anlamda sağ dominant tip olarak adlandırılır. A2 tipinde, DHPD DHD veya DHS'ye drene olmaz üçü trifurcatio şeklinde birleşerek DHC'yi oluştururlar. A3 tipinde, DHPD DHC oluşumunda önce DHS'ye drene olmaktadır. A4 tipinde ise DHPD DHC oluşumundan sonra, doğrudan DHC'ye drene olur. A5 tipinde, DHPD DCY'ye drene olmaktadır (Çizim 2.1., Sayed ve diğ. 2017). Tez konusu çalışmada da, yapılan ölçümler, Huang varyasyon tiplmesi temel alınarak yapılmış ve bu varyasyon tiplerinin ölçümleri gerçekleştirilmiştir (Çizim 2.5.).



Çizim 2. 1 Safra yolları huang sınıflandırması şematik çizim (Sayed ve diğ 2017)



Çizim 2. 2. Safra yolları huang sınıflandırması radyolojik görüntüler (Sayed ve diğ 2017)

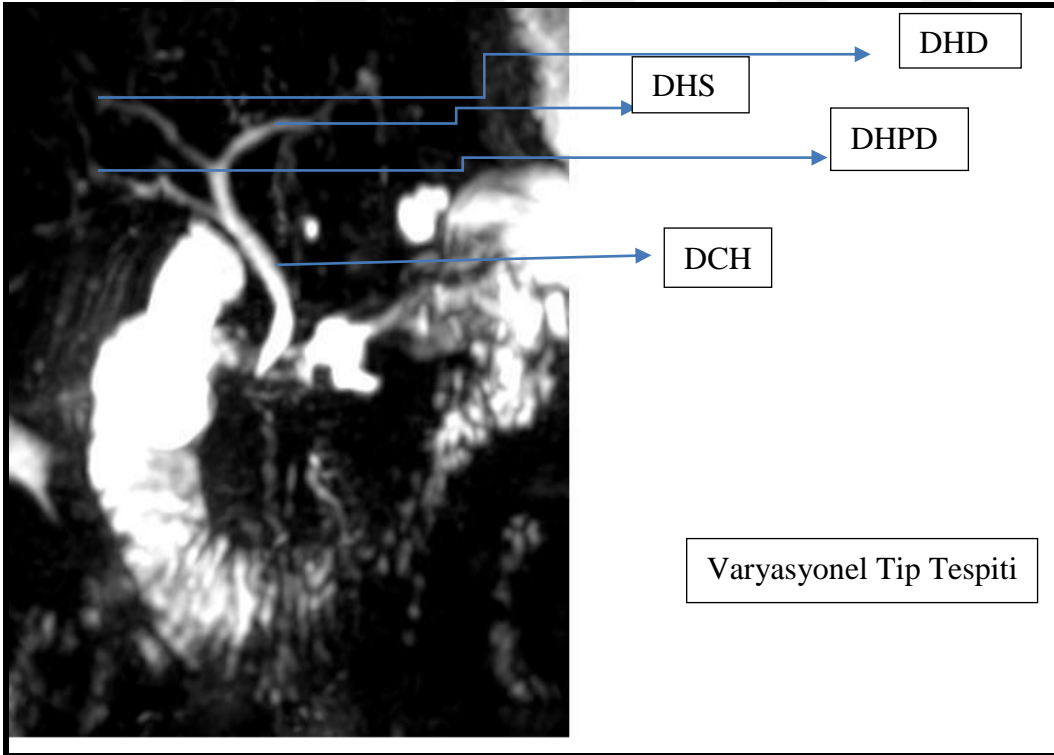


Çizim 2. 3. DCH çapı ölçümü



Ductus Choleduchus ile
Ductus Cysticus birleşme
açısı ölçümü

Çizim 2. 4. DCH-DCY açısı ölçümü



Çizim 2. 5. Huang sınıflamasında kullanılan yapılar

Yapılan çalışmada, alınan 79 vakanın, demografik bilgileri (Yaş, Cinsiyet vb), klinik bulguları (opere olup olmama, yakınma varlığı) kaydedildikten sonra, MRCP çekimleri gerçekleştirilmiş ve DCH çapı ve DCH –DCY açısı ölçümü yapılmıştır. Buna bağlı olarak;

Kadın grubunda, ortalama koledok çapı $9,1\pm 4,91$ mm, erkek grubunda, ortalama koledok çapı $6,28 \pm 4.15$ mm olarak, tüm grubun ortalama koledok çapı, 7,67 mm olarak ölçülmüştür.

Vakaların, DCH-DCY açısı ölçümü sonucunda, kadınlarda ortalama açı $33,9^\circ$, erkeklerde, ortalama açı $48,6^\circ$ olarak ölçülmüştür. Tüm grubun DCH-DCY açısı ortalaması $41,05^\circ$ olarak ölçülmüştür.

Vakaların, DCH taşı mevcut olanlardan Kadın olanlarının ortalama taş büyüklüğü 6,3 mm, erkek olanlarda ortalama taş büyüklüğü 6,7 mm tüm grup ortalamasında 6,4 mm olarak ölçülmüştür.

Safra yollarının anatomik varyasyonel sınıflamasında;

Kadınlarda Huang A1 tipi 11 adet (%27,5), Huang A2 tipi 20 adet(%50), Huang A3 tipi 5 adet(% 17,5) ve Huang A4 tipi 2 adet (%5) olarak tespit edilmiştir.

Erkeklerde Huang A1 tipi 18 adet (%43,9), Huang A2 tipi 7 adet (% 17,07), Huang A3 tipi 11 adet (%26,8), Huang A4 Tipi 5 (% 12,1) olarak tespit edilmiştir.

Genel olarak; Huang A1 tipi 29 kişi olup %36,7

Huang A2 tipi 27 kişi olup %34,2

Huang A3 tipi 16 kişi olup %20,3

Huang A4 tipi 7 kişi olup %8,9 olarak bulunmuştur.

3.3. İstatistik ve Analizler

Verilerin analizinde, tanımlayıcı istatistiklere ek olarak, Kolmogorov smirnov testi, Ki kare testi, bağımsız gruplarda T testi, Mann Whitney U testi, Anova analizi, LSD ve Tam hane testi, korelasyon analizleri (Pearson ve Spearman) kullanılmıştır. Yaş ve DCH taş boyutu normal dağılıma uygun, DCH çap ve DCH-DCY açısı normal dağılıma uygun değil olarak bulunmuştur.

4. BULGULAR

Yapılan tez çalışmasında, 2017-2019 yılları arasında endoskopik girişim ve MRCP uygulaması yapılmış 38 kadın (53,04±19,56) ve 41 erkek (54,7±20,75) olmak üzere 79 vaka kullanılmıştır.

Çizelge 4.1. Varyasyon tipinin sayısı ve yüzdeleri

Huang Varyasyon Tipi	Sayı	Yüzde
A1	29	36.7
A2	27	34.2
A3	16	20.3
A4	7	8.9

MRCP tespitlerine göre vakaların Huang varyasyon tipi analizleri.

Çizelge 4.2. Varyasyon tiplerinin cinsiyete göre sayısı ve yüzdeleri

Huang Varyasyon Tipi	Erkek			Kadın		
	Sayı	Yüzde	Total Yüzde	Sayı	Yüzde	Total Yüzde
A1	18	43.90%	22.78%	11	28.95%	13.90%
A2	7	17.07%	8.86%	20	52.63%	25.32%
A3	11	26.83%	13.92%	5	13.16%	6.33%
A4	5	12.20%	6.33%	2	5.26%	2.53%

Çizelge 4.3. Vesica Biliaris taşı varlığının sayısı ve yüzdeleri

Vesica Biliaris taş varlığı	Sayı	Yüzde
yok	31	39.2
var	28	35.4
opere	20	25.3

Çizelge 4.4. DCH taşı varlığının sayısı ve yüzdeleri

DCH Taş Varlığı	Sayı	Yüzde
yok	52	65.8
var	27	34.2

Çizelge 4.5. Vesica Biliaris taş varlığının cinsiyete bağlı karşılaştırılması

Vesica Biliaris Taş Varlığı	cinsiyet		P
	erkek	kadın	
yok	23	8	0.005
var	10	18	
opere	8	12	

İstatistiklerde görüldüğü gibi, cinsiyete göre vesica biliaris taş varlığı açısından kadın ve erkek grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kadınlarda vesica biliaris taş varlığı anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$).

Çizelge 4.6. DCH taşı varlığının cinsiyete göre farklılığın araştırılması

DCH varlığı	cinsiyet		P
	erkek	kadın	
yok	29	23	0.236
var	12	15	

DCH taşı varlığı cinsiyete göre bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Çizelge 4.7. DCH-DCY açısının cinsiyete göre karşılaştırılması

cinsiyet		N	Ortalama	Std. Sapma	P
DCH çap	erkek	41	6.28	4.15	0.007
	kadın	38	9.10	4.91	
DCH-DCY açısı	erkek	27	48.59	35.10	0.068
	kadın	28	33.96	21.87	

İstatistiklerde, cinsiyete göre DCH çapı yönünden kadın ve erkek grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). DCH çapı kadınlarda anlamlı ölçüde yüksektir. ($p<0.05$). DCH-DCY açısının cinsiyete göre bir farklılığı bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.8. DCH-DCY açısının varyasyon tipine göre farklılığının araştırılması

Varyasyon Tipleri (Ort ± SS)	p
A1 (6.75 ± 4.57mm)	
	A2 0.96
	A3 0.894
	A4 0.463
A2 (8.87 ± 4.49mm)	
	A3 0.199
	A4 0.742
A3 (6.94 ± 4.42mm)	
	A4 0.554
A4 (8.21 ± 6.68mm)	
Varyasyon Tipleri (Ort ± SS)	p
A1 (11.80° ± 27)	
	A2 0.975
	A3 1.000
	A4 0.955
A2 (35.12° ± 26.93)	
	A3 0.999
	A4 0.874
A3 (39.15° ± 25.85)	
	A4 0.930
A4 (64.20° ± 52.68)	

Sonuç: İstatistiklerde, DCH-DCY açısı varyasyon tipine göre bir farklılık göstermemektedir. ($p>0.05$).

Çizelge 4.9. DCH-DCY açısının yaş ve DCH taş boyutu korelasyon değeri.

	yaş	DCH çap	DCH-DCY açısı	DCH taş boyut
yaş		0.00	0.43	0
DCH çap	0.000		0.106	0.003
DCH-DCY açısı	0.434	0.106		0.752
DCH taş boyut	0.154	0.003	0.752	

Verilerin korelasyon analizinde, yaş ve DCH çapı arasında DCH taş boyutu ile DCH çapı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$). DCH-DCY açısı ve yaş ile DCH taş boyutu arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.10. Varyasyon tipi ile Vesica biliaris taşı varlığının ilişkisi

Vesica biliaris taş varlığı	varyasyon			P
	A1	A2	A3 ¹	
yok	13	8	10	0.504
var	10	9	9	
opere	6	10	4	

Vesica biliaris taş varlığının varyasyon tiplerine göre bir farklılığı bulunamamıştır ($p>0.05$).

¹Sayısal olarak yetersiz olduğundan, Huang Tip A4 sayıları, A3'e eklenmiştir.

Çizelge 4.11. Varyasyon tipi ile DCH taşı varlığının ilişkisi

DCH taş varlığı	varyasyon tip			P
	A1	A2	A3 ²	
yok	20	16	16	0.678
var	9	11	7	

DCH taşı varlığının, varyasyon tiplerine göre bir farklılığı bulunamamıştır (p>0.05).

Çizelge 4.12. 45 yaş üstü ve altı değerlendirildiğinde, vesica biliaris taş varlığının yaş gruplarına göre farklılığın araştırılması

Vesica biliaris taş varlığı	Yaş_Grup		P
	45 ≥	45<	
yok	13	18	0.186
var	7	21	
opere	4	16	

Vesica biliaris varlığı, yaş grubuna göre bir farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Çizelge 4.13. 45 yaş üstü ve altı değerlendirildiğinde, DCH taşı varlığının yaş gruplarına göre farklılığın araştırılması

DCH taş Varlığı	Yaş_Grup		P
	45≥	45<	
yok	20	32	0.025
var	4	23	

DCH taşı varlığı yaş grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık mevcuttur. (p<0.05).45 yaş üzeri kişilerde DCH taşı varlığı artış göstermektedir.

²Sayısal olarak yetersiz olduğundan Huang Tip A4 sayıları A3'e eklenmiştir.

Çizelge 4.14. 45 yaş üstü ve altı yaş değerlendirildiğinde DCH çapı ve DCH-DCY açısının yaş gruplarına göre farklılığın araştırılması

	Yaş Grup	N	Ortalama	Std. sapma	P
DCH çap	45≥	24	5.25	3.86	0.001
	45<	55	8.68	4.71	
DCH-DCY açısı	45≥	17	45.17	30.08	0.510
	45<	38	39.34	29.87	

İstatistiklerde DCH çapının 45 yaş üzerinde anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur ($p<0.05$). DCH-DCY açısı ise yaş grubuna göre bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Vesica biliaris hastalıkları, özellikle kolelitazis hastalığı görülme sıklığı artan bir hastalık olarak görülmektedir. Özellikle sanayileşmiş toplumlarda, önemli bir sağlık sorunu olarak dikkat çekmektedir. Mortalitesinin düşük olmasına rağmen, yüksek morbiditesi nedeniyle önemli bir sağlık ve ekonomik sorun olarak öne çıkmaktadır. Özellikle gelişmiş toplumlarda, abdominal ağrı nedeniyle hastaneye başvuruların en başta gelen sebebini oluşturan safra taşı hastalığı 90 yıllara kadar cerrahi bir olay olarak nitelendirilirken son zamanlarda laparoskopik olarak tedavi edilebilen bir şekle bürünmüştür. Aynı zamanda gelişen Ultrason teknikleri de, hem batı hem de doğu toplumlarında safra taşı görülme ve tespit sıklığında artış olduğunu göstermektedir.

Safra taşı hastalığı ile ilgili, Kocaeli ilindeki Kamu hastanelerinde 2014 yılında 2410, 2015 yılında 2150, 2016 yılında 2461, 2017 yılında 2300, 2018 yılında 3549 safra taşı ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu ameliyatlar, 2014 yılında yapılan B grubu ameliyatların %14,1'i, 2015 yılında %13,6'sı, 2016 yılında %16,4'ü, 2017 yılında ise %14,2'sini, 2018 yılında da %19,98 'ini oluşturmaktadır. Tüm vakaların ortalama hastanede yatış gün sayısı 2-3 gündür (Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğü,2019). Görüldüğü üzere, gerek safra taşı hastalığı görülme oranı gerek tedavi amaçlı cerrahi girişim ve laparoskopi oranları da sadece Kocaeli ilinde bile maliyet ve işgücü açısından çok yüksek oranlara ulaşmaktadır. Bu bağlamda, sadece bir ilde yıllık görülme ortalama oranı 2500'ün üzerinde olan ve toplam B grubu cerrahi işlemlerin ort %15 ile %19'unu oluşturan bu hastalığı irdelenmesi gerekmektedir.

Çalışmada, teşhis ve tedavi yönünden safra taşı hastalığına radyolojik yönden yaklaşıma etkili olabilecek, topografik olarak safra kesesi, DCH ve DCY bölgesinde yol gösterici ölçümler yapılmıştır.

Ölçümler için, güvenli bir yöntem olduğu bilinen MRCP yöntemi kullanıldı. MRCP Manyetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografi yönteminin kısaltmasıdır. Vesica biliaris, Ductus biliaris ve Ductus pancreaticus patolojileri için uzun süre ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi) kullanılmıştır. ERCP hem tanı hem de tedavi amaçlı kullanılan invazif bir yöntem olup halen kullanılmaktadır.

Fakat son yirmi yıldır ve günümüzde de Vesica biliaris, Ductus biliaris ve Ductus pancreaticusun araştırılmasında Non-invazif bir yöntem olan MRCP tercih edilmektedir (Yıldız ve diğ. 2017).

Yapılan çalışmalarda, MRCP'nin Vesica biliaris ve pankreas patolojilerinin tanısında başta koledokolitiazis olmak üzere tanı değerinin oldukça yüksek olduğu, invazif bir yöntem olan ERCP ihtiyacını azalttığı bu özelliği ile de yüksek özgüllüğe ve duyarlılığa sahip kontrast madde kullanımına ihtiyaç duymadan, radyasyon kullanmaksızın kolay uygulanabilir iyi bir yöntem olduğu anlaşılmıştır (Yıldız ve diğ. 2017, Kantenthaler ve diğ. 2006).

MRCP'nin safra taşı hastalığı, DCY, DCH darlıkları ve patolojileri gibi hastalıklarda teşhiste önemli bir yeri vardır. Buradan yola çıkarak, vesica biliaris, DCH, DCY ve civar anatomik yapıların MRCP'de ölçümleri yapılmış, DCH çapı, DCH-DCY açısı, Huang varyasyon tiplmesi, Vesica biliaris ve DCH taş varlığı ölçülmüş ve çeşitli demografik parametrelerle istatistiksel analizleri yapılmıştır.

Kolelitiazisin epidemiyolojik olarak, farklı ırk ve toplumlar açısından görülme sıklığı 1,7 den 4 kata kadar değişiklik göstermektedir. Örneğin doğu ülkeleri olarak kabul edilen Rusya-Çin gibi ülkelerde oran %10 ve altında iken, Danimarka, İsveç, Norveç gibi batı ülkelerinde bu oran %30'a kadar yükselmektedir Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %10.5 olarak bildirilmiştir (Sezer 2016, Beyler ve Uzunalimoğlu 1993). Bu farkın nedeni, teşhis koymak için kullanılan radyolojik yöntemlerin, batı ülkelerinde daha ileri teknolojiye sahip olmaları ve daha fazla kullanılmaları olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmada, her ne kadar genel popülasyonda kolelitiazis sıklığı, yapılan çalışma amaçları arasında olmadığı için alınmasa da, Kolelitiazisi etkileyecek veya eşlik edebilecek yaş, cinsiyet, DCH çapı ve DCH-DCY açısı gibi parametreler ele alınmıştır.

Çalışmada, hem vesica biliaris taş varlığı hem de DCH taş varlığının olduğu, kolelitiazis olgularının, Huang varyasyon tipleri, yaş ve cinsiyet ile arasında istatistiksel bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Bulunan sonuçlara göre, DCH taş varlığının cinsiyete göre kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Vesica biliaris taş varlığı açısından ise kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak kadınlarda artış yönünde anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu farkın nedeninin beslenme alışkanlıkları ve farklı hormonal yapı olduğu düşünülebilir. Bu sonuçları destekler tarzda çalışmalar rapor edilmiştir (Palermo ve diğ. 2013, Yıldırım ve diğ. 2008).

Her iki çalışmada, kolelitiazis görülme oranının, kadınlarda erkeklerden yüksek olduğu tespit edilmiş ve bunun hormonal farklılık, kan lipit profilindeki farklılık, beden kitle indeksindeki farklılık, bel kalça oranında farklılık, yağlı karaciğere sahip olma ve aile hikâyesi gibi etmenlere bağlı olabileceğini rapor etmişlerdir (Palermo ve diğ. 2013, Yıldırım ve diğ. 2008). Bir diğer çalışmada, yüksek BKİ, diabet, hikâyesi, peptik ülser, yüksek kolesterol, HDL, trigliserit seviyelerinin, kolelitiazis riskini arttırdığını hatta kadınlarda bu parametrelerle kolelitiazis oluşumunun ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. (Festi ve diğ. 2008). Bu çalışmadaki sonuçlarda, bu etmenlere bağlı olarak kadın ve erkek açısından farklılık olduğunu gösterebilir.

DCH taş varlığının, cinsiyet farklılığı açısından anlamlı olmayıp, Vesica biliaris taş varlığının anlamlı olmasının temel nedeni, DCH'ta taşın uzun süre durmaması, gerek topografik ve gerek yer çekimi gibi fiziksel etkenlerle taş oluşma riski olan insanlarda taş oluşumunun daha çok vesica biliariste olması sebebiyle olabilir. Zaten, klinik bulgu olarak DCH taşlarının, daha hızlı ve akut bir şekilde bulgu verdiği ve derhal tedavi edildikleri de bir gerçektir.

Huang (1996) tarif ettiği varyasyon tiplerine göre, çalışmada ele alınan vakaların MRCP'leri incelendiğinde, kadınlarda Huang A1 tipi 11 adet (%27,5), Huang A2 tipi 20 adet(%50), Huang A3 tipi 5 adet (%17,5) ve Huang A4 tipi 2 adet (%5), erkeklerde Huang A1 tipi 18 adet (%43,9), Huang A2 tipi 7 adet (%17,07), Huang A3 tipi 11 adet(%26,8), Huang A4 Tipi 5 adet(%12,1) olarak tespit edilmiştir. Fakat bu varyasyon tipleri ile yaş,

cinsiyet, taş varlığı, DCH çapı DCH-DCY açısı arasında hiç bir istatistiksel anlamlı farklılık veya korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).

Bu durum, Huang sınıflandırmasının, topografik özellikler veya DCH taş varlığı, vesica biliaris taş varlığı, DCH çapı ve DCH-DCY açısı üzerine hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir.

Cinsiyet açısından, kadın ve erkek arasında kolelitiazis sıklığının olası risk faktörlerini veya altında yatan nedenleri araştıran bir çok çalışma bulunmaktadır (Yıldırım ve diğ. 2008, Palermo ve diğ. 2013, Pancorbo ve diğ. 1997) 1000 kişi üzerinde kolelitiazis varlığı, eşlik eden klinik tablo ve kesin ve şüpheli tanı için ultrason uygulamalarında kadınlarda daha yüksek kolelitiazis varlığı, vesica biliaris ve anatomik yapılarda farklı cinsiyete bağlı farklılıklar tespit etmişlerdir (Pancorbo ve diğ. 1997). Diğer bir çalışmada yine, cinsiyet farklılığına bağlı olarak yaşın, BKİ'nin kolik ağrı hikâyesinin, aile hikayesinin, sigara kullanımı ve yağlı karaciğerin kolelitiazis ve vesica biliaris ve ductus biliaris radyolojik anatomisine etkili olduğunu söylemişlerdir (Palermo ve diğ. 2013).

Yıldırım (2008) ülkemize özgü Tokat ilinde 1095 kişi üzerinde (541 erkek, 554 kadın) yaptığı, “Tokat ili erişkinleri’nde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri” çalışmasında cinsiyetin, yaşın, glukoz, ALT, AST, total kolesterol, trigliserit, BKİ ve antropometrik ölçümlerin kolelitiazis sıklığı üzerine etkisini araştırmıştır. Aynı araştırmacı bu çalışmayı yaparken Ultrason ile anatomik yapılar ve klinik bulguları da değerlendirmiştir. Bazı araştırmalarda kadınlarda taş varlığı prevalansı erkeklerdeki prevalanstan ortalama 1.7 ila 4 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. (Sezer 2016, Van der Linden ve Nakayama 1973). Ülkemizde Sezer (2016) yaptığı çalışmada 865 gönüllünün 52’sinde vesica biliaris taşı tespit etmiş ve bu 52 kişinin 41’inin kadın olduğunu ifade etmiştir (Sezer 2016).

Bütün bu çalışmalar, bize sadece taş oluşumunun değil, taşın yer aldığı anatomik yapılarında erkek ve kadın arasında farklı olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda çalışmamızda, MRCP’lerdeki DCH çap ölçümlerinde, kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark bizim tarafımızdan da bulunmuştur ($p<0.05$). Kadınlarda, DCH çapı ortalaması $9,10 \pm 4,91$ mm iken, erkeklerde $6,28 \pm 4,15$ mm olarak ölçülmüştür. Yukarıdaki araştırmacıların, kadınlarda kolelitiazis sıklığının daha fazla olduğunu söylemeleri ve özellikle safra

kanallarında farklılıkları ifade etmeleri çalışmada tespit ettiğimiz kadınlardaki DCH çapının erkeklere göre daha geniş olması ile de ifade edilebilir.

Tüm bu sonuçlara göre, gerek kolik ağrı hikayesi ile gelen gerekse kolelitiazis varlığı semptomları göstermeyen hastalarda cinsiyetin önemsenmesi gerektiği ve hatta MRCP'lerde, kadınlarda DCH çapının erkeklere nazaran daha geniş olabileceğini ve bununla vesica biliarise geçişten dolayı küçük taşların vesica biliariste birikme ve taş oluşturma oranını yükseltebileceği düşünülmelidir.

Epidemiyolojik olarak, hem kolelitiazis oluşum oranının hem de buna bağlı olarak görülebilecek klinik, radyolojik, anatomik değişiklikleri irdeleyen çalışmalar bulunmaktadır (Çavuş ve Karaca 2013, Festi ve diğ. 2008, Sezer 2016, Pancorbo ve diğ. 1987). Bunlardan bazıları, yaptıkları çalışmalarda, 40'lı yaşlarda kolelitiazis görülme sıklığı % 2.1 iken, 50 ve üzeri yaşlarda % 4.4, 60 ve üzerinde ise % 6.1 olarak bildirmişlerdir. (Onodera ve diğ. 1987). Ülkemizde, yaşlara göre kolelitiazis sıklığını araştıran çalışmaya göre, 20-34 arası %1.9, 35-44 arası %5.7, 45-54 arası %7.3, 55-64 arası %9.6 ve 65 yaş üzeri %8.6 olduğu ifade edilmiştir (Sezer 2016).

Bu ve buna benzer çalışmalarda, artan yaşla birlikte kolelitiazis görülme sıklığının artması arasındaki pozitif korelasyonun temel nedeninin, topografik olarak bu bölgedeki anatomik yapıların farklılığına dayandığı düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak, yapılan tez çalışmasında, yaşın, DCH çapı, DCH-DCY açısı ve DCH taş boyutu arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuç olarak, yaş ile DCH çapı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu korelasyona istatistik olarak eşlik eden bir başka anlamlı sonuçta 45 yaş üzeri kişilerde taş varlığının artmış olmasıdır. ($p<0.05$), bunun sebebi muhtemelen taş oluşumun tedrici ve zaman alan bir süreç olması nedeniyle görünür ve/veya bulgu verir hale gelmesinin ileri yaşları bulmasıdır. Ayrıca, yine yaş ile DCH taşı boyutu arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Fakat, yaş ile DCH-DCY açısı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Araştırmaya göre, bu çap farklılığının temel nedeni, morfolojik olarak yaşla beraber bütün anatomik yapılarda olduğu gibi, DCH çeperindeki gerek elastik liflerin gerekse kasların zayıflamasına bağlı olarak DCH duvarının gücünün ve elastikiyetinin kaybolmaya başlamasıdır. Yine kolelitiazis varlığı düşünüldüğünde,

MRCP'lerde veya radyolojik görüntülerde, yaşın DCH çapını ve bu çapında taş boyutunu etkileyebileceğini ve yaşla birlikte artabileceğini göz önünde bulundurmak gereklidir. Artan yaşla birlikte, DCH çapında değişiklikler görülmesi ve fakat DCH-DCY açısında herhangi bir değişiklik olmaması, bütün anatomik yapılardaki birleşme açılarının, sonradan herhangi bir müdahale olmaksızın genetik temelli olarak çok fazla değişmeyeceği gerçekliğini de yapılan çalışma ortaya koymuştur.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada, 2017-2019 yılları arasında endoskopik girişim ve MRCP uygulaması yapılmış 38 kadın (53,04±19,56) ve 41 erkek (54,7±20,75) olmak üzere 79 vaka kullanılmıştır.

- Huang varyasyon tiplerine göre, cinsiyet açısından kadın ve erkek arasında farklı varyasyonların görülmesi yönünden istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Vesica biliaris taş varlığı, cinsiyete göre istatistiksel yönden değerlendirildiğinde, kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p<0.05$). Kadınlarda vesica biliaris taş varlığının erkeklere nazaran daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- DCH taş varlığı, cinsiyete göre istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).
- DCH çapı yönünden, kadın ve erkek grupları arasında istatistiksel olarak, cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). DCH çapı, kadınlarda anlamlı ölçüde yüksektir ($p<0.05$).
- DCH-DCY açısının derecesinin ölçülmesinde cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).
- DCH çapı ve DCH-DCY açısı, varyasyon tipine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).
- Yaş ve DCH çapı arasında, DCH taş boyutu ile DCH çapı arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.05$).
- DCH-DCY açısı ve yaş ile taş boyutu arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Vesica biliaris taşı varlığının, varyasyon tiplerine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığı bulunamamıştır ($p>0.05$).

- DCH taşı varlığının, varyasyon tiplerine göre istatistiksel açıdan bir farklılığı bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Vesica biliaris taşı varlığının, yaş grubuna göre yapılan analizinde istatistiksel olarak bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).
- DCH taşı varlığının, yaş grubuna göre yapılan analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).45 yaş üzeri kişilerde taş varlığı artış göstermektedir.
- DCH çapının, yaşa göre analizinde 45 yaş üzerinde anlamlı çapın ölçüde arttığı bulunmuştur ($p<0.05$).
- DCH-DCY açısı için, yaş grubuna göre yapılan analizinde bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Kolelitiazis varlığı, gerek dünyada gerek ülkemizde, çok sık görülen bir hastalık olması ve teşhis amaçlı MRCP ve radyolojik yöntemlerin kullanılması sebebiyle, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların irdelenmesi gereklidir. MRCP ve teşhis amaçlı ultrason yöntemlerinin, kullanırken cinsiyet farklılığının hem kolelitiazis varlığını hem de topografik olarak bu bölgede anatomik yapıların, özellikle DCH çapında farklılık yaratabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, yaşında, DCH çapına, taş oluşumuna ve taş boyutuna etkili olabileceği ve yaş ilerledikçe DCH çapının genişleyebileceği düşünülmelidir. Bu iki etmen açısından düşünüldüğünde, geniş bir DCH çapı varlığının, mutlak bir taş varlığını ifade etmeyeceği, cinsiyet ve yaşın çap genişliğine etkili olabileceği her zaman düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- Aerts.R, Penninckx. The Burden of Gallstone disease in europe, *Aliment Pharmacol ther* 2003;18 (Suppl. 3):49-53.
- Andreoli T.E, Carpenter C.C.J, Grigs R.C, Benjamin I.J, (Çeviri editörü Mıstık S.) Cecil Dâhiliye, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2008.
- Arıncı K, Elhan A, Anatomi 1.cilt, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2001.
- Beyler a.r,uzunalimoğlu Ö,Türkiyede normal popülasyonda safra kesesi taşı prevalansı,Türk Gastroenteroloji 1993;4(1)434-7.
- Bismuth H, Surgical Anatomy and Anatomical Surgery Of The Liver. *World J Surgery* 1982;6:3-9.
- Blumgart L.H, Fong Y, Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3rd Ed. Edinburg,2007 Churchill.
- Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.I, Jameson L.J, (Çeviri editörü Sağlık Y.), Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2004.
- Brunucardi F.C ve ark. (Çeviri editörü Özmen M.M.) Schwartz Cerrahinin temel ilkeleri. Nobel Kitabevi, İstanbul, 2010.
- Burrell M, Zeman R, The Biliary Tract: İmaging For The 1990's, *AJR* 1991;223-233.
- Champe P.C, Harvey R.A, "Lippincott' Biochemistry, J.B Lippincott Co,Philedelphia. 1994.
- Champetier J, Yver R, Tomasella T, Functional anatomy of the liver of the human fetus:applications to ultrasonography.*Surgical Radiologic Anatomy* 11:53,1989b.
- Couinaud C.Le Foi, Etudes Anatomiques Et Chirurgicales Paris: Masson;1957.
- Çavuş B, Karaca Ç, Safra Taşı Hastalığı, *İç Hastalıkları Dergisi* 2013;20:151-160.
- Di Fiore M.S , (Çeviri Editörü:Kayalı.H) , Histoloji Atlası Meşinci baskı,Güven yayıncılık ,İstanbul,1981.
- Eşrefoğlu M, Taşlıdere E, Çetin A, Karaciğer ve Pankreasın Gelişimi, *Bezmialem Science* 2017;4:30-5.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ(eds). SleisengerandFordtran's Gastrointestinal and Liver Disease:Pathophysiology/Diagnosis/Management.9th ed.Philedelphia:Saunders Elseiver,2010:1089-20.
- Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili A, Loria P, Pazzi P, Mazzella G, Sama C, Roda E, Colecchia A., Incidence of gallstone disease in Italy: Results from amulticenter, population-based Italian study (the MICOLproject). *World J Gastroenterol* 2008 September 14; *World Journal of Gastroenterology* ISSN 1007-9327doi:10.3748/wjg.14.5282 © 2008 The WJG Press.
- Friedman A, Dachman A, Radiology Of The Liver, Biliary Tract And Pancreas, Mosby 1994;335-403.
- Gazelle G.S, Lee M.J, Mueller PR, Cholangiographic segmental anatomy of the liver.*Radiographics* 1994;14:1005-1013.
- Gray H, Anatomy, Descriptive and Surgical Running Pres, Philedelphia,1974.
- Guyton A.C, Hall J.E, (Çeviri Editörü: Çavuşoğlu.H), Tıbbi Fizyoloji 10. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001.
- Haubrich, Kalser, Roth, Schaffner. Bockus Gastoenterolgy. W.B Saunders,1985 cilt 5 s:2666-2696).
- Huang T.L, Cheng Y.F, Chen C.L, Lee T.Y, Variants of the bile ducts: Clinical application in the potential donor of living-related hepatic transplantations. *Transplant Proceedings*. 1996 ;28:1669-70.
- İliçin B, Temel İç Hastalıkları, 1996.
- Junqueira L.C, Carneiro J, Kelley R.O, (Çeviri Editörü: Aytekin Y,Solakoğlu,S.), Temel Histoloji, Barış Kitabevi ,İstanbul, 2006.
- Kalaycı Ş, Histoloji, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 1986.
- Kantenthaler E.C, Walters S.J, Chilcott J, Blakeborough A. Vergel Y.B, Thomas S, MRCP compared to diagnostic ERCP for diagnosis when biliary is suspected: a systematic review. *BMC Med Imaging* 2006; 6: 9).

- Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğü. Kamu Hastaneleri Başkanlığı İstatistik Birimi. Kocaeli, 2019
- Kozan B.R, Biliyer sistemin anatomik varyasyonlarında manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi bulguları, Uzmanlık Tezi 2006.
- Mariano S.H.D, (Çeviri:Kayalı H.), Histoloji Atlası, Güven Kitabevi, İstanbul,1981.
- Marscall HU, Einarsson C.Gallstone disease. *J Inter Med* 2007;261:529-542.
- Mc Clusky DA 3rd, Skandalakis L.J, Colborn G.L, Skandalakis J.E, Hepatic Surgery And Hepatic Surgical Anatomy:Historical Partners in Progress.*World J.Surgery* 1997;21:330-342.
- Moore K., Persaud T.V.N., (Çeviri Editörleri:Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H.), İnsan Embriyolojisi klinik yönleri ile, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul , 2002.
- Mortele. K, Ros P.R, Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications.*AJR Am J Roentgenol* 2001;177:389-394.
- Netter, (Çeviri Cumhuriyet M,) İnsan Anatomisi Atlası, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,2015.
- Noyan A, Fizyoloji Ders Kitabı, Hacettepe Kitapçılık, Ankara,1989.
- Noyan.S, Sindirim sistemi Embriyolojisi ders notları,1994.
- Onodera H, Chida N, Abe M, Ultrasonic mass survey for liver, biliary tract and pancreatic diseases: A detection of gallbladder diseases. *J Gastroent Mass Survey* 1987; 74:41-7.
- Önür N.D, Beyler A.R, Safra Asitleri Metabolizması, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, Ankara, Cilt 54, Sayı 1, ss:65-76, 2001.
- Özsoy M, Karaciğer vericilerindeki vasküler ve biliyer varyasyonlar, Uzmanlık tezi, 2009.
- Öztürk H, Beyler A.R, Safra kesesi taşlarında epidemiyoloji ve tedavi, *Güncel Gastroenteroloji*,1997.
- Palermo M, Berkowski D.E, Córdoba J.P, Verde J.M, Giménez M.E, Prevalence of cholelithiasis in Buenos Aires,Argentina, Department of Gastrointestinal.Surgery. Hospital de Clínicas José de San Martín, University of Buenos Aires, *Argentina.Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43:98-105.
- Pancorbo M.C, Carballo F, Horcajo P, Aldeguer M, de la Villa I, Nieto E.Mari'a Gaspar J., de la Morena J., Prevalence and Associated Factors for GallstoneDisease: Results of a Population Survey in SpainDepartment of Internal Medicine and Department of Biochemistry, University General Hospital ofGuadalajara and University of Alcalá de Henares, Madrid, Spain.
- Paulsen F, Waschke J, Sobotta. Atlas of Human Anatomy, 15.Edition, Urban & Fischer München.
- Rutkauskas S, Et all Clinical And Anatomical Basis For The Clasification Of The Structural Parts Of Liver,Clinical Of Radiology;İnstitute Of Anatomy,Clinical Of Surgery,Kaunas University Of Medicine, *Lithuania Medicina(Kaunus)* 2006;42.
- Sadler T.W, (Çeviri editörü: Başaklar A.C.), Langman Medikal Embriyoloji, Palme Yayınevi, Ankara, 2011.
- Sayed A.T, Ramin N, Sayed E.A, Fardad. E, Gholam R.S, Ahad E, Anatomical Variations of Biliary Tree Found with Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in a Referral Center in Southern İran. *Middle East Journal Of Digestive Disease/Vol.9/No.4/October* 2017.
- Skandalakis J.E, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J, Surgical Anatomy and technique a pocket manuel.Second edition.Springer-Verlag New York.2000.
- Schafmayer C, Hartleb J, Tepel J, Albert S, Freitag S, Völzke H, et al.Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from northern germany. *BMC Gastroenterology* 2006;6:36.
- Sezer B, "Edirne ilinde Asemptomatik Erişkinlerde Kolelitiazis sıklığı". Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları A.D.Edirne, 2016.
- Sherlock S, Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları,H.Ü Yayınları,1994;790-820.
- Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M, Anatomic variants of the biliary tree:Diagnosis with MR Cholangiopancreatography.*Radiology* 1996;199:521-527.
- Van der Linden W., Nakayama F., Gallstone disease in Sweden versus Japan. Clinical and etiologic aspects. *Am J Surg* 1973;125(3):267-72.
- Warmick R,Williams P.L, Gray's Anatomy, Philedelphia,W.B Saunders 2007;1256-1258.

- West JB, Best and Taylor Physiological Basic of Medical Practice Williams and Wilkins.1991.s 675-692.
- Widmaier E.P, Hershell R, Strang K.T, (Çeviri editörü: Özgünen T), Vander, İnsan Fizyolojisi Mc Graw Hill 13.Baskı. İstanbul,2014.
- Yıldırım.B, Aktürk Y, Fırat M.M, Öztürk B, Özüğurlu F, Şahin İ, Çetin İ, Etikan İ, Akbaş A, Atış. Ö, Seyfikli Z, Tokat ili erişkinleri'nde kolelitiazis sıklığı ve olası risk faktörleri, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2008; 7 (2): 83-86).
- Yıldırım M., Topografik Anatomi 2.Baskı ,Nobel Tıp Kitabevi.2004 İstanbul.
- Yıldız H.K., Şahin G., Ekin E.E., Erok B., Aktaş G.T., "Safra yolu Obstrüksiyonunda Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi'nin Tanıya Katkısı: Ek Buldular ve Yanılgılar", *JAREM* 2017; 7: 135-9.



ÖZGEÇMİŞ

1. Kişisel Bilgiler

Adı, Soyadı:	Dr.Sabri Medişoğlu
Doğum Tarihi ve Yeri:	02.09.1968/Şanlıurfa
Halen Görevi:	Gölcük İlçe Sağlık Müdürü
Yazışma Adresi:	Gölcük İlçe Sağlık Müdürlüğü,Gölcük Kaymakamlık binası kat 2
Telefon:	05053940755
E-Posta:	sabrimed@gmail.com

2. Eğitim

Yılı	Derecesi	Üniversite	Öğrenim Alanı
1991		Uludağ Üniversitesi	Tıp fakültesi

3. Akademik Deneyim

Görev Dönemi	Unvan	Bölüm	Üniversite
2012-2019	Doktora Öğrencisi	Anatomi Anabilim Dalı	Kocaeli Üniversitesi

4. Çalışma Alanları

Çalışma Alanı	Anahtar Sözcükler
Anatomi, Çocuk, Kadın, Ergen Üreme Sağlığı	Anatomi, Anne Ölümü, Bebek ölümü.

Dr.Sabri Medişoğlu

İmza-Tarih

5. Yayınlar

MAKALE

Ors A., Colak T., Bal E., Colak S., Tasdemir R., Yener M.D., Guzelordu, Aksu, Bamac B., Medisoglu S., “Determining the relationship between antropometric,Physivcal and muscle strength parametres of the amateur boxing athletes” International Journal Of Current Resarch,Vol 10, Issue, 05.pp 69133-69137,May 2018.

SÖZEL BİLDİRİ

Çalışkan E., Doğan B., Doğer E., Medişoğlu S., Güray F., Yüzbaş S., Aydınlık H., Sektörler arası işbirliği ile anne ölümlerinin azaltılması: Başarılı bir model olarak Kocaeli. Sözel Bildiri 6. Ulusal Ana Çocuk Sağlığı Kongresi, 16-20 Kasım 2011, Antalya, Türkiye

POSTER

Doğan B., Çakıroğlu Y., Doğer E., Güray F., Medişoğlu S., Yüzbaş S., Aydınlık H., Çalışkan E., Kocaeli ilinde son altı yıl içerisinde anne ölümlerinin incelenmesi. 6. Ulusal Ana Çocuk Sağlığı Kongresi, 16-20 Kasım 2011, Antalya, Türkiye Poster Üçüncülüğü Ödülü.

POSTER

Başer D.A., Arslan M., Medişoğlu S., Sinan S., Kocaeli'ndeki Bebek Dostu Sağlık Kurumlarında Doğum Yapan Annelerin Emzirme Öz-yeterlilik Algı Durumları. 4.Fetal Hayattan Çocukluğa İlk 1000 Gün Gebe ve Çocuk Beslenmesi Kongresi, 3-5 Mart 2016 Ankara

POSTER

Başer D.A., Arslan M., Medişoğlu S., Sinan S., Kocaeli İlindeki Aile Hekimleri ve Aile Sağlığı Elemanlarının Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlık Eğitimi Öncesi Bilgi Düzeyleri.4.Fetal Hayattan Çocukluğa ilk 1000 Gün Gebe ve Çocuk Beslenmesi Kongresi, 3-5 Mart 2016 Ankara

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hastanelerde İlaç Stok Maliyetinin Pareto Analizi Kullanılarak Azaltılması ve Bir Pareto Analizi Uygulaması. Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Yönetimi Anabilim Dalı Hastane Ve Sağlık Kurumları Yönetimi Bilim Dalı, İstanbul, 2013

EKLER

Ek:1

VESİCA BİLİARİS VE SAFRA YOLLARI VARYASYONLARI VE BU VARYASYONLARIN KOLELİTİAZİS OLUŞUMLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI								
KAYIT FORMU								
	AD	SOYAD	YAŞ	CİNSİYET		OPERASYON		KOMPLİKASYON VARLIĞI
				E	K	EVET	HAYIR	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								

Ek:2

VESİCA BİLİARİS VE SAFRA YOLLARI VARYASYONLARI VE BU VARYASYONLARIN KOLELİTİAZİS OLUŞUMLARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI														
MRCP ÖLÇÜM SONUÇLARI														
AD	SOYAD	CİNSİYET		YAŞ	SAFRA TAŞI		KOLEDOK TAŞI		KOLEDOK TAŞ BOYUTU	DCH-DCY AÇI	HUANG VARYASYON TİPİ			
		E	K		VAR	YOK	VAR	YOK			TİP 1	TİP 2	TİP 3	TİP 4
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmacının Adı	Vesica Biliaris ve Safra Yolları varyasyonları ve bu varyasyonların Kolelitiazis oluşumları ile ilişkisinin araştırılması			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2018/86			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Anatomi			
	Araştırma Merkezi	SBÜ Kocaeli Derince EAH Gastroenteroloji Kliniği			
	Destekleyici				
	Araştırmacının Türü	Doktora Tezi			
	Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Var	Yok	Açıklama
	Başvuru Dilekçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başvuru Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmacının Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Retrospektif Arşiv Tarama
	Araştırma Protokolü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.S.U:	Sayfa
	Onay formu	18.10.2017/KOGOEK01.2	1/2

Karar Bilgileri	Karar No: KÜ GOKAEK 2018/48	Proje No: 2018/86	Tarih: 02/03/2018
	Prof. Dr. Tunçay ÇOLAK sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan, <input type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input checked="" type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*		

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi; İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	--

Etik Kurul Üyeleri

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Toplantıda Bulunma		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okay Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyostatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Semil Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusufhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ceyla Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Gerekçe ve öneriler: İstatistiksel değerlendirilmenin rasil yapılmasının aetlelomoj
12.3.18
Atiken.

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu Onay formu	Rev. Tarihi / No.su : 18.10.2017/KOGOEKO 1.2	Sayfa 2/2
--	--------------------------	---	--------------