

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

SIÇANLARDA OBSTRUKTİF SARILIĞIN KARACİĞER VOLÜMÜ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)

UZMANLIK TEZİ

Dr. BAHTİYAR ERTÖR

TRABZON-2011

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

SIÇANLARDA OBSTRUKTİF SARILIĞIN KARACİĞER VOLÜMÜ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)

Uzmanlık Tezi

Dr. Bahtiyar ERTÖR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. ADNAN ÇALIK

TRABZON-2011

ÖNSÖZ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki cerrahi eğitimimiz sürecinde bize her konuda destek olan bilgi, beceri ve tecrübelerini bizlere aktaran, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mithat Kerim Arslan, Prof. Dr. Burhan Pişkin, Prof. Dr. Etem Alhan, Prof. Dr. Mustafa Öncü, Prof. Dr. Mustafa yandı, Prof. Dr. Akif Cinel, Prof. Dr. Nazım Ağaoğlu, Doç. Dr. Serdar Türkyılmaz'a,

Tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanı hocam Prof. Dr. Adnan Çalık'a,

Tezimin deneysel çalışmalarında ve yazılmasında büyük emeği geçen, yardımlarını ve katkılarını benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Serdar Topaloğlu'na,

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ali Ahmetoğlu, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ümit Çobanoğlu, Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Erdem Karabulut'a,

Asistanlık sürem içinde acı ve tatlı anılarımızı paylaştığımız, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Anabilim Dalı hemşireleri ve personeline,

Doğduğum günden bugüne kadar hep yanımda olan maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Asistanlık sürem boyunca beni her zaman destekleyen, iyi ve kötü günümde daima yanımda olan sevgili eşim Mehtap'a, hayatıma anlam kazandıran canım oğlum Ömer'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahtiyar ERTÖR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğerin Anatomisi	2
2.1.1. Karaciğerin Makroskopik Anatomisi	2
2.1.2. Karaciğerin Mikroskopik Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.3. Karaciğerin Ligament ve Fissürleri	4
2.1.4. Karaciğerin Segmental Anatomisi	4
2.1.5. Karaciğerin Vasküler Anatomisi	5
2.2. Karaciğerin Görevleri	6
2.3. Safra yolları Anatomisi ve Fizyolojisi	8
2.3.1. İntrahepatik Safra Kanalları	9
2.3.2. Ekstrahepatik Safra Kanalları	9
2.3.3. Safra Fizyolojisi	11
2.4. Tıkanma Sarılığı	14
2.4.1. Bilirubin Metabolizması	15
2.4.2. Tıkanma Sarılığı Nedenleri	16
2.4.3. Tıkanma Sarılığındaki Fizyopatolojik Değişiklikler	17
2.4.3.1. Biyokimyasal Değişiklikler	17
2.4.3.2. Renal Değişiklikler	18
2.4.3.3. Kardiyovasküler Değişiklikler	18
2.4.3.4. Pulmoner Değişiklikler	18
2.4.3.5. Yara İyileşmesindeki Değişiklikler	19
2.4.3.6. Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri	19

2.4.3.7. İmmün Sistem Disfonksiyonu ve Bakteriyel Translokasyon	19
2.4.3.8. Karaciğerdeki ve Safra Yollarındaki Değişiklikler	20
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. Deneysel Model	22
3.2. Cerrahi Teknik	24
3.3. Karaciğer Volümünün Ölçülmesi	25
3.4. Karaciğerin Histopatolojik Değerlendirilmesi	26
3.5. İstatistik	27
4. BULGULAR	28
4.1. Karaciğer Volümündeki Değişiklikler	28
4.2. Karaciğerdeki Histopatolojik Değişiklikler	33
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	40
7. ÖZET	41
8. SUMMARY	42
9. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

- ALP** : Alkalen Fosfataz
ALT : Alanin Amino Transferaz
AST : Aspartat Amino Transferaz
ATN : Akut Tübüler Nekroz
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CVP : Santral Venöz Basınç
DİC : Yaygın Damar içi Pıhtılaşma Bozukluğu
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT : Gamma Glutamil Transpeptidaz
GİS : Gastrointestinal Sistem
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Ig : İmmünglobulin
IL-6 : İnterlökin-6
KC : Karaciğer
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MLN : Mezenterik lenf nodu
NO : Nitrik oksit
PAF : Platellet Aktive Edici Faktör
RES : Retikülo endotelyal sistem
RNA : Ribonükleik asit
TNF : Tümör Nekrozis Faktör
VLDL : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
H.E : Hemotoksilen-eozin
T.M : Masson Trikrom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kronik karaciğer hasarlanmasının en önemli nedenlerinden birisi de karaciğer dışı safra yollarının herhangi bir nedenle tıkanmasıdır. Karaciğer parankiminde meydana gelen hasarlanma, etkin bir rejenerasyon ve onarımla cevaplanmazsa normal karaciğer yapısı bozulur (1-3). Bundan dolayı siroza kadar gidebilecek karaciğer hasarlarının daha başlangıç döneminde engellenmesi önem kazanmaktadır. Kronikleşen karaciğer hasarı ve siroz özellikle Batı ülkelerinde ilk sıralarda gelen ölüm sebeplerindedir (4).

Özellikle ortak hepatik kanalı tutan tümörlerin kliniğine de hakim olan tablo obstruktif sarılıkla seyretmektedir. Bu hastalarda karaciğer ve safra yolu rezeksiyonu en etkin tedavi olma özelliğini sürdürmektedir. Ancak klinik deneyimlerimizde, bu nedenle rezeksiyon yapılan vakalarda karaciğerin büyümüş ve ödemli olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum karaciğer rezeksiyonunu daha zor ve riskli bir ameliyat haline getirmektedir. Literatür incelememizde kontrollü obstruktif sarılık modellerinde karaciğer parankiminde safra yolu proliferasyonu ve interstisyel ödem görüldüğü rapor edilmekle birlikte klinik açıdan bu ödemin etkileri irdelenmemiştir (5-7).

Karaciğerin safra yolu tıkanıklığına verdiği yanıtın detaylı olarak bilinmesi, obstruktif sarılığın klinik yönetiminde verilecek kararlarda önemli rol almaktadır. Karaciğer volümünde oluşabilecek zaman ölçekli değişikliklerin bilinmesi, cerrahi müdahale gerektiren durumlarda tedavinin en uygun zamanda yapılabilmesini sağlayabilecektir. Konu ile ilgili yapılmış diğer deneysel çalışmalarla birlikte çalışmamızın sonuçları değerlendirilerek cerrahi tedavi zamanlaması ile ilgili bir sonuca varılması beklenmektedir.

Planladığımız deneysel çalışmamızla obstruktif sarılık yapılan deneklerin karaciğerlerinde zaman içinde görülebilecek olası volüm değişiklikleri ve histopatolojik nedenlerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

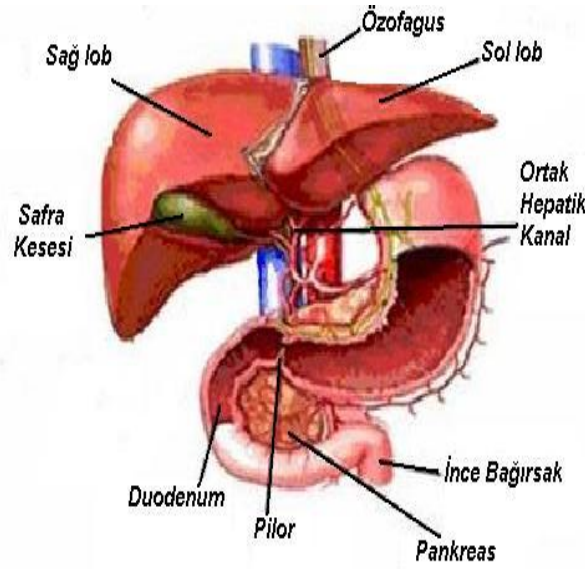
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomisi

2.1.1. Karacigerin Makroskopik Anatomisi

Karaciğer, insan vücudunda bulunan en büyük visseral organ olup, kollajen ve elastik liflerden oluşan kuvvetli bir kapsül (Glisson kapsülü, tunica fibrosa) ile çevrilidir. Glisson kapsülü karaciğerin damarları çevresinde organın içerisine uzantılar gönderir. Bu şekilde organın şekli korunduğu gibi karaciğer dokusu da lob ve lobüllere ayrılmış olur. Yetişkin karaciğeri 1200-1600 gr. kadardır (9). Karın boşluğunun sağ üst tarafında bulunur. Genişliği yaklaşık olarak 14 cm, yüksekliği ise 16 cm kadardır.

Karaciğer başlıca sağ ve sol olmak üzere iki lobtan meydana gelir. Sağ lob, sol lobtan yaklaşık olarak 6 defa daha büyüktür. Sağ lobun alt yüzünde kuadrat lob, arka yüzünde ise kaudat lob denen daha küçük bölümler vardır (Şekil 1). Karaciğer sağ lobunun alt yüzü önden arkaya doğru, kolonun hepatik fleksurası ve sağ böbrek ile komşuluk yapar. Bu yapıların iç tarafında safra kesesi ve arkada duodenum yer alır. Sol lobun alt yüzüne midenin fundusu, kardiya ve ön duvarının üst kısmı komşudur. Karaciğerin üst yüzü sağ akciğerin ve karın ön duvarının altındadır. Sol lob ise kısmen kalbin ve sol akciğerin altındadır. Karaciğer diyaframaya, karın duvarına, mide ve duodenuma periton pilileri içinde bulunan bağ dokusu bantları ile bağlıdır.

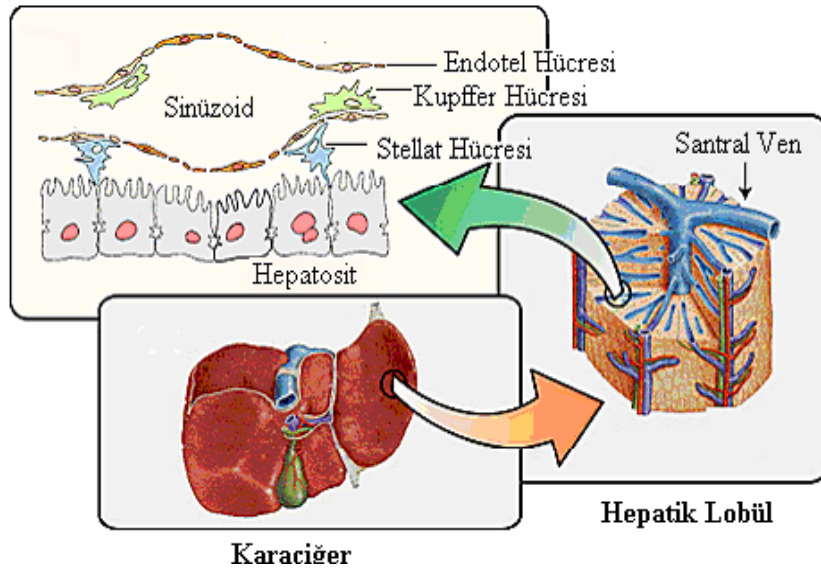


Şekil 1. Karaciğerin makroskopik görünümü

2.1.2 Karaciğerin Mikroskopik Anatomisi ve Histolojisi

Karaciğer, ‘lobül’ veya ‘asinüs’ denilen histolojik ünitelerden oluşur. Karaciğer lobülleri, köşelerinde portal alanların, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven) bulunduğu poligonol ünitelerdir. Karaciğerde 50.000-100.000 lobül vardır. Bir portal alan portal veni, hepatik arter dallarını ve interlobüler safra kanalını içerir. Her lobülün merkezinde santral ven yer alır. Bu santral venler giderek genişleyen sublobüler venlerle infrahepatik venlere drene olur ve en sonunda v. kava inferior’a katılan v. hepatica’yı oluştururlar. Karaciğer parankimini oluşturan hepatositler, kordonlar yaparak bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanır. Bu kordonların (Remarc kordonları) arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene kan akımı mevcuttur. Sinüzoidler endotel hücreler ile çevrilidir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında **Disse aralığı** bulunur.

Safra yolları sistemi, hücre zarının bir bölümünü oluşturan ince safra kanalikülleri olarak başlar. Safra, hepatositler tarafından bu kanaliküllere drene olur. Safra kanalikülleri yoluyla intralobüler duktuslara ve daha sonra da portal traktus içindeki büyük safra kanallarına dökülür (10). Karaciğerde beş tür hücre bulunmaktadır. Bunlar hepatosit, endotel hücreleri, Kupffer hücreleri, stellat hücreleri ve safra kanalı epitel hücreleridir (Şekil 2). Tüm hücre tiplerinin % 80’ini hepatositler oluşturur (11-13).



Şekil 2. Karaciğerin lobülleri, sintuzoidleri ve hücreleri (14)

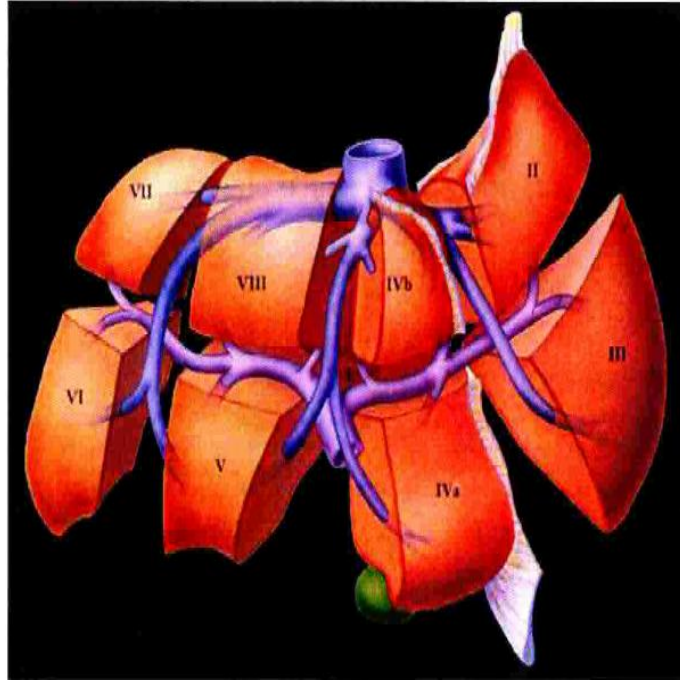
2.1.3 Karaciğerin Ligament ve Fissürleri

Karaciğerin iki önemli ligamenti vardır. Falsiform ligament umblikusa doğru uzanır.

Ligamentum teres, falsiform ligamentin umblikal başlangıç kısmıdır. Oblik fissür sağ ve sol lobu birbirinden ayırır. Sagital fissür veya ligamentum teres fissürü, sol lobu lateral ve medial segmentlere ayırır. Koronal fissür (ligamentum venozum fissürü) ise daha önde sol lobun medial ve lateral segmentleri ile kaudat lob arasındadır (15,16,17,18).

2.1.4. Karaciğerin Segmental Anatomisi

Karaciğer iki lob ve 8 segmentten oluşmaktadır. Fransız araştırmacı Couinaud'un 1957 yılında portal ven dallarını ve hepatik venleri temel alarak tariflediği segmental anatomiye göre karaciğer; Hepatik venlerin, vena cavaya açılmalarına ve ana portal ven bifurkasyonuna göre 8 segmente ayrılmıştır. Buna göre 3 segmentli sol lob; Segment IV, II ve III ü içerir. Sağ lob portal ven ve hepatik arterin dallarına göre dört segmente ayrılır. Segment V, VI, VII ve VIII'i içerir. Kaudat lob (segment I) arkada sağ ve sol hepatik loblar arasında ayrı vasküler yapılar ile yerleşmiştir (19, 20).

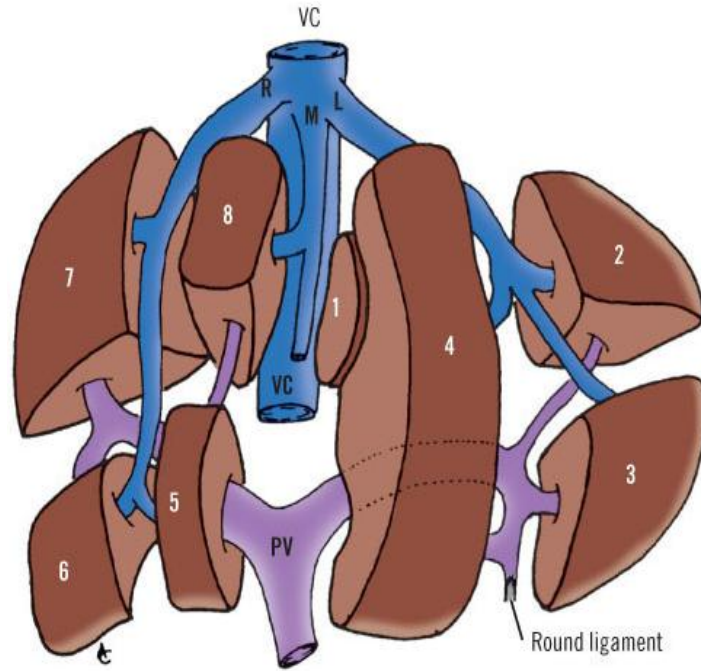


Şekil 3. Karaciğerin segmental anatomisi

2.1.5. Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Dolaşımdaki kan karaciğere hepatik arter ile portal venden gelir. Karaciğer kan akımının yaklaşık % 25'ini hepatik arter karşılar. A. Hepatika kommunis, turunkus çölyakusdan çıkar,hepatoduodenal ligament boyunca yükselir ve hilusta sağ ve sol dallarına ayrılmadan önce a. gastrika dekstra ve a. gastroduodenalis'i verir, daha sonra karaciğere girer(21).

Portal ven, v. mesenterica superior ile v. splenica'nın birleşmesiyle oluşan kapakçık içermeyen bir yapıdır. Portal ven karaciğerin total kan akımının volüm olarak %75'ini sağlar. Hepatoduodenal ligament içinde portal ven sıklıkla safra yolu ve hepatik arterin arkasında bulunur (19). Karaciğer hilusundan girip sağ ve sol lopları kanlandıran dallar verir (Şekil 4).



Şekil 4. Portal ven dalları ve segmentlerin venöz drenajları

Karaciğerin venöz drenajının büyük kısmı 3 hepatik ven aracılığı ile olur (Şekil 4). Sağ hepatik ven segment 5, 6, 7 ve 8'i drene eder ve doğrudan vena kavaya dökülür. Orta hepatik ven segment 4A, 4B, 5 ve 8'i drene eder ve segment 2 ve 3'ü drene eden sol hepatik ven ile ortak bir ağız aracılığı ile vena kavaya açılır. Karaciğer'in alt yüzünde segment I'den başlayan birkaç kısa hepatik ven doğrudan vena kava'ya açılabilir (19).

Karaciğerin lenf damarları karaciğeri terk ederek porta hepatiste bulunan çok sayıda lenf düğümlerine (nodi lenfatici hepatica) girer. Efferent damarlar nodi lenfatici coeliaci'ye dökülür. Az sayıdaki lenf damarları ise diyafragma yoluyla area nuda'dan nodi lenfatici mediastinalis posterior'a gider (23). Karaciğer medulla spinalisten (T9-L1) gelen sempatik liflerle innerve olurken, vagus yoluyla da parasempatik lifleri alır.

2.2. Karaciğerin Görevleri

Karaciğer, hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyon gösteren bir organdır. Bu nedenle sentez, salgı, depo, detoksifikasyon gibi birçok görevi vardır.

A- Besin metabolizması (şeker, yağ ve proteinler)

B- Protein sentezi (albumin, koagülasyon faktörleri, kompleman faktörleri, haptoglobulin, seruloplasmin, transferrin, proteaz inhibitörleri)

C- Depolama (demir, bakır, vitamin A, D ve B12)

D- Detoksifikasyon

E- Salgılama (safra tuzları, bilirubin) (24).

Karaciğerin Kanı Depo Etme ve Temizleme İşlevi

Hepatik venlerdeki ve hepatic sinuslardaki kan ile birlikte karaciğerin normal kan volümü 450 mililitre yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'u kadardır. Böylece, karaciğer, kan hacmi azaldığında ek kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise önemli bir kan deposu olarak görev yapabilen büyük, genişleyebilen bir venöz organdır. Karaciğerdeki büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer hücrelerinin sinuslar içinden geçen kanı son derece etkili bir şekilde temizleyebildikleri gösterilmiştir (25).

Karbonhidrat Metabolizması

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğer: Büyük miktarlarda glikojen depolama, Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme, glikoneogenez, karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulmasını sağlar. Karaciğer özellikle kanda normal glikoz konsantrasyonunun devamı için tamponlama işlevi görür (25).

Protein Metabolizması

Karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca işlevleri şöyle sıralanabilir: Aminoasitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, plazma proteinlerinin oluşumu, vücuttaki metabolik olaylar için önemli aminoasitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleridir. Plazma proteinlerinin yüzde 90'ı karaciğer hücrelerinde yapılır. Karaciğerin en önemli işlevlerinden biri de, bazı aminoasitlerin sentezini yapması ve aminoasitlerinden önemli kimyasal bileşikler oluşturmasıdır (25).

Yağ Metabolizması

Yağ metabolizmasının bazı işlemleri karaciğerde yapılmaktadır. Bu özgül işlevler şöyle özetlenebilir: Diğer vücut işlevleri için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu, büyük miktarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi, karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi (25).

Vitamin metabolizması

Karaciğerin vitaminleri depo etme özelliği vardır. Karaciğerde en fazla depo edilen A vitamini dir. Ancak, normal olarak büyük miktarlarda D vitamini ve B12 vitamini de depo edilir (25).

Demir Metabolizması

Vücutta, kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin en büyük bölümü normalde karaciğerde ferritin şeklinde depo edilir. Karaciğer hücrelerinde, demirle birleşebilen bir protein olan apoferritin bol miktarlarda bulunur. Apoferritin-ferritin sistemi bir demir deposu görevi yaptığı gibi, kan demirinin tamponu işlevini de yürütür (25).

Hematolojik Fonksiyonlar

Gebeliğin ikinci trimesteri sırasında alyuvarların üretildiği esas organ karaciğerdir. Koagülasyonda önemli rolleri olan fibrinojen, protrombin, akselerator globülin, protrombin, faktör VII, IX ve X'un üretim yeri karaciğerdir. Faktör II, VII, IX, X sentezi K vitamini varlığına bağlıdır (25).

Detoksifikasyon Fonksiyonu

Karaciğerdeki aktif kimyasal ortamın sulfonamid, penisilin, ampisilin ve eritromisin gibi çeşitli ilaçları zehirsizleştirerek safra ile vücuttan uzaklaştırdığı iyi bilinmektedir. Aynı şekilde iç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi tüm steroid hormonlar ve tiroksin de karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir ya da atılır. Vücuttan atılan kalsiyum da önce karaciğerden safraya salgılanır, daha sonra barsağa geçerek dışkıyla uzaklaştırılır (25).

Safra üretimi ve salgılanması

Karaciğerin en önemli görevlerinden biri de safranın üretimi ve salgılanmasıdır. Safra üretimi ve salgılanması safra fizyolojisi başlığı altında ayrıntılı bir şekilde anlatılacaktır.

2.3. Safra Yolları Anatomisi ve Fizyolojisi

İntrahepatik ve ekstrahepatik olarak iki kısımda incelenir.

2.3.1. İntrahepatik Safra Kanalları

Karaciğer hücreleri tarafından yapılan safra, çok küçük damlacıklar halinde hücre kenarlarında toplanır. Buradan hepatositlerin birbirine bakan yan yüzleri arasında oluşan kendilerine ait duvarları bulunmayan çok dar aralıklara (safra kapillerleri veya canalicus biliferi) geçer. Canalicus biliferi'ler duvar yapısı kazanmış olan duktus biliferi'lere ve bunlarda Kiernan aralıklarında gördüğümüz duktus biliferi interlobularis'lere açılırlar. Duktus biliferi interlobularisler, birleşip fonksiyonel olan ve karaciğer sağ ve sol loplarnı drene eden, duktus hepatis dekster ve sinisteri oluştururlar. Bu ikiside birleşip duktus hepaticus communisi oluştururlar. Daha sonra bu kanala sistik kanal ilave olarak duktus koledokusu oluşturur (29,30,34).

2.3.2. Ekstrahepatik Safra Kanalları

Ekstrahepatik safra kanalları; sağ ve sol hepatic kanallar, ana hepatic kanal, safra kesesi, sistik kanal ve koledoku içerir.

Ana hepatic kanal: Hepatic kanallar (ductus hepaticus dexter ve ductus hepaticus sinister) genellikle porta hepatis'in 1 cm altında birleşerek ana hepatic kanalı (ductus hepaticus communis) oluşturur. Fakat bu birleşim bazen sistik kanal ile birleşim yerine kadar inebilir. Ana hepatic kanal, omentum minusun ligamentum hepatoduodenale parçasının sağ kenarında, arteria hepaticanın sağında, vena portanın önünde bulunur. Uzunluğu 2-4 cm, çapı 4 mm kadardır. Dar bir açıyla ductus cysticus ile birleşerek ductus choledockus'u oluşturur. Çok nadir de olsa ductus cysticus ile birleşim olmaz ve ayrı ayrı duodenuma açılırlar (31,32,34).

Safra kesesi: karaciğerden salgılanan safranin depolandığı ve konsantre edildiği ufak armut şeklinde ince duvarlı bir yapıdır. Uzunluğu 7-10 cm, genişliği 3 cm, hacmi ise 30-60 ml arasındadır (33,34). Safra kesesi anatomik olarak dört bölüme ayrılır;

Fundus: Safra kesesinin en öndeki kısmıdır.

Korpus: Safranin depolanması görevini üstlenmiştir.

İnfundibulum: Hartman kesesi olarak da bilinir ve safra kesesinin en arkadaki kısmıdır.

Boyun: Safra kesesinin sistik kanal ile birleşen kısımlarıdır.

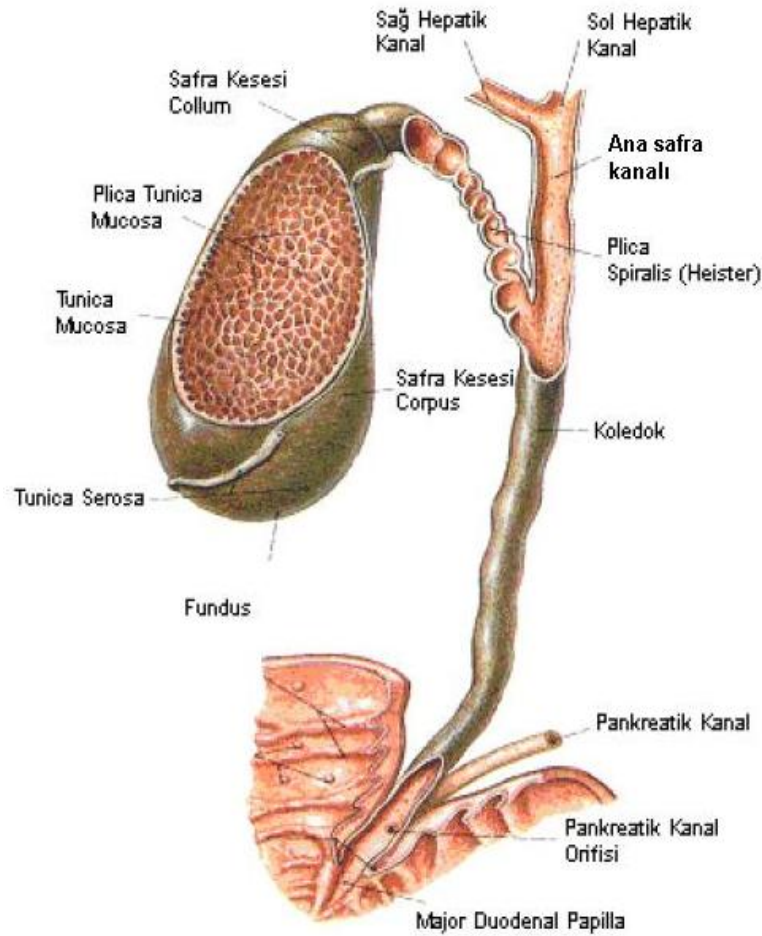
Safra kesesinin fundusu ve gövdenin 2/3'ü periton ile örtülüdür ve intraperitoneal olarak görülebilir. Kese duvarı düz kas ve fibröz dokudan oluşur. Arteriyel kanlanma % 95 olguda, sağ hepatik arterden çıkan arteria cystica sağlanır. Sistik kanal; 2-4 cm uzunluğunda, 3 mm genişliğindedir (34). Pars spiralis denilen başlangıç kısmı dar, mukoza kıvrıntısı gibidir, kanüle etmek zordur. Sonraki kısmı sinüzoid eğim olarak tanımlanır ve mukoza yüzeyi düz olan ana hepatik kanalla birleşerek ana safra kanalını oluşturur. Kese ve sistik kanalın sinirleri plexus çölyakus aracılığıyla (sempatik), n. vagus (parasempatik) ve n. frenikus dekster'den (duyusal) gelir. Vagusun uyarılması safra kesesinin kasılmasına, sempatik uyarı ise gevşemesine sebep olur. Sempatik sinirler içindeki afferent lifler, safra koliği ağrısını iletir (30,35)

Ductus choledochus: Ana safra kanalı, 6-8 cm uzunluğunda, yaklaşık 6 -7 mm genişliğindedir. Çap yaşla artarak 11 mm'ye kadar çıkar. Ductus choledochus, lig. hepatoduodenale içerisinde aşağı doğru uzanır. Dört kısmı vardır:

1. Supraduodenal kısım: 2-5 cm uzunluğundadır.
2. Retroduodenal kısım: 1-3,5 cm uzunluğundadır.
3. İntrapancreatik veya retropancreatik kısım: 1-2,5 cm uzunluğundadır.
4. İntramural veya intraduodenal kısım: 0,6-2,2 cm uzunluğundadır.

Duodenuma geçişi sağlayan dar lümenli kısım isthmus veya pars preampullaris olarak adlandırılır. Burada safra ve pankreas kanalı ince bir mukozal septumla ayrılır. Safra ve pankreas kanalları değişik şekillerde duodenum'a açılabilir. İki kanal birleşerek ampulla hepatopancreatice adı verilen bir genişleme gösterir ve tek bir delik ile duodenum'a açılabilir. Bazen kanallar birleşip bir ampulla oluşturmadan duodenum'a açılabilir veya kanallar duodenum'un duvarında yan yana seyredip ayrı delikler ile veya sonlanma yerinde birleşerek tek bir delik ile de duodenum'a açılabilir (34,36).

Ductus choledochus'un distal ucunda yer alan sirküler seyirli kas lifleri kalınlaşarak m. sphincter ductus choledochi'yi meydana getirir. Pankreas kanalının da son kısmında m. sphincter ductus pancreatici vardır. Ductus pancreaticus ve ductus choledochus birleşerek m. sphincter ampullae'yı (Oddi sfinkteri, ampulla hepatopancreatice) oluşturur (34).



Şekil 5. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi

2.3.3. Safra Fizyolojisi

Karaciğerin önemli fonksiyonlarından biriside normal düzeyi 600-1000 ml/gün olan safra salgısı salgılamaktır. Safranın iki önemli işlevi vardır. Bunlardan birincisi, safra yağların sindirimi ve emiliminde önemli bir rol oynar. Safradaki enzimler yağ sindiriminde görev almazlar ancak, safradaki safra asitleri iki etki gösterir: 1. Büyük yağ parüküllerinin pankreas sıvısındaki lipaz enzimleri tarafından parçalanabilecek çok sayıda küçük parçalara emülsifiye edilmesine yardım ederler 2. Yağ sindiriminin son ürünlerinin barsak mukoza membranından taşınmasına ve emilimine yardım ederler. Bunların yanında kandan kandan çeşitli önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynar. Bunlar arasında kolestrol ve özellikle, hemoglobun parçalanma ürünü olan bilirubin yer alır (37).

Safra Sekresyonunun Fizyolojik Anatomisi

Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada gerçekleşir: 1- İlk aşamada safra hepatositler tarafından salgılanır. Büyük miktarda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeleri içeren bu salgı hepatik hücrelerin arasında yer alan küçük safra kanaliküllerine salgılanır. 2- Safra daha sonra, interlobüler septumlara doğru akar. Buradaki kanaliküller terminal safra kanallarına dökülür ve daha sonra giderek daha büyük kanallara dökülür. Sonunda safra hepatik kanal ve koledok kanalına ulaşır. Buradan safra ya doğrudan duodenuma dökülür ya da sistik kanal yolu ile safra kesesine yönelir. Bu yollar Şekil 5 'de gösterilmiştir. Safra kanalları içindeki yolu boyunca sekresyonun başlangıç kısmına ikinci bir kısım eklenir. Bu ilave salgı kanal ve kanalcıkları örten salgı epitel hücrelerinden salgılanan sodyum ve bikarbonat iyonlarından oluşan sulu bir salgıdır. Bazen bu ikinci kısım, toplam safra miktarında %100 oranında ilave bir artışa yol açacak derecede artabilir. Bu salgı sekretin ile uyarılır, böylece bikarbonat iyon miktarı artarak mideden gelen asit nötralize edilmiş olur (37).

Safranın Safra Kesesinde Depolanması ve Konsantre Edilmesi

Karaciğer hücreleri tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde duodenumda gereksinim doğuncaya kadar safra kesesinde depolanır. Safra kesesinin maksimum hacmi sadece 30 ile 60 mililitredir. Buna rağmen, 12 saatlik safra salgısı (genellikle yaklaşık 450 mililitredir) safra kesesinde depolanabilir. Çünkü, su, sodyum, klorür ve diğer küçük elektrolitlerin bir çoğu sürekli olarak safra kesesi mukozasında emilir ve böylece safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubin gibi bileşenlerle safra içeriği yoğunlaşır. Absorbsiyonun büyük kısmı sodyumun safra kesesi epitelinden aktif transportu ile gerçekleşir. Bunu klorür, su ve diğer çözünür maddelerin ikincil emilimi izler. Safra normalde bu yolla yaklaşık 5 kez konsantre edilir ama, maksimum 20 kez konsantre edilebilir (37).

Safranın Bileşimi

Safranın karaciğerden salgılandıktan ve safra kesesinde konsantre edildikten sonraki bileşimi Tablo 1'de görülmektedir. Safranın bileşiminde en fazla miktarda bulunan maddenin safra tuzları olduğu görülmektedir. Safra tuzları safradaki toplam solüt miktarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Ayrıca, bilirubin, kolesterol, lesitin ve plazmanın normal elektrolitleri de büyük miktarlarda salgılanmaktadır. Safra kesesinde konsantre edilme aşamasında, su ve elektrolitlerin büyük kısmı (kalsiyum iyonları hariç) safra kesesi mukozasından reabsorbe edilir. Safra tuzlarının diğer bileşenleri ile lipid

maddeler olan kolesterol ve lesitin reabsorbe edilemez ve böylece safra kesesindeki safra ileri derecede konsantre hale gelmiş olur (37).

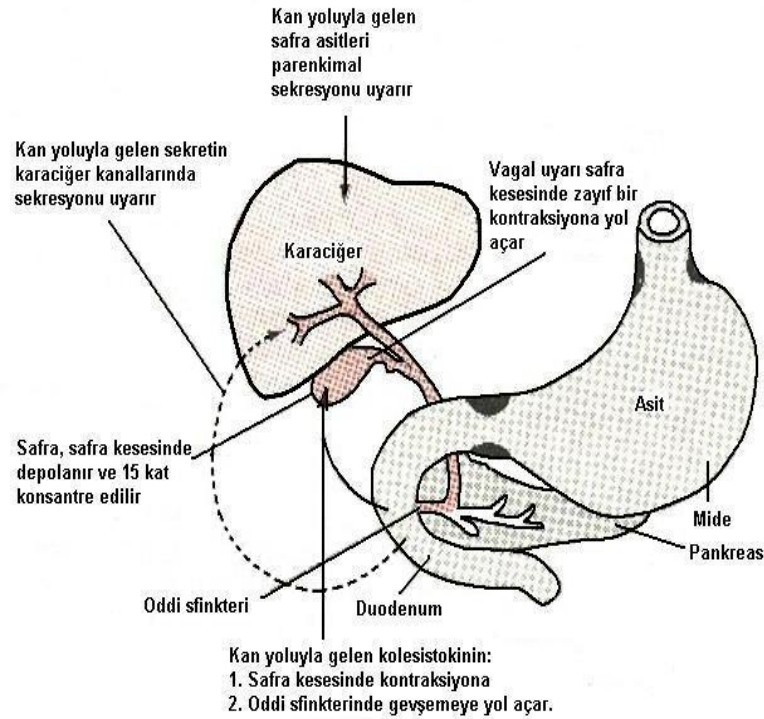
Tablo 1. Karaciğer ve safra kesesi safralarının bileşenleri ve miktarları

Bileşen	Karaciğer safrası	Safra kesesi safrası
Su	97.5 g/dl	92 g/dl
Safra tuzları	1.1 g/dl	6 g/dl
Bilirubin	0.04 g/ dl	0.3 g/dl
Kolesterol	0.1 g/dl	0.3-0.9 g/dl
Yağ asitleri	0.12 g/dl	0.3-1.2 g/dl
Lesitin	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Sodyum	145 mEq/L	130 mEq/L
Potasyum	5 mEq/ L	12 mEq/L
Kalsiyum	5 mEq/L	23 mEq/L
Klor	100 mEq/L	25 mEq/L
HC03	28 mEq/L	10 mEq/L

Safra Kesesinin Boşalması

Besin maddesi gastrointestinal kanalın üst kısmında sindirilmeye başladığında özelikle yemekten yaklaşık 30 dakika sonra yağ içeren besinlerin duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalmaya başlar. Boşalmanın ana nedeni safra kesesi duvarının ritmik kontraksiyonlarıdır. Ancak, etkin bir boşalma için aynı anda koledok kanalı ile duodenum arasındaki bağlantıyı sağlayan Oddi sfinkterinin de gevşemesi gerekir. Safra kesesi kontraksiyonlarını başlatan en güçlü uyarı kolesistokinin hormonudur. Bu hormon pankreasta asiner hücrelerden enzim sekresyonunu artıran kolesistokinin ile aynıdır. Duodenum mukozasından kana salgılanması için başlıca uyarı duodenuma giren yağlı besinlerdir. Safra kesesi kolesistokinin'in yanısıra, daha az güçlü olarak vagus ve enterik sistemdeki asetilkolin salgılayan sinir lifleri tarafından da uyarılır. Bunlar gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde motilite ve sekresyonu artıran sinirlerle aynıdır.

Özet olarak, safra kesesi depoladığı konsantre safrayı kolesistokinine cevap olarak duodenuma boşaltır. Yemekte yağ bulunmadığında, safra kesesi zayıf şekilde boşalır, ancak duodenumda yeterli miktarda yağ varlığında yaklaşık 1 saat içinde tamamen boşalır (37).



Şekil 6. Karaciğer sekresyonu ve safra kesesi boşalması (Guyton'dan uyarlanmıştır).

2.4. Tıkanma Sarılığı

Sarılık (ikter); Dolaşımdaki bilirubin miktarının yükselmesine bağlı olarak deride, skleralarda, mukozalarda ve dokularda meydana gelen renk değişimi olarak tanımlanabilir. Normalde tamamen serbest şekilde olan bilirubinin plazma konsantrasyonu 0,5 mg/dl dir. Plazma bilirubin konsantrasyonu bu oranın üç katına yani 1,5 mg/dl ye çıktığı zaman deri sararmaya başlar. Sarılığın en sık görülen iki tipi hemolitik nedenli ve obstruktif nedenli olmaktadır (25).

Tıkanma sarılığı: Safra ağacının herhangi bir seviyesinde çeşitli patolojilere bağlı gelişen tıkanıklık sonucu safra akımının durması veya yavaşlamasına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur. Patoloji intrahepatik bölgedeyse intrahepatik kolestaz, ekstrahepatik ise ekstrahepatik kolestaz olarak tanımlanır. Tıkanma sarılığında mekanik olarak 2 sorun olur:

- Safra barsağa aktarılamaz, enterohepatik dolaşım bozulur.
- Biliyer obstruksiyona sekonder safra kanallarında basınç artışı sonrasında safra reflüsü gelişir (38,39).

Sarılıklı hastalarda serum bilirubin düzeyi 1,5 mg/dl'nin üzerine çıktığında deri ve skleralardaki sararma klinik olarak görülür hale gelir. Sarılık tablosunun şiddeti hiperbilirubineminin derecesine, plazmadan intersellüler sıvıya difüzyon hızına ve geçtiği dokularda tutulması gibi pekçok faktöre bağlıdır (38,39). Tıkanmaya bağlı hiperbilirubinemiyle ortaya çıkan sarılıklar için cerrahi sarılık, mekanik sarılık, posthepatik sarılık gibi isimler de kullanılır.

2.4.1. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin: Hemoglobin molekülünün, demir ihtiva eden, protein olmayan kısmı 'hem' in bir parçalanma ürünüdür. Bilirubinün yaklaşık %75'i eritrositlerin yıkımı sonucunda ortaya çıkar. Geride kalan bilirubin ise karaciğerdeki hemoglobin dışı hem proteinlerinden ve daha az olarak da kemik iliğinde matür olmayan eritrositlerin yıkımından elde edilir. Kaynağı ne olursa olsun karaciğer dışında oluşan bilirubin büyük oranda albumine bağlanır ve karaciğere gelir. Normal bilirubin metabolizması dokuz safhada incelenir.

Bilirubin metabolizması:

1. Retikuloendotelial hücreler ve karaciğerde hem'in katabolizması ile konjuge olmamış bilirubinün meydana gelmesi
2. Plazmada albumine bağlı bilirubinün serbest hale gelmesi
3. Sinüzoidal membranlarda (disse mesafesinde) albuminden ayrıldıktan sonra bilirubinün hepatik uptake'i
4. Sitozolda depolanma, 'ligandin' ve 'z protein'ine bağlanma
5. Bilirubinün konjugasyonu (monoglukuronid ve diglukuronid teşekkülü)
6. Kanaliküller içerisine konjuge bilirubin'in sekresyonu
7. Konjuge bilirubinün safra ağacından geçişi
8. Konjuge olmamış bilirubin ve ürobilinojen'in enterohepatik sirkülasyonu
9. Ürobilinojen ve konjuge bilirubinün böbreklerden atılımı

Bilirubin normalde karaciğer tarafından alınır ve suda eriyen konjuge bilirubin haline çevrilir. Safra sistemi ile barsağa gelen konjuge bilirubin burada bulunan bakteriler tarafından dekonjuge edilir ve redüksiyona tabi tutularak ürobilinojene çevrilir. Ürobilinojen ve bir miktar değişmemiş bilirubin, gaita ile birlikte atılır. Az bir kısmı ise

absorbe olup dolaşıma geçer ve karaciğere ulaşarak safra pigmentlerinin enterohepatik sirkülasyonunu teşkil eder (40).

Tıkanma sarılığı gelişenlerde, normal değerlerine göre ALP seviyelerindeki artış, bilirubin değerlerindeki artışa göre daha fazladır. Burada bilirubin 10 mg/dl'yi geçmez. Safra taşı obstruksiyonuna bağlı olarak gelişen tabloda bilirubin nadiren 15 mg/dl'yi geçer. Bunun üzerindeki değerler malign sebepleri akla getirmelidir.

Yani kısaca tıkanma sarılığında : Total bilirubin artar, total bilirubin düzeyi 1,5-3 mg/dl üzerine çıktığı zaman klinik olarak ikter belirir. Total bilirubinin %60'dan fazlasının konjuge bilirubinden oluştuğu ağır tıkanıklıklarda değerler daha dramatik olarak yükselir. AST ve ALT 2-3 kat artarken, ALP 10 kat artar. Uzun süreli tıkanma sarılığı olanlarda ALP'nin normal değerlerde olması nadirdir. GGT'de de 2-4 kat artış görülür (38,39,41).

2.4.2 Tıkanma Sarılığı Nedenleri (42)

Tablo 2. Tıkanma sarılığı nedenleri

Konjenital Nedenler:

1. Safra kanalı agenezisi, hipoplazisi veya stenozu
2. Koledok ve pankreas duktusları-duodenum bileşim anomalileri
3. Koledok kisti ve koledokosel

Akkiz Nedenler:

1. Safra taşları:
 - Koledok veya hepatik safra kanallarında
 - Safra kesesinde (Mirizzi sendromu)
2. Neoplazmlar:
 - Safra kanalları, pankreas, duodenum, ampulla, safra kesesi veya karaciğerin primer tümörleri
 - Safra kanallarına bası yapan veya direkt olarak invaze eden diğer organ tümörleri
3. Striktürler:
 - Postoperatif (iyatrojenik)
 - Kronik pankreatit ile ilişkili
 - Posttravmatik
 - Ampuller stenoz ile ilişkili
 - Sklerozan kolanjite bağlı (primer veya sekonder)
 - Bilio-enterik anastomoz disfonksiyonu
 - İdiyopatik

Diğer Nedenler:

1. Parazitler
 2. Arteriyel anevrizmalar
 3. Duodenum divertikülleri, penetre ülserleri
-

Ekstrahepatik safra yollarının bir nedenle tıkanması sonucu ortaya çıkan, hiperbilirubinemi ve barsakta safra asitlerinin yokluğuyla karakterize olan tıkanma sarılığında safra yolları cerrahisi yüksek mortalite ve morbidite riski taşır. Başlıca komplikasyonları sepsis ve renal yetmezliktir. Postoperatif dönemde bu hastalarda sıklıkla görülen intraabdominal infeksiyonlar ve yara infeksiyonları, halen hastalar ve cerrahlar için ciddi bir sorundur (43,44,45).

2.4.3. Tıkanma Sarılığındaki Fizyopatolojik Değişiklikler

Obstruktif ikter iki mekanik probleme yol açar. Birincisi safra ve safra ile atılan maddeler üst gastrointestinal sisteme geçemez ve enterohepatik dolaşım engellenir. İkincisi, ekstrahepatik biliyer ağaçta ve koledokta artan basınç, safra reflüsüne sebep olur. Biliyer tıkanma esnasında karaciğer içinde safra asitlerinin birikimi ve tutulmasının karaciğer hasarını arttırdığı düşünülmektedir (50,51,52).

Tıkanma sarılığının tedavisi için uygulanan cerrahi işlemler günümüzde % 8-20 lik bir mortalite ve % 30-50'lık bir komplikasyon oranı taşımaktadır. Tıkanma sarılığının major komplikasyonları siroza kadar ulaşabilen karaciğer hasarı, koagülasyon defektleri, kolanjit, sepsis, renal yetmezlik, pulmoner disfonksiyon vs dir.

2.4.3.1. Biyokimyasal Değişiklikler

Tıkanma sarılığında, serumdaki bilirubin, alkalin fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselmeleri karaciğer hasarını gösteren spesifik belirteçlerdir ve tıkanma sarılığında anlamlı derecede yükselirler. (53). En karakteristik laboratuvar anomalisi serum alkalin fosfataz düzeylerinin orantısız biçimde yükselmiş olmasıdır. Bu yükselme daha çok atılımın azalmasına değil karaciğerde sentez edilen miktarın artmasına bağlıdır. Üriner ve fekal ürobilinojen azalır veya sıfırlanır (41). Tıkanma sarılığında protein sentezinde bozulma meydana gelir. Buna bağlı olarak albumin, fibrinojen, protrombin, haptoglobülin, transferrin, seruloplazmin ve pıhtılaşma faktörleri V, VII, IX, X' sentezi de bozulur (50,51). Bilirubin artışının yol açtığı hemolize bağlı anemi gelişebilir (50, 51). Safra tuzlarının barsağa atılamaması steateroye neden olur. Yağların ve A, D, E ve K vitaminlerinin emilimi bozulur. K vitamini eksikliğine bağlı olarak protrombin zamanı uzar ve kanamaya karşı eğilim oluşur (8).

2.4.3.2. Renal Değişiklikler

Safra tuzları ve immün kompleksler bazal membrana çöker. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranında (GFR) düşme görülür. Safra asitleri ve konjuge bilirubinin iskemik ve direkt toksik etkisine bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir. Obstruktif ikterli hastaların %8'inde ATN (Akut tübüler nekroz) görülebilir. İdrarla elektrolit atılmasında artış (Na ve K) görülür (55,56,57).

Obstruktif ikterli hastalarda eksojen safra tuzlarının (sodyum deoksilat) oral olarak verilmesiyle, renal fonksiyonlarda düzelme tespit edilmiş ve bu düzelme safra tuzlarının intraluminal endotoksini bağlama ve inaktive etme yeteneğine bağlanmıştır (58).

2.4.3.3. Kardiyovasküler Değişiklikler

- Hiperdinamik dolaşım.
- Azalmış kan volümü.
- Azalmış miyokardiyal kontraktilite ve kardiyak output'un azalması.
- Norepinefrin ve Anjiotensin II'ye azalmış cevap.
- Sistemik vazodilatasyon.
- Santral venöz basınç (CVP) ve pulmoner kapiller "wedge" basıncında artış (55,59,61).

2.4.3.4. Pulmoner Değişiklikler

İntratorasik basınç ve alveolar basınç artarken akciğer kompliyansı azalır, paO_2/FiO_2 oranı düşer. Akciğerde pulmoner intravasküler fagositozun artışıyla birlikte akciğer ödemi ve apopitotik hasar meydana gelir. Chang ve Ohara yaptıkları bir çalışmada, tıkanma sarılığı olan ratların akciğer parankiminde pulmoner kapillerlerde latex partikülü içeren büyük mononükleer makrofaj benzeri hücreler saptanmışlardır. Tıkanma sarılığı olan bu ratlarda pulmoner intravasküler fagositozun arttığını, akciğer ödeminin geliştiğini, bunun da sarılıklı hastalarda sepsis ve ARDS'ye yatkınlığa sebep olduğunu bildirmişlerdir (68).

2.4.3.5. Yara İyileşmesindeki Değişiklikler

Yapılan çalışmalarda tıkanma sarılıklı hastalarda yara yeri enfeksiyonu ve insizyonel herni oranlarında artış bildirilmiştir. Yara iyileşmesinin erken evrelerindeki makrofaj ve fibroblast infiltrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (64).

2.4.3.6. Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri

İntraluminal safra tuzlarında ve IgA salgılanmasında azalma olur. A, D, E, K vitaminlerinin emiliminde azalma görülür. Safra asitlerinin yokluğuna sekonder miçel yapılamamasına bağlı olarak yağ emiliminde azalma olur. Mide kan akımında azalma %7 vakada akut hemorajik gastrit görülür. İntestinal mukozada yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Buna bağlı olarak bakterilere ve büyük moleküllere karşı permeabilite artar. İleumda ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu, epitel dökülmesi meydana gelir. Barsak duvarındaki oksidatif hasar, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve nitrik oksit (NO) gibi ürünlerin artması intestinal motilite bozukluğuna neden olur (62,63,75).

2.4.3.7. İmmün Sistem Disfonksiyonu ve Bakteriyel Translokasyon

Retiküloendotelyal sistem, dokudaki makrofajları ifade eder. Başlıca karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliğinde bulunurlar. Bakteri, endotoksin, immun kompleks ve hücre debrisleri gibi partiküler materyallerin temizlenmesinden sorumludurlar (76). Sistemik değişikliklerden birisi de RES'in disfonksiyonudur. Tıkanma sarılığı, immün sistemde belirgin bir depresyon oluşturur ki bu depresyon ancak obstruksiyon çözüldünce düzelmektedir. Tıkanma sarılığı ve sepsis modeli ile yapılan çalışmalarda Kupffer hücre depresyonu ve RES fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir. KC'deki Kupffer hücreleri retiküloendotelyal sistem aktivitesinin %80-90'ından sorumludur. İntraduktal basıncın artması Kupffer hücre sayısını azaltmaktadır.

Plazmada toksik maddelerin artması, splenik ve hepatik kan akımının azalması, serum opsoninlerinin depresyonu, Kupffer hücre aktivitesini azaltmaktadır(65,66). Tıkanma sarılığında barsakta safranin yokluğu endotoksemi ve bakteriyel translokasyonu artırmaktadır (46). Barsağın motor fonksiyonun bozulmasıyla meydana gelen ince barsak transit zamanında gecikme bakteriyel aşırı çoğalmaya yol açar (75). Ayrıca barsak

mukozalarında bütünlüğün azalması, ileumda ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu, epitelyum dökülmesinin olması da flora değişikliklerine ve bakteriyel translokasyonda artışa neden olur. Portal kanda bakteri ve endotoksin artışı olur. (62,63).

Parks ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, safra kanalı obstruksiyonu oluşturulduktan 1 hafta sonra alınan kan, MLN, KC ve dalak kültürlerinde bakteriyel translokasyonun kontrol grubuna göre arttığı ve terminal ileum mukozasında morfolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (77).

Oluşan endotokseminin iki önemli nedeni vardır:

1- Safra tuzlarının sindirim yollarına sağladıkları antiendotoksin etkinliğinin olmamasına bağlı olarak portal ve sistemik dolaşıma endotoksin geçişi

2- Tıkanma sarılığında hepatik kuffer hücrelerinin fagositik işlevlerinin bozulması sonucunda barsaklardan kaynaklanan endotoksinin sistemik dolaşıma geçmesidir (47,48). Tıkanma sarılıklı vakalarda sistemik endotoksemi ve üzerine eklenmiş inflamatuvar yanıt operatif travma ve postoperatif morbiditenin nedeni olarak gözükmektedir (49).

2.4.3.8. Karaciğerdeki ve Safra Yollarındaki Değişiklikler

Portal venöz basınçta artma görülür. Portal kan akımındaki artışa rağmen, total karaciğer kan akımı düşer. Karaciğer kan akımındaki anormallik, biliyer obstruksiyonda görülen retiküloendotelial fonksiyon değişikliklerinden kısmen sorumlu olabilir.

Protein sentezi, albümin, fibrinojen, protrombin, haptogloblin, transferrin, seruloplazmin sentezi ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) sentezinde azalmalar olur. Albüminin ise serumdaki yarı ömrü uzun olduğundan dolayı sadece, biliyer obstruksiyon uzun sürdüğünde seviyesi azalır. Mitokondrial elektron transport zincirinde fonksiyon bozukluğu oluşur. Hepatosit mikrozomal P450 enzim aktivitesi azalır. Daha öncede bahsedildiği üzere Kupffer hücre fonksiyonlarında azalma görülür. Atılamayan safra tuzlarının toksik etkilerine bağlı değişiklikler görülür. Çünkü safra tuzlarının in vitro olarak sitotoksik ve deterjan etkisi vardır. Atılamayan safra tuzlarına bağlı olarak yağların ve yağda eriyen A, D, K, E vitaminlerin emiliminde bozulma meydana gelir (67,70-74).

Safra yolu tıkanıklığında biliyer basınç yükselir (30-40 cmH₂O) . Bunun sonucunda gelişen safra stazı karaciğerde histolojik değişikliklere yol açar. Akut safra yolu tıkanıklığında en erken değişiklik kanaliküler kolestaz olup takiben safra duktus hücreleri proliferasyonu, portal traktüs değişiklikleri ile devam eden kronik süreçte peri duktal bağ

dokusu artışı ve fibroz tabakaların gelişimi ortaya çıkar (42). Hasarlı karaciğerde disse aralığındaki stellat hücreler (İto hücresi, yağ depolayan hücre) hücre dışı matriks proteinleri üreterek karaciğer fibrozunu oluştururlar. Üretilen hücre dışı matriks proteinleri; Kollajen tip I, III ve IV, fibronektin, laminin ve proteoglikanlardır (69).

3. MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan 03.02.2010 tarihinde 2010/1 protokol numarası ile alınan onayı takiben çalışmaya başlandı. Çalışmada deney hayvanı olarak ağırlıkları 180-300 gr arasında değişen 32 adet dişi Spraque Dawley sıçan kullanıldı. Bu deneysel çalışma KTÜ Hayvan Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi ve sıçanlar deney boyunca yine burada saklandı. Sıçanlara standart laboratuvar yemi ve su verildi.

3.1. Deneysel Model

Sıçanlar her biri 8 sıçandan oluşan 4 gruba ayrıldı. Cerrahi öncesi hayvanların karın ön duvar tüyleri traş edildi.

Grup-1: Deneyden 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar deney başlangıcında tartıldıktan sonra, ketamin anestezisi altında (50 mg/kg intramüsküler) Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan bilgisayarlı tomografi ünitesine götürüldü. Burada karaciğer kesitlerini içeren tomografileri çekildi. Ardından deney hayvanları laboratuvarında anestezileri devam ederken karın orta hat insizyonu ile batına girildi ve ana safra yolu mikroskop altında dönülerek bağlandı. İşlemi takiben batınları kapatılan hayvanlar ayrı ayrı kafeslere konuldu.

Deneyin 3. gününde cerrahi işlemde 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar ketamin anestezisi altında tartıldıktan sonra yine Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan bilgisayarlı tomografi ünitesine götürüldü. Karaciğer kesitlerini içeren tomografileri çekildi. Ardından deney hayvanları laboratuvarında anestezileri devam ederken karın orta hat eski insizyonu ile batına girildi ve total hepatektomi yapıldı. Çıkarılan karaciğerler tartıldı ve daha sonra histopatolojik incelemeye tabi tutulmak üzere Patoloji Anabilim Dalı'na götürüldü.

Grup-2: Deneyden 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar (n=8) deney başlangıcında tartıldıktan sonra, ketamin anestezisi altında (50 mg/kg intramüsküler) Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan bilgisayarlı tomografi ünitesine götürüldü. Burada karaciğer kesitlerini

içeren tomografileri çekildi. Ardından deney hayvanları laboratuvarında anestezileri devam ederken karın orta hat insizyonu ile batına girildi ve ana safra yolu mikroskop altında dönülerek bağlandı. İşlemi takiben batınları kapatılan hayvanlar ayrı ayrı kafeslere konuldu.

Deneyin 7. gününde cerrahi işlemden 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar ketamin anestezisi altında tartıldıktan sonra yine Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan bilgisayarlı tomografi ünitesine götürüldü. Karaciğer kesitlerini içeren tomografileri çekildi. Ardından deney hayvanları laboratuvarında anestezileri devam ederken karın orta hat eski insizyonu ile batına girildi ve total hepatektomi yapıldı. Çıkarılan karaciğerler tartıldı ve daha sonra histopatolojik incelemeye tabi tutulmak üzere Patoloji Anabilim Dalı'na götürüldü.

Grup-3: Deneyden 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar (n=8) deney başlangıcında tartıldıktan sonra, ketamin anestezisi altında (50 mg/kg intramüsküler) Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan bilgisayarlı tomografi ünitesine götürüldü. Burada karaciğer kesitlerini içeren tomografileri çekildi. Ardından deney hayvanları laboratuvarında anestezileri devam ederken karın orta hat insizyonu ile batına girildi ve ana safra yolu mikroskop altında dönülerek bağlandı. İşlemi takiben batınları kapatılan hayvanlar ayrı ayrı kafeslere konuldu. Deneyin 8. gününde subkutan yolla 50 µg Vitamin K1 injeksiyonu yapıldı (79).

Deneyin 15. gününde cerrahi işlemden 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar ketamin anestezisi altında tartıldıktan sonra yine Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan bilgisayarlı tomografi ünitesine götürüldü. Karaciğer kesitlerini içeren tomografileri çekildi. Ardından deney hayvanları laboratuvarında anestezileri devam ederken karın orta hat eski insizyonu ile batına girildi ve total hepatektomi yapıldı. Çıkarılan karaciğerler tartıldı ve daha sonra histopatolojik incelemeye tabi tutulmak üzere Patoloji Anabilim Dalı'na götürüldü.

Grup-4: Deneyden 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar (n=8) deney başlangıcında tartıldıktan sonra, ketamin anestezisi altında (50 mg/kg intramüsküler) Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan bilgisayarlı tomografi ünitesine götürüldü. Burada karaciğer kesitlerini içeren tomografileri çekildi. Ardından deney hayvanları laboratuvarında anestezileri devam ederken karın orta hat insizyonu ile batına girildi ve ana safra yolu mikroskop altında dönülerek bağlandı. İşlemi takiben batınları kapatılan hayvanlar ayrı ayrı kafeslere konuldu.

Deneyin 8. 16. ve 21. gününde subkutan yolla 50 µg Vitamin K1 injeksiyonu yapıldı.

Deneyin 25. gününde cerrahi işlemden 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar ketamin anestezisi altında tartıldıktan sonra yine Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan bilgisayarlı tomografi ünitesine götürüldü. Karaciğer kesitlerini içeren tomografileri çekildi. Ardından deney hayvanları laboratuvarında anestezileri devam ederken karın orta hat eski insizyonu ile batına girildi ve total hepatektomi yapıldı. Çıkarılan karaciğerler tartıldı ve daha sonra histopatolojik incelemeye tabi tutulmak üzere Patoloji Anabilim Dalı'na götürüldü.

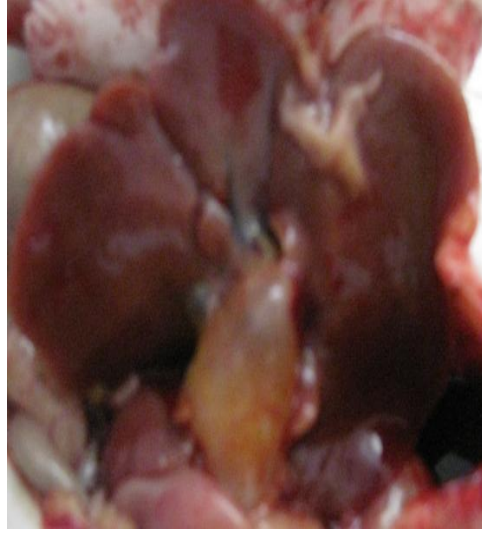
3.2. Cerrahi Teknik

Deneyden bir gün önce aç bırakılan sıçanlara genel anestezi amacıyla, 50 mg/kg intramüsküler ketamin hidroklorür (Ketalar, Parke Davis,) uygulandı. Ameliyat öncesi karın orta hat traşları yapılan sıçanlar supin pozisyonunda ameliyat masasına tespit edildi. Tüm gruplarda steril şartlar altında orta hat laparotomi ile cilt ciltaltı dokular geçilerek batına girildi. Ana safra yolu mikroskop altında izole edildikten sonra dönülerek 5/0 ipek ip ile bağlandı. Ardından karın 3/0 keskin ipek ile tek tabaka olarak kapatıldı. İşlem sonunda denek gruplarının her biri ayrı kafeslere konuldular

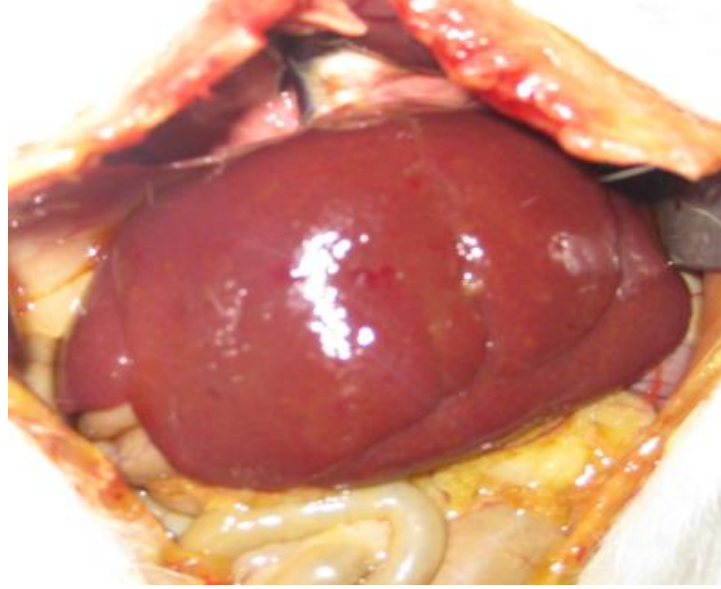
Deneyin son aşamasında (karaciğer çıkarılması) yine ketamin anestezisi altında supin pozisyonunda ameliyat masasına tespit edilen sıçanların orta hat eski insizyon yerlerinden batına girildi. Karaciğer büyük damarlardan ve çevre dokulardan keskin diseksiyonlarda diseke edildi ve komplet olarak çıkarıldı. Bu işlem tüm gruplarda aynen uygulandı.



Şekil 7. Koledoğun bağlanması



Şekil 8. Bağlanmayı takiben zamanla koledokta meydana gelen dilatasyon.



Şekil 9. Koledok bağlanmasını takiben geçen süre içerisinde karaciğerin görünümü

3.3. Karaciğer Volümünün Ölçülmesi

Günümüzde karaciğer cerrahisinde, operasyonun öncesinde güvenli bir şekilde planlanmasında, ameliyat sırasında karşılaşılabilecek sorunların giderilmesinde veya ameliyat sonrası dönemde karaciğerin durumunun takibinde volümetrik analiz yöntemi önemli rol oynamaktadır (78). Karaciğer volümü, çekilmiş olan BT filmlerinin üzerinden

el yardımı ile ölçülebildiği gibi, tomografi ünitesinde kullanılan bilgisayar yazılımları ile de ölçülebilmektedir. Bu çalışmamızda karaciğer volümleri, bilgisayarlı tomografi ünitesinin çalışma istasyonunda bilgisayar yazılımı yardımı ile ölçülmüştür.

Tüm incelemeler 16 dedektörlü BT (Somatom Sensation, Siemens, Erlangen, Germany) cihazı ile gerçekleştirildi. Teknik parametreler: Slice collimation, 16 x 1.5 mm; Rotasyon zamanı, 0.5 s; Kv 120; Efektif mAs 200 olarak seçildi. Kesit kalınlığı aksial düzlemde 1 mm olarak ayarlandı. CT kesitleri CD'ye depolandıktan sonra resimler volüm ölçümü için bilgisayar yazılımı içeren, multiplanar resim görüntüleyen bir çalışma istasyonuna transfer edildi. (Wizard, Siemens). Volüm hesaplamalarında “*syngo Volume Evaluation version B10/2004A, SIEMENS Medical, Germany*” adlı program kullanıldı.

Çalışma istasyonundaki tomografi ekranında volüm hesaplaması yapılırken her kesitte, görülebilen karaciğerin çevresi elle yönlendirilen dijital bir kalem yardımıyla çizildi. Bütün çizimler ilgili organın (karaciğer) sınırlarının doğru şekilde tespit edilmesi açısından radyoloji uzmanının kontrolü altında yapıldı. Ardından her bir kesitte hesaplanmış olan ölçümler 3 boyutlu olarak yeniden birleştirildi ve cihazdan volüm raporu alındı. Çekilmiş olan tomografilerin değerlendirilmesi ve karaciğer volümetrik analizleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ali Ahmetoğlu tarafından yapılmıştır.

3.4. Karaciğerin Histopatolojik Değerlendirilmesi

Çıkarılan karaciğer dokuları % 10 luk nötral formaldehit ile tespit edildi. Karaciğer parankiminin kalın olduğu alanlardan her bir organdan 2 parça takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan 4-5 Mikron kalınlığında 2 adet kesit alınarak hemotoksilen eozin ve Masson Trikom boyası uygulandı. Hemotoksilen eozin reaksiyonunda portal alan ve parankim değişiklikleri incelendi. Masson Trikom boyası ile fibrozis değerlendirilmesi yapıldı. Mikroskopik değerlendirmeler Olympus marka, BX 51 model ışık mikroskopu altında gerçekleştirildi. Tüm histopatolojik incelemeler Karadeniz Teknik Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Ümit Çobanoğlu tarafından yapılmıştır.

3.5. İstatistik

Deney grupları ile ilgili hayvan ağırlıkları, karaciğer ağırlıkları ve karaciğer volüm ölçümüne dair veriler sayısal veri olarak toplandı ve Microsoft yazılımında Excell programında kayıt edildi. Veriler SPSS programı 9.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Grupların hayvan ağırlıkları ve karaciğere dair yapılan ölçümler tek yönlü varyans analiz (Oneway ANOVA) ile karşılaştırıldı. Anlamli çıkan sonuçlar (karaciğerin post operatif volümü, işlem sonrası karaciğer ağırlığı) paired t-test ile tekrar değerlendirildi. Tüm istatistik veri analizleri Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik bölümü öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Erdem Karabulut tarafından yapılmıştır.

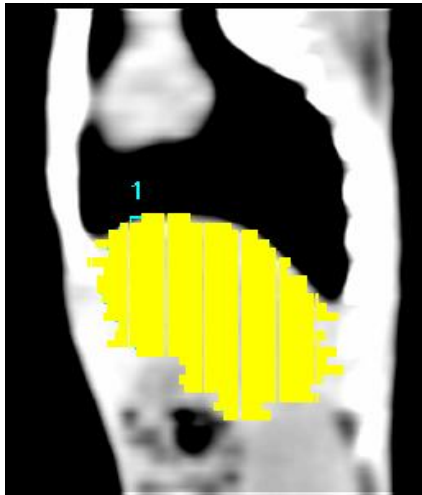
4. BULGULAR

4.1. Karaciğer Volümündeki Değişiklikler

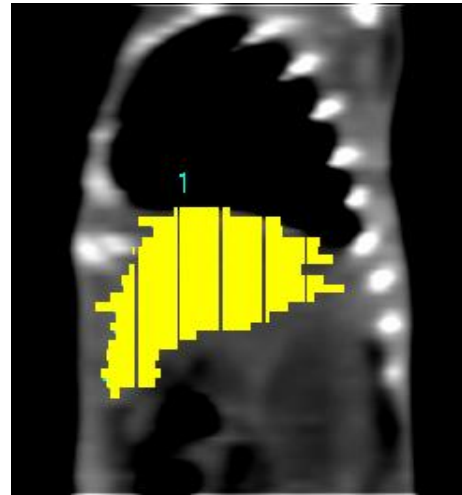
Grup I'de incelenen sıçanların işlem öncesi ağırlıklarında belirgin farklılık görülmedi (P=0.1). Yapılan işlem öncesi volümetrik incelemede denekler arasında fark görülmedi (P=0.2). Koledok bağlanmasını takiben 3 gün takip edilen hayvanlarda ölen denek olmadı. Deneyin 3. günü yapılan karaciğer volüm ölçümünde (P=0.5) ve hepatektomi öncesi deney hayvanlarının kilo ölçümünde istatistiksel olarak belirgin değişiklik izlenmedi (P=0.4). Çıkarılan karaciğer dokusunun yapılan ağırlık ölçümünde istatistiksel olarak kontrol hayvanlarına göre (Toplam 4 hayvan deney öncesi anestezi nedeniyle kaybedildi. Ölen hayvanların ağırlıkları $200 \text{ g} \pm 15 \text{ gr}$ idi. Ölçülen karaciğer ağırlıkları $9,8 \text{ gr} \pm 2 \text{ gr}$ idi) farklılık izlenmedi.(P=0.9).

Tablo 3. Grup 1'e ait sıçanların preoperatif ve postoperatif değerleri

Denek no	Preoperatif ağırlık	Postoperatif ağırlık	Preoperatif karaciğer volümü	Postoperatif karaciğer volümü	Karaciğer son ağırlığı
Sıçan I	236	224	5,13	5,31	9,6
Sıçan 2	234	233	7,45	7,97	11,86
Sıçan 3	220	219	4,82	5,33	9,49
Sıçan 4	243	229	5,83	6,48	10,83
Sıçan 5	214	202	5,10	5,35	9,41
Sıçan 6	220	208	6,45	5,80	9,91
Sıçan 7	255	236	5,86	6,12	10,23
Sıçan 8	290	276	7,21	6,46	11,47



Preoperatif karaciğer volümü: 7,45 cm³



Postoperatif karaciğer volümü: 7,97 cm³

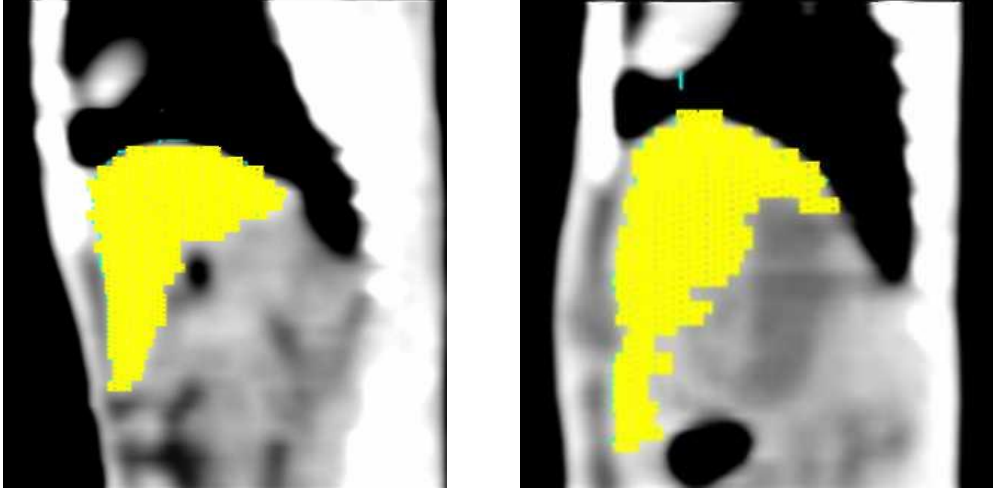
Şekil 10. Grup I, 2 Nolu sıçana ait volümetrik veriler.

Grup 2’de incelenen sıçanların işlem öncesi ağırlıklarında belirgin farklılık görülmedi (P=0.1). Yapılan işlem öncesi volümetrik incelemede denekler arasında fark görülmedi (P=0.2). Koledok bağlanmasını takiben 7 gün takip edilen hayvanlardan 2 denek öldü. Deneyin 7. günü yapılan karaciğer volüm ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık dikkat çekti (P=0.01). Hepatektomi öncesi yapılan sıçan kilo ölçümünde deney öncesi hayvan kiloları ile belirgin farklılık izlenmedi (P=0.9). Çıkarılan karaciğer dokusunun yapılan ağırlık ölçümünde istatistiksel olarak kontrol hayvanlarına göre belirgin farklılık izlenmedi (P=0.3).

Tablo 4. Grup 2’ ye ait sıçanların preoperatif ve postoperatif değerleri

Denek no	Preoperatif ağırlık	Postoperatif ağırlık	Preoperatif karaciğer volümü	Postoperatif karaciğer volümü	Karaciğer son ağırlığı
Sıçan 9	234	243	4,21	6,22	11,75
Sıçan 10	226	241	2,60	5,26	13,80
Sıçan 11	230	238	4,35	6,84	14,10
Sıçan 12	182	175	4,14	5,77	10,87
Sıçan 13	190	190	5,01	6,16	9,28
Sıçan 14	200	166	5,27	6,69	9,08
Sıçan 15	197	210	5,18	6,27	11,30
Sıçan 16	203	198	5,33	6,45	11,10

15 numaralı sıçan anesteziye bağlı ex oldu. 16 numaralı sıçan post op. 4. günde ex oldu. Her iki hayvan için deney tekrarlandı.



Preoperatif karaciğer volümü: 4,14 cm³ Postoperatif karaciğer volümü: 5,77 cm³

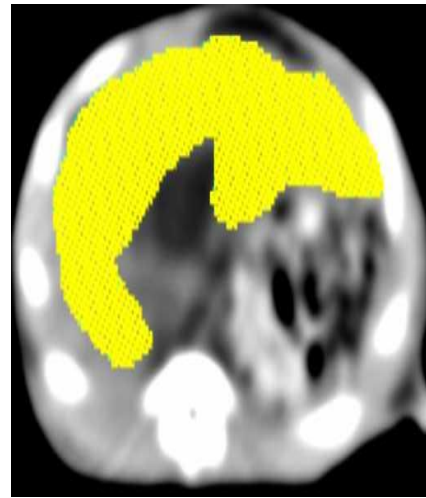
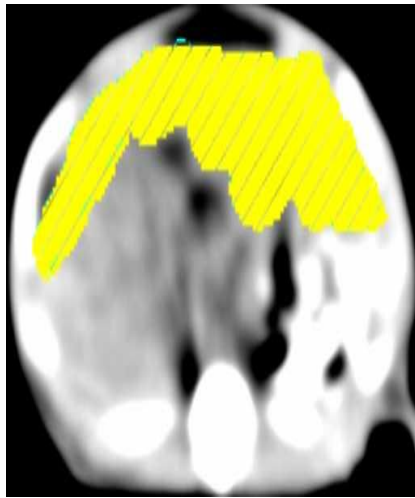
Şekil 11. Grup 2, 12 nolu sıçana ait volümetrik veriler.

Grup 3'de incelenen sıçanların işlem öncesi ağırlıklarında belirgin farklılık görülmedi (P=0.1). Yapılan işlem öncesi volümetrik incelemede denekler arasında fark görülmedi (P=0.2). Koledok bağlanmasını takiben 15 gün takip edilen hayvanlardan 1 denek denek öldü. Deneyin 15.günü yapılan karaciğer volüm ölçümünde istatistiksel olarak işlem öncesi volümetrik incelemeye göre belirgin volüm artışı izlendi(P=0.003). Hepatektomi öncesi yapılan sıçan kilo ölçümünde deney öncesi hayvan kiloları ile belirgin farklılık izlenmedi (P=0.1) Çıkarılan karaciğer dokusunun yapılan ağırlık ölçümünde istatistiksel olarak belirgin olmasa da kontrol hayvanlarına göre bir miktar karaciğer ağırlığının arttığı izlendi(P=0.06).

Tablo 5. Grup 3'e ait sıçanların preoperatif ve postoperatif değerleri

Denek no	Preoperatif ağırlık	Postoperatif ağırlık	Preoperatif karaciğer volümü	Postoperatif karaciğer volümü	Karaciğer son ağırlığı
Sıçan 17	226	235	4,82	7,55	13,91
Sıçan 18	205	208	4,15	8,08	14,21
Sıçan 19	229	234	5,59	8,09	13,43
Sıçan 20	226	217	4,57	4,36	7,34
Sıçan 21	212	226	3,13	8,06	12,55
Sıçan 22	227	223	5,07	6,10	8,21
Sıçan 23	226	223	5,41	8,01	13,80
Sıçan 24	230	241	5,06	7,56	12,48

23 numaralı sıçan post. op. 4. günde ex oldu. Ölen hayvan için deney tekrarlandı.



Preoperatif karaciğer volümü: 5,06 cm³ Postoperatif karaciğer volümü: 7,56 cm³

Şekil 12. Grup 3, 24 Nolu sıçana ait volümetrik veriler.

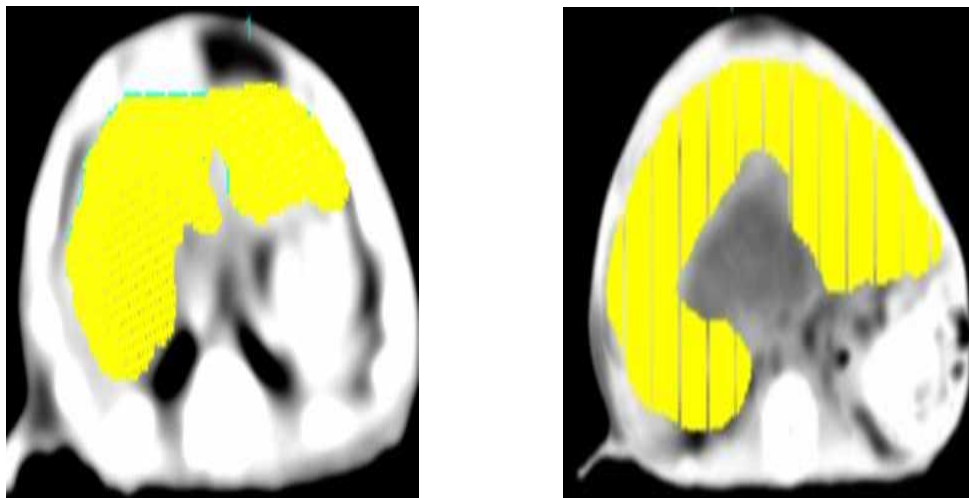
Grup 4'de incelenen sıçanların işlem öncesi ağırlıklarında belirgin farklılık görülmedi (P=0.1). Yapılan işlem öncesi volümetrik incelemede denekler arasında fark görülmedi (P=0.2). Koledok bağlanmasını takiben 25 gün takip edilen hayvanlardan 2 denek öldü. Deneyin 25. günü yapılan karaciğer volüm ölçümünde istatistiksel olarak işlem öncesi volümetrik incelemeye göre belirgin volüm artışı izlendi(P=0.002). Hepatektomi öncesi yapılan sıçan kilo ölçümünde deney öncesi hayvan kiloları ile belirgin

farklılık izlenmedi($P=0.4$). Çıkarılan karaciğer dokusunun yapılan ağırlık ölçümünde istatistiksel olarak belirgin olarak kontrol hayvanlarına göre karaciğer ağırlığının arttığı izlendi.($P=0.002$)

Tablo 6. Grup 4'e ait sıçanların preoperatif ve postoperatif değerleri

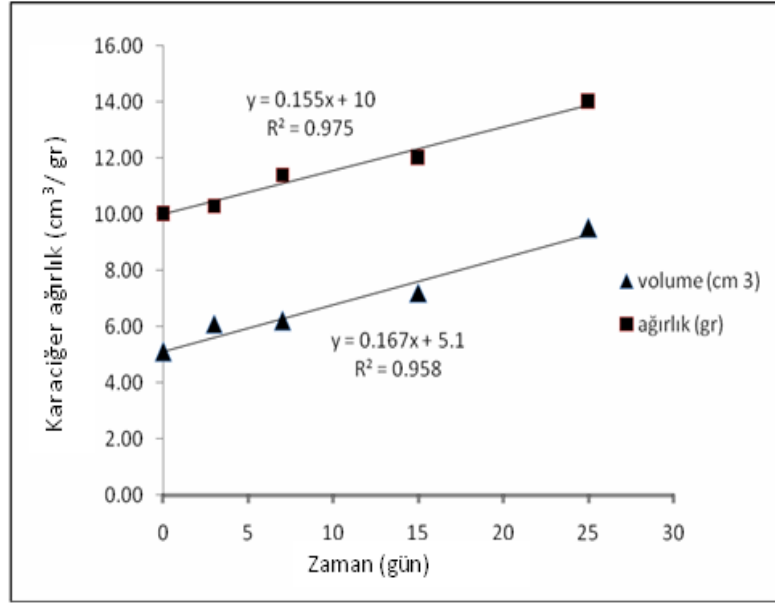
Denek no	Preoperatif ağırlık	Postoperatif ağırlık	Preoperatif karaciğer volümü	Postoperatif karaciğer volümü	Karaciğer son ağırlığı
Sıçan 25	216	231	4,25	12,38	17,62
Sıçan 26	193	220	4,02	10,53	15,38
Sıçan 27	229	231	5,41	9,95	14,10
Sıçan 28	208	216	4,38	6,38	10,78
Sıçan 29	253	278	5,60	8,29	11,30
Sıçan 30	222	244	5,50	12,16	18,29
Sıçan 31	240	250	5,56	6,29	10,58
Sıçan 32	191	205	5,40	10,20	14,69

27 numaralı sıçan anesteziye bağlı ex oldu. 32 numaralı sıçan postop. 2. günde ex oldu. Her iki hayvan için deney tekrarlandı.



Preoperatif karaciğer volümü: 5,50 cm³ Postoperatif karaciğer volümü: 12,16 cm³,

Şekil 13. Grup 4, 30 Nolu sıçana ait volumetrik veriler



Şekil 14. Karaciğer volümü ve eşdeğeri karaciğer ağırlığının zamanla değişimi

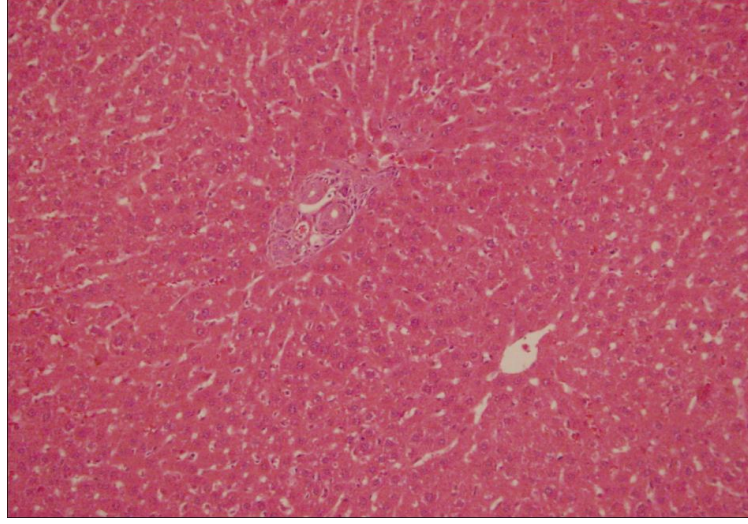
Yaptığımız deneyde küçük hayvan modeliyle kullanıldığından tomografiyle ölçülen karaciğer volümü ve eşdeğeri karaciğer gerçek ağırlığı arasında ilişki şekil 14'teki grafikte sunulmuştur. Obstrüktif sarılık oluşturulan sıçanlarda tomografi ile ölçülen karaciğer volümü zamanla doğru orantılı olarak artmıştır. Deney sonunda bu artış başlangıç volümünün ortalama % 60'ına kadar varmıştır. Ölçülen karaciğer volümünün eşdeğeri olan karaciğer ağırlığı da volüm eğrisine paralel olarak zamanla artış göstermiştir. 25 gün sonra gerçek karaciğer ağırlığı ortalama % 40 oranında artmıştır. Ancak her iki ölçüm arasındaki farklılık tüm deneklere benzer şekilde yansımıştır.

4.2. Karaciğerdeki Histopatolojik Değişiklikler

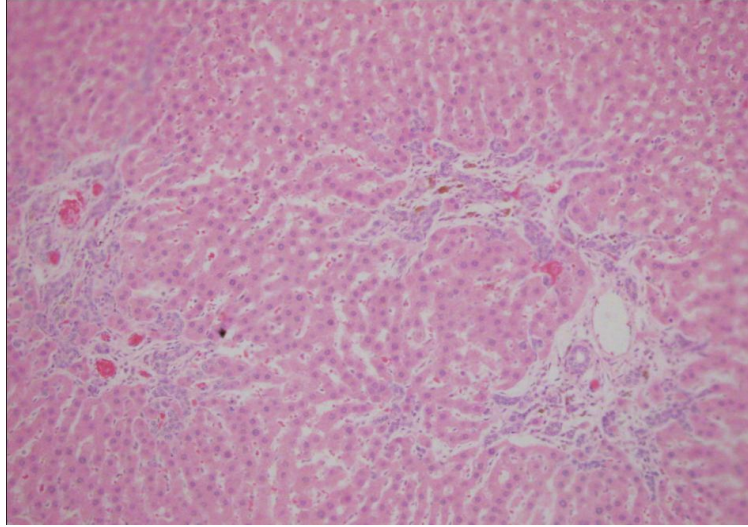
Histopatolojik çalışmada karaciğer parankim ve portal alan incelemelerinde Hemotoksilen eozin boyaması yapıldı. Hemotoksilen-eozin ile yapılan mikroskopik incelemelerde grup 1'e ait kesitlerde karaciğer lobül düzeyi korunmuş olup özel patolojik bulgu saptanmadı (Şekil 15).

Grup 2'ye ait kesitlerde portal alanlarda hafif şiddette duktuler proliferasyon ve periportal genişlemeler izlendi. Grup 3'e ait kesitlerde portal alanlarda düşük-orta şiddette duktuler proliferasyon ve portal genişlemeler saptandı. Grup 4'e ait kesitlerde portal

alanlarda orta-yüksek şiddette duktuler proliferasyon ve portal genişlemeler saptandı. (Şekil 16).



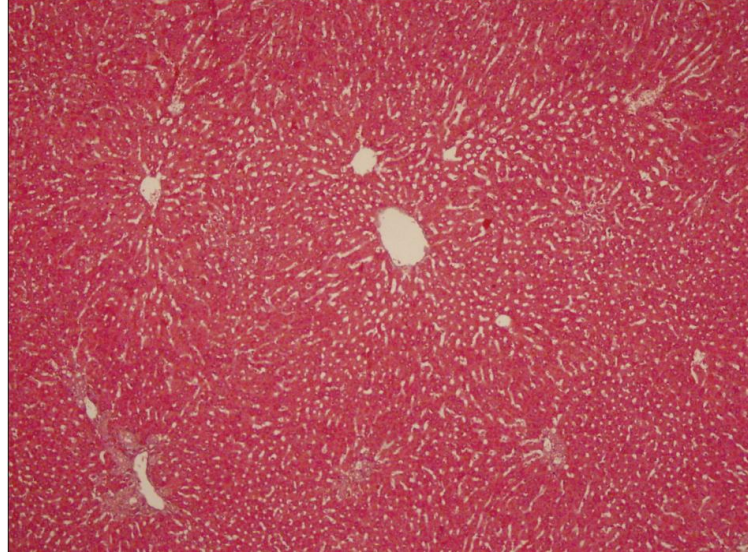
Şekil 15. Lobül düzeni korunmuş karaciğer dokusu. (H.E x 200)



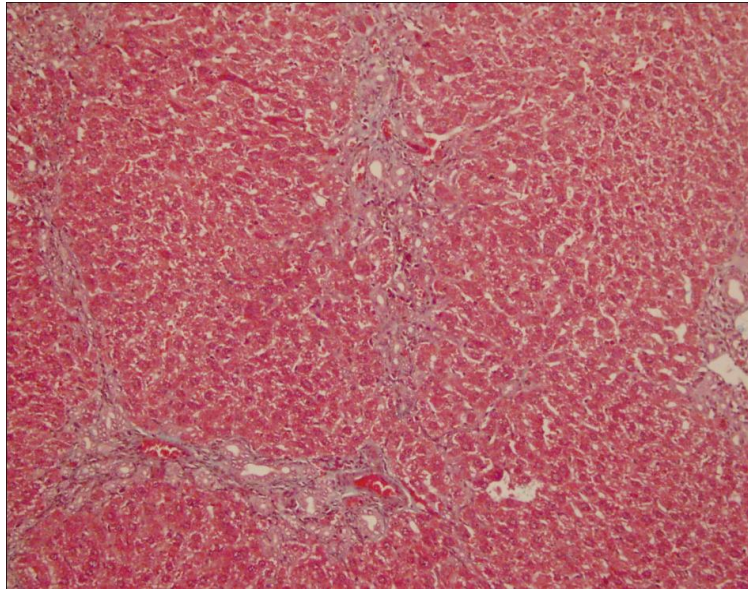
Şekil 16. Portal alanlarda özellikle periferel zonda proliferere duktuler yapılar görülmektedir. (H.E x 200)

Karaciğer parankiminde gelişen fibrozisi değerlendirmek için ise Masson Trikrom boyaması yapıldı. Masson Trikrom ile yapılan mikroskopik incelemelerde grup 1 normal sınırlarda Değerlendirildi (Şekil 17). Grup 2’de bazı portal alanlarda hafif portal fibröz genişlemeler mevcuttu. Grup 3’te Portal fibröz genişlemelerin belirginleştiği ve daha

yaygın olduğu saptandı. Grup 4'te portal portal köprüleşmeye giden fibrozis dikkat çekmiştir (Şekil 18).



Şekil 17. Normal sınırlarda karaciğer dokusu. (T.M x 100)



Şekil 18. Portal portal köprüleşme fibrozisi görülmektedir (T.M x 200)

5. TARTIŞMA

Tıkanma sarılığı oluşumunda ve sonrasındaki süreçte karaciğerdeki değişiklikler birçok klinik ve deneysel çalışma ile gösterilmiştir. Özellikle safra kanalını tutan tümörlü hastaların birçoğunda karaciğer ve safra yolu rezeksiyonu halen en etkin tedavi olma özelliğini sürdürmektedir. Ancak bu nedenle yapılan operasyonlarda karaciğerin büyümüş ve ödemli olduğu dikkatimizi çekmiştir. Literatür incelemelerimizde obstruktif iktere bağlı karaciğer ve safra yollarındaki histopatolojik değişimler gösterilmiş olmasına karşın (5-7), zaman ölçekli karaciğer volüm değişiklikleri ve bunun önemi irdelenmemiştir.

Karaciğer volüm ölçümü, günümüzde karaciğer cerrahisinde hem preoperatif hazırlık döneminde, hemde postoperatif takip döneminde çok önemli bir parametre haline gelmiştir(78). Karaciğer cerrahisinde perioperatif dönemde volümetrik analizin önemi bilinmekle beraber, karaciğer volümünü ölçerken hangi yöntemin kullanıldığı, volümün ne kadar doğru ölçüldüğü de önem kazanmaktadır. Volümetrik analiz, hem çekilmiş olan CT filmleri üzerinden el yardımıyla manuel olarak yapılmakta, hem de tomografi ünitelerindeki bilgisayar yazılım programlarıyla otomatik olarak yapılabilmektedir (27,28). Birçok çalışmada tomografi ünitesinde özel bir yazılım kullanılarak ölçülen karaciğer volümünün gerçek volumle ilişkili olduğu ve doğruluk oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (80-82). Kayaalp ve arkadaşlarının Yüksek İhtisas Hastanesinde yapmış oldukları bir deneysel çalışmada, tomografinin karaciğer volümü ölçümündeki doğruluk oranı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada koyun karaciğerinin volümü bilgisayar yazılımı içeren tomografi ile ölçülmüştür. Çıkan sonuçlarda, koyun karaciğerinin gerçek volümü ile tomografi cihazıyla ölçülmüş volüm arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (80). 2007 de yayınlanan diğer bir çalışma, karaciğer metastazı bulunan kolorektal karsinomlu hastalarla yapılmış. Çalışmada image J isimli bilgisayar yazılımı kullanılmış. Metastazektomi planlanan 15 hasta preoperatif dönemde tomografi ile taranmış. Parankimal transeksiyon sınırlarının yanı sıra, metastazların, rezeke edilecek karaciğer miktarının ve rezidü karaciğer miktarının volümleri ölçülmüş. Rezeksiyon planlanan

karaciğer kısmının tomografi ile ölçülen volümü, rezeksiyon sonrası çıkarılan parçanın patolojik değerlendirilmesinde elde edilen ağırlık ve volumü ile karşılaştırılmış. Sonuçta tomografi ile ölçülen volüm ile parçanın gerçek volumü ve ağırlığı arasında mükemmel bir korelasyon tespit edilmiştir (81). Hindistan'da yapılan bir çalışmada yetişkinlerin normal karaciğer volümleri Able 3D-Doctor 3,5 yazılımı kullanılarak, tomografi yardımı ile ölçülmüştür. Çalışma sonucunda ölçülen karaciğer volümleri, yetişkinlerin yaşları, boyları ve vücut ağırlıkları ile güçlü bir korelasyon göstermiştir. Bu nedenle tomografinin karaciğer volumü ölçümünde objektif ve güvenilir bir metod olduğu vurgulanmıştır.(82)

Klinik çalışmalarda genellikle kabul gören yaklaşım, volümetrik ölçüm verilerinin cm^3 olarak hesaplanması ve eşdeğeri karaciğer ağırlığının gr değerinde kabul edilmesidir (27). Yanılma payı literatürde $< 10 \pm$ olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ölçülen karaciğer volumü ile karaciğer gerçek ağırlığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (27,28). Literatür incelemelerimizde küçük hayvan modelinde tomografi ile yapılmış bir volümetrik çalışmaya dair kayıt bulunamamıştır. Dolayısı ile çalışmamızda küçük hayvan modeli kullanılması ve çalışmamızda kullanılan tomografinin insan odaklı bir cihaz olması nedeniyle ölçülen volümle gerçek karaciğer ağırlığı arasında bias olabileceği çalışma öncesinde düşünüldü. Elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde bu biasın tüm ölçümlere yansıdığı gözlemlendi. Bununla birlikte obstrüktif ikter oluşturulan küçük hayvan modellerinde tomografi ile ölçülen karaciğer volümlerinin ve eşdeğeri olan gerçek karaciğer ağırlıklarının yaklaşık % 40 oranında arttığı görülmüştür.

Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon biliyer duktus hücrelerinde proliferasyona ve periportal fibrozise neden olur (83). Yapılan çalışmalarda obstrüksiyon sonrasında karaciğerde meydana gelen ilk morfolojik değişikliğin biliyer duktus proliferasyonu ve hiperplazisinin olduğu görülmüştür. Giderek artan proliferasyon ve matriks sentezinin hücresel ve moleküler mekanizması, geride kalan karaciğer yapısında meydana gelen ilerleyici dengesizliğin sorumlusudur (84). Halen yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sadece uygun zamanda safra akımının sağlanmasının fibrozisi durdurabildiğini ve biliyer hiperplaziyi geri döndürebildiğini göstermektedir (85,86,87). Tracy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 hayvandan oluşan kontrol grubunun yanı sıra biliyer obstrüksiyon yapılan 5 hayvana (sıçan) normal salin, 5 hayvana da sandostatin verilip 7 gün takip edilmişlerdir. 7 gün sonunda biliyer obstrüksiyon yapılan iki grupta da kontrol grubuna göre periportal bağ dokusunun ve duktuler proliferasyonun arttığı görülmüştür. Ancak Sandostatin'in biliyer proliferasyonu ve ekstraselüler matriks üretimini önemli oranda

azalttığını ve böylece ekstrahepatik obstrüksiyona bağlı morfolojik değişiklikleri önlediğini vurgulamışlardır (7).

Slott ve arkadaşları komplet safra yolu obstrüksiyonunda veya biliyer duktal basıncın % 60'ın üzerine çıktığı durumlarda proliferasyonun 6 saatten daha erken sürede başladığını ve DNA sentezinin arttığını göstermişlerdir (84). Duktal proliferasyonun başlaması büyüme ilişkili gen ekspresyonunun ard arda ve devamlı yükselmesi ile birliktedir. Etkin biçimde artan intraduktal basınca verilen yanıt, başlangıçtaki hiperplaziyi devam ettiren büyüme faktörü ve mekanizmaların tetikleyicisi olabilir. Daha zayıf anlaşılmalı olmakla birlikte hepatik ekstraselüler matrikste Tip 1 ve Tip 4 kollajen depozitlerinin arttığına dair işaretler vardır (87) Bununla birlikte kollajen sentezinin proliferasyonla eş zamanlı mı yoksa reaksiyonel mi olduğu halen bilinmemektedir. Kolestaza bağlı karaciğer hasarının etkileri, infantlardaki biliyer atrezide, sarılıklı hastalarda tümör rezeksiyonu için yapılan cerrahide ve kolestazla birlikte olan rejeksiyon sonrası karaciğer allogreft tamiri gibi çeşitli klinik durumlarda görülebilir (89,90,26). Ekstrahepatik obstrüksiyonun düzeltilebilir nedenlerinin biliyer rekonstrüksiyon teknikleriyle cerrahi olarak ortadan kaldırılması sağ kalımı arttırmıştır. Bununla birlikte birçok klinik ve deneysel çalışma, safra akımının tamir edilmesiyle fibrozis ve hepatoselüler hiperplaziyi durdurma veya geri çevirme sürecinin kritik bir eşik süresi olduğunu göstermiştir (85,86,87). Tamir için gerekli bu kritik sınırın ötesindeki hastalar için fibrozis ve sirotik değişiklikler geri dönüşsüzdür. Kokudo ve arkadaşları biliyer duktus hücre proliferasyonu ve matriks üretimini durdurmak için sandostatinin inhibisyon etkisinden faydalanmışlardır. Sandostatin'in DNA sentezini sitümüle eden ve rat hepatositlerinde albümin sentezini uyaran epidermal büyüme faktörü inhibe edici aynı zamanda DNA sentezini baskılayıcı etkisini bulmuşlardır. Yine sandostatin'in başka reseptörler üzerinden diğer hepatotropik faktörler olan insülin ve hepatosit büyüme faktörlerini inhibe ettiğini bulmuşlardır. (88) Yoshioka ve arkadaşları, sıçanlarda safra kanalının bağlanmasıyla gelişen biliyer proliferasyonda, hücresel proliferasyon aktivitesini histolojik ve immünohistokimyasal olarak test etmişlerdir. Safra yolu bağlanan sıçanlar 1 gün, 3 gün, 2 hafta ve 4 hafta takip edilmişler; 1 gün sonra portal alanlarda hafif biliyer proliferasyon görülmüş, 3 gün sonra portal alanlarda giderek artan duktuslar bölünen iğsi hücreler tarafından sarılmış, 2 hafta sonra çoğalan biliyer duktuslar hepatik parankimi infiltre etmiştir. Duktus bağlanmasından 4 hafta sonra ise duktus proliferasyonunun olduğu alanlardaki hepatositler atrofiye olmuşlardır (6). Hepatik stellat hücreleri (İto veya yağ

biriktirici hücreler) hepatik fibrozis, siroz patogeneğinde ve karaciğerin yeniden yapılanmasında önemli role sahiptir. Karaciğer hasarında stellat hücreler aktive olur ve miyoblast benzeri hücrelere dönüşürler (22, 60).

Çeşitli sitokinlerle aktive edilen miyoblast benzeri hücreler ekstraselüler matriks üretirler. Biliyer duktus proliferasyonundaki hücresel çoğalma aktivitesi safra kanalının bağlanması takiben 1 ve 3. günlerde yüksek bulunmuştur, 2 ve 4. haftalar arasında ise giderek azalmıştır (6). Safra yolu tıkanıklığı sonrasında artan intraduktal basınca yanıt olarak hepatotropik faktörlerin (Epidermal büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, insülin) ve hücresel elemanların (satellit hücreler) uyarıldıkları, bunlara bağlı DNA sentezinin uyarılmasıyla duktuler ve hepatoselüler proliferasyonun, ekstraselüler matriks üretiminin arttığı ve bütün bunların karaciğer volümü üzerine artırıcı etki yaptıkları anlaşılmaktadır (6,7).

Özellikle ortak hepatik kanalı tutan ve klinikte obstruktif sarılıkla seyreden tümörlü hastalarda karaciğer ve safra yolu rezeksiyonu en etkin tedavi olma özelliğini sürdürmektedir. Ancak klinik deneyimlerimizde bu nedenle rezeksiyon yapılan vakalarda karaciğerin büyümüş ve ödemli olduğu dikkat çekmiştir. Bu durum karaciğer rezeksiyonunu teknik olarak daha zor yapılabilir hale getirmektedir. Karaciğer cerrahisinde güvenli rezeksiyonun ilkeleri karaciğerin yeterli serbestleştirilmesi, parankimal diseksiyon, vasküler kontrol ve kalan karaciğer dokusunun safra drenajının korunması olarak kabul edilmektedir (54). Ancak büyümüş ve ödemli bir hal almış karaciğerde bu ilkelerin uygulanması, etrafındaki yapışıklıkların açılması, karaciğerin ligamanlarının bölünerek karaciğerin serbestleştirilmesi oldukça riskli ve zor hale gelmektedir. Obstruktif sarılığın neden olduğu duktuler ve hepatoselüler proliferasyon gibi mekanizmalar, volüm artmasıyla beraber cerrahiye riskli ve zor hale soktukları gibi, kritik bir zaman periyodundan sonra geri dönüşümü olmayan fibrotik ve sirotik değişikliklere yol açmaktadırlar (7). Yani obstruktif sarılıklı hastalarda, kolestaza bağlı karaciğer hasarını önlemek yada durdurmak için safra akımının kritik bir zaman periyodu içerisinde sağlanması dolayısıyla planlanan karaciğer rezeksiyonunun mümkün olan en kısa zaman periyodu içerisinde yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Obstruktif sarılıkla seyreden ortak hepatik kanal tümörlerinde en etkin tedavi karaciğer ve safra yolu rezeksiyonudur.
2. Tomografi yöntemi karaciğer volüm ölçümünde objektif ve güvenilir bir metoddur.
3. Obstruktif sarılıkla seyreden klinik durumlarda zamanla karaciğer volümü ve buna paralel olarak eşdeğeri karaciğer ağırlığında belirgin artış olur.
4. Rezeksiyon planlanan obstruktif sarılıklı hastalarda, karaciğer hasarını önlemek veya durdurmak için rezeksiyonun mümkün olan en kısa zaman periyodu içerisinde yapılması gerekmektedir.

7. ÖZET

Amaç: Safra yolu tıkanıklığına sekonder olarak karaciğer fizyolojisindeki değişiklikler, tıkanma sarılığının klinik yönetiminde direk olarak etkilidir. Cerrahi müdahale kararının optimal zamanının verilebilmesi için cerrahlar tıkanma sarılığı esnasında karaciğer volümündeki olası değişimlerin farkında olmalıdır. Bu çalışmada obstruktif ikter esnasında sıçan karaciğer volümünde ve histopatolojisinde meydana gelen değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metodlar: Ağırlıkları 180-300 gr arasında değişen 32 adet dişi Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 deneysel gruba ayrıldı. Deney öncesinde, bazal volümetrik analizler için tüm hayvanlara abdominal tomografi çekildi. Ardından ana safra yolu bağlandı. Grup 1’de deneyin üçüncü günü volümetrik analiz tekrarlandı. Volüm korelasyonu ve histolojik değerlendirme için total hepatektomi uygulandı. Aynı protokol grup 2 için deneyin 7. gününde, grup 3 için deneyin 15. gününde ve grup 4 için deneyin 25. gününde uygulandı. Deney esnasında safra yolunun bağlanmasından önce anestezi nedeni ile ölen sıçanlardan kontrol grubu oluşturuldu.

Bulgular: Grup 1’de deney sonunda karaciğer volümünde fark görülmedi ($P=0.5$). Grup 2’de deneyin 7. gününde karaciğer volümünde anlamlı farklılık gözlemlendi ($P=0.01$). Deneyin 15. gününde karaciğer volümündeki anlamlı artış devam etti ($P= 0.003$). Deneyin 25. gününde hayvan karaciğer volümleri, safra yolunun bağlanmasından önce ölçülen karaciğer volümlerinin % 60’ına kadar artış gösterdi ($P= 0.002$). Benzer değişiklikler, hayvanların karaciğerlerinin ıslak ağırlıklarının kontrol grubundakilerle karşılaştırılmasında da gözlemlendi. Grup 1’de P değeri 0.9 idi. Bununla birlikte anlamlılık günden güne arttı. P değeri Grup 2’de 0.3 idi. Grup 3’te 0.06 idi. Safra yolunun bağlanmasının 25. gününde karaciğer ağırlıkları, safra yolu obstruksiyonundan önceki karaciğer ağırlıklarının % 40 na kadar artış gösterdi ($P=0.002$).

Sonuç: Tıkanma sarılığında karaciğer volümleri ve karaciğer ağırlıkları paralel olarak artmaktadır. Karaciğer volümündeki artış özellikle karaciğerin cerrahi tedavisini zorlaştırmaktadır. Cerrah, tıkanma sarılıklı hastalarda cerrahi kararı verirken, karaciğer volümündeki zamana bağlı bu değişikliklerin farkında olmalıdır.

8. SUMMARY

Aim: The alterations in liver physiology secondary to bile duct obstruction directly affect management of obstructive jaundice. To decide the optimal time for surgical intervention, surgeons should be realized the expected changes in liver volume during obstructive jaundice. This study is aimed to investigate alterations in liver volume and histopathology during obstructive jaundice in rat liver.

Materials and methods: Thirty two female Sprague Dawley rats weighing between 180-300 gr were used. The rats were divided into four experimental groups. Before the experiment, abdominal tomography was performed in all animals for baseline volumetric analyses. Afterwards, the main bile ducts were ligated. In group 1, volumetric analyses were repeated at 3rd days of experiment and total hepatectomy was performed for volume correlation and histological examination. Same protocol was applied in group 2 at 7th days of experiment, in group 3 at 15th days of experiment and in group 4 at 25th days of experiment. During the experiment a control group (n=4) was created with rats died due to anesthesia before bile duct ligation.

Results: In group 1 there was no difference in liver volume at the end of experiment ($P=0,5$). In group 2, significant difference in liver volume was observed on the 7th days of experiment ($P=0,01$). Increment in liver volume was significantly continued at 15th days of experiment ($P=0.003$). At the 25th days of experiment, liver volumes of animals were increased up to 60% of liver volumes measured before bile duct ligation ($P=0.002$). Similar alterations were observed in wet liver weights of animals compared to control group. In group 1, the P value was 0.9. However, significance was developed day by day. P value was 0.3 in group 2. It was 0.06 in group 3. At 25th days of bile duct ligation, liver weights were increased up to 40% percent of liver weights before bile duct obstruction ($P=0.002$).

Conclusion: In obstructive jaundice, liver volumes and liver weights were paralelly increased. Increase in liver volumes associates with difficult surgical approach to liver in clinical practice. The surgeon should be awared this time-dependent alteration in liver volume for the decision of surgical intervention in patients with obstructive jaundice.

9. KAYNAKLAR

1. Wang H., Weit W., Wang N.P., et al., Melatonin Ameliorates Carbon Tetracholoride induced Hepatic Fibrogenesis in Rats via inhibition of Oxidative Stress. *Life Science*, (2005); 77: pp 1902-1915.
2. MacDonalds-Wicks L.K., Garg M.L., Vitamin E Supplementation in the Mitigation of Carbon Tetrachloride induced Oxidative Stress on Rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, (2003); 14: pp 211-218.
3. Sun F., Hamagawa E., Tsutsui C., et al., Evalutaion of Oxidative Stres Durinh Apoptosis and Necrosis Caused by Carbon Tetrachloride in Rat Liver. *Biochimica at Biophysica Acta*, (2001); 1535: pp 186-191.
4. Malnick S.D.H., Beergadel M., Khobler H., Nonalcholic Fatty Liver: a Common Manifestation of a Metabolic Disorder. *Q.J. Med.* (2003); 96: pp 699-709.
5. Aube C, Moal F, Oberti F, et al. Diagnosis and measurement of liver fibrosis by MRI in bile duct ligated rats. *Dig. Dis. Sci.* (2007); 52: pp 2601-2609.
6. Yoshioka K, Mori A, Taniguchi K, et al. Cell proliferation activity of proliferating bile duct after bile duct ligation in rats. *Vet. Pathol.* (2005); 42: pp 382-385.
7. Tracy TF, Tector JA, Goerke ME, et al. Somatostatin analogue (octreotide) inhibits bile duct epithelial cell proliferation and fibrosis after extrahepatic biliary obstruction. *Am J Pathol* (1993); 143: pp 1574-1575.
8. Berkow R. *The Merc Manual of diagnosis and therapy* (14 th). Merc Sharp and Dohme labaratories, USA (1982); pp 613-661.
9. Menten N.K., *Klinik Gastroenteroloji*. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, İzmir. (1983); Cilt 2: (4. Baskı): pp 485-835.
10. Januire LC, Carneio J, Long JA : *Digestive Tract. Basic Histology Fifth Edition*, California (1996); pp 354-379.
11. Junqueira LC., Carneiro J., *Basic Histology*. (10 th edition), USA (2003); pp 332- 344.
12. Sentürk H., Serbest Radikal Hasarının Hepatobilier Sistem Hastalıklarındaki Rolü. *Kocatepe Tıp Dergisi* (2004); 5: pp 1-8.

13. Burtis Ca., Ashwood ER., Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company, (3rd Edition), Philadelphia, London, Toronto, (1999); pp 1125-1177.
14. <http://www.akaike-lab.bio.titech.ac.jp/akaike/english/resarch/index.html>.
15. Archer SG, Gray BN. Vascularization of small liver metastases. *Br J Surg*. 1989; 76: 545-548.
16. Bluemke AD, Fishman EK. Spiral CT of the liver. *AJR*. 1993; 787-792.
17. Ferruci JT. Liver Tumor imaging. *Cancer*. 1991; 67: 1189-1195.
18. Ferruci JT. Liver Tumor imaging: current concepts. *Radiol Clin North Am*. 1994; 32(1): pp 39-54.
19. Schwartz's Principles of Surgery (Brunnicardi CF; Anderson DK editors). 8 th edition. 2005: pp 1182-1184.
20. Current Surgical Therapy (JOHN L. CAMERON; M.D.). 1 th edition. 2001; pp 309-310.
21. Luiz Carlos J, Jose C, Robert OK. Basic Histology (11 rd edition). 2005; pp 317- 37.
22. Gressner AM, Bachem MG : Molecular mechanisms of liver fibrogenesis a homage to the role of activated fat-storing cells. *Digestion* 1995; 56(5): pp 335-46.
23. Skandalakis LJ, Colborn GL, Gray SW. Surgical anatomy of the liver and extrahepatic biliary tract. In: Nyhus LM, Baker RJ, (editors). *Mastery of surgery*. 2nd edition. Boston: Little, Brown and Co. 1992; pp 775-805.
24. Lambou-Gianoukos S, Heler SJ. Lithogenesis and metabolism. *Surg Clin North Am* 2008; 88(6): pp 1175-1194.
25. Textbook of Medical physiology – Arthur C. Guyton, John E. Hall – 2006; 11.Edition: pp 860-864.
26. Freese DK, Snover DC, Sharp HL, Gross CR, Savick SK, Payne WD: Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical; histopathological and immunological features. *Hepatology* 1991; 13: pp 882-891
27. Yoshiharu Nakayama, MD, Qiang Li, PhD, Shigehiko Katsuragawa, et al: Automated Hepatic Volumetry for Living Related Liver Transplantation At Multisection CT. *Radiology*, 2006; 240: pp 743-748.
28. K Kubota, M Makuuchi, K Kusaka, T Kobayashi, K Miki, K Hasegawa, Y Harihara, T Takayama: Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; Volume 26: pp 1176–1181.

29. David DN, Michael JM, Bruce EJ. NMS Cerrahi (Çev. Ed: Oto Ö) 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1995; s. 231.
30. Scarborough JE, Pietrobon R, Bennett KM, Clary BM, Kuo PC, Tyler DS, Pappas TN. Workforce projections for hepato-pancreato-biliary surgery J Am Coll Surg 2008; 206(4): pp 678-684.
31. Warmick R, Williams P.L. Gray's Anatomy, Philadelphia, W.B.Saunders 1976; pp 1256-1258
32. Burrell M, Zeman R. The Biliary Tract: Imaging for the 1990s, AJR 1991; pp 223-233.
33. Arıncı K, Elhan A: Anatomi (Cilt 1). Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.
34. Sancak B, Cumhuri M: Fonksiyonel Anatomi (Baş-Boyun ve İç Organlar). METU Press, Ankara 1999; s: 259-262
35. Benjamin LS, Gupta S. Biliary Tract obstruction-patophysiolg. İn Surgery of the Liver and Biliary Tract Eds Blumgart LH, Fong Y. WB Saunders, 2000; pp: 137-150.
36. Aran Ö: Safra yolları hastalıkları. Sayek İ.(ed)Temel cerrahi 1996;cilt 2:1299.
37. Textbook of Medical physiology – Arthur C. Guyton, John E. Hall (2006) ; 11.Edition pp 802-804.
38. Lambou-Gianoukos S, Heler SJ. Lithogenesis and metabolism. Surg Clin North Am (2008); 88(6): pp 1175-1194.
39. Scott-Conner CE, Grogan JB. Serum and cellular factors in murine obstructive jaundice. Surg (1994); 115(1): pp 77-84.
40. Carol E, H. Scott –Conner, M.D., PH.D., and James B. Grogan, PH.D. The pathophysiology of Biliary Obstruction and Its Effect on Phagocytic and Immune Function (1994); pp 316-336
41. Tygstrup N. Assessment of liver function: principles and practice. J Gastroenterol Hepatol (1990); 5(4): pp 468-82.
42. Lee RG, Cholestasis and biliary obstruction: In Diagnostic Liver Pathology: Mosby-Year Book Inc, St. Louis-Missouri, 1994; pp 81–107.
43. Yüzen Y, Öncel T, Engin S, Aldemir S, Akyıldız A. Tıkanma sarılıklarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. Ulusal Cerrahi Dergisi 1993; 9: s. 238-243.
44. Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA. Surgical morbidity and mortality in one hundred twenty-nine patient with obstructive jaundice. Br J Surg 1988; 75: pp 216-219.

45. Pellegrini CA, Allegra P, Bongard FS, Way LW. Risk of biliary surgery in patients with hyperbilirubinemia. *Am J Surg* 1987; 154: pp 111-117.
46. Slocum MM, Sitting KM, Specian RD, Deitch EA: Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation. *Am Surgeon* 1992; 58: pp 305-310.
47. Aldemir M, Geyik M, Kökoğlu Ö, Büyükbayram H, Hoşoğlu Ş, Yağmur Y: Effect of ursodeoxycholic acid, glutamin and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *ANZ J Surgery* 2003; 73: pp 722-726.
48. Sheen-Chen S, Chau P, Haris W. Obstructive jaundice alters kuppfer functional independent of bacterial translocation. *J of Surg.* 1998; 80: pp 200-209.
49. Tomioka M, Iinuma H, Okinaga K: Impaired Kuppfer cell function and effect of immunotherapy in obstructive jaundice. *J Surg Res* 2000; 92: pp 276-282.
50. Benjamin IS. Biliary tract obstruction-pathophysiology. *Surgery of the Liver and Biliary Tract. Second Edition.* Blumgart LH (Ed). Churchill Livingstone. Longman Group Limited. London. 1994; pp 135–146.
51. Scott-Conner CEH, Gragon JB. The Pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res* 1994; 57: pp 316– 336.
52. Miyoshi H, Rust C, Guicciardi ME, Gores GJ. NF- B is activated in cholestasis and functions to reduce liver injury. *Am J Pathol* 2001; 158: pp 967–975.
53. Mishra JP, Singh LN: Changes in serum protease inhibitors and liver specific enzymes in experimental jaundice. *Indian J Med Sci* 1996; 50: pp 221-227.
54. Carol E. H. Scott-Conner, MD, PhD: Chassin's Operative Strategy in General Surgery. Jowa City 2001; volume:3: pp 647.
55. Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Societ Nephrolog (Review)* 1995; 5(11): pp 1853-1871.
56. Küçük C, Sözüer EM, İkizceli İ, Avşaroğulları L, Keçeli M, Akgün M, Muhtaroğlu S. Role of oxygen free radical scavengers in acute renal failure complicating obstructive jaundice. Kayseri, Erciyes Üniversitesi. *Eur Surg Res* 2003; 35(3): s. 143–147.
57. Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, et al: Renal dysfunction in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1995; 82(7): pp 877-884.
58. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: pp 21-48.
59. Tajuddin M, Tariq M, Bilgrami NL, et al: Biochemical and pathological changes in the heart following bile duct ligation. *Adv Myocardiol* 1980; 2: pp 209-212.

60. Knittel T, Kobold D, Piscaglia F, Saile B, Neubauer K, Mehde M, Timpl R, Ramadori G: Localization of liver myofibroblasts and hepatic stellate cells in normal and diseased rat livers: distinct roles of (myo-)fibroblast subpopulations in hepatic tissue repair. *Histochem Cell Biol.* 1999 Nov; 112(5): pp 387-401.
61. Jacob G, Nassar N, Hayâm G, et al: Cardiac function and responsiveness to beta adrenoreceptor agonists in rats with obstructive jaundice. *Am J Physiol* 1993; 265(2): pp 314-320.
62. Sileri P, Morini S, Sica GS, Schena S, Rastellini C, Gaspari AL, Benedetti E, Cicalese L. Bacterial translocation and intestinal morphological findings in jaundiced rats. *Dig Dis Sci* 2002; 47(4): pp 929-934.
63. Tian YF, Li Y, Zhao Q, Fan LQ, Zhao WJ, Xu BL, Song ZC, Zhang QF. The effect of ulinastatin on intestinal mucosal barrier function of rats with obstructive jaundice. *Nan Fang YiKe Da Xue Xue Bao* 2007; 27(7): pp 987.
64. Armstrong CP, Dixon JM, Duffy SW, et al: Wound healing in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1984; 71(4): pp 267-270.
65. Ding JW, Andersson R, Norgren L, Stenram U, Bengmark S: The influence of biliary obstruction and sepsis on Reticuloendothelial function in rats. *Eur J Surg* 1992; 158: pp 157-164.
66. Vane DW, Redlich P, Weber T, Leapman S, Siddiqui AR, Grosfeld JL: Impaired immune function in obstructive jaundice. *J Surg Res* 1988; 45: pp 287-293.
67. Rafeey M, Golzar A, Javadzadeh A. Cholestatic Syndromes of infancy. *Pak J Biol Sci* 2008; 11(13): pp 1764-1767.
68. Shih-Wen Chang and Narumi Ohara: Chronic Biliary Obstruction Induces Pulmonary Intravascular Phagocytosis and Endotoxin Sensitivity in rats. 1994; pp 2009- 2019.
69. Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, Liu F, Miura T, Nakai Y, Yasuda M, Shiba M, Horie T, Amagaya S, Kawada N, Hori HH, Ito S. Effects of sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology* 1999; 29: pp 149-160.
70. Green RM, Beier D, Gollan JL. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterol* 1996; 111(1): pp 193-198.
71. Clements WD, Halliday MI, McCaigue MD, et al: Effects of extrahepatic obstructive jaundice on kupffer cell clearance capacity. *Arch Surg* 1993; 128(2): pp 200- 205.
72. Menteş BB. Intestinal endotoxins as co-factors of liver injury jaundice. *HPB Surg* 1996; 9: pp 61-69.
73. Alptekin N, Mehmetçik G, Uysal M, et al: Evidence for oxidative stress in the hepatic mitochondria of bile duct ligated rats. *Pharmacol Res* 1997; 36(3): pp 243-247.

74. O'Connor MJ. Mechanical biliary obstruction. *Am Surg* 1985; 51: pp 245-251.
75. Sakrak O, Akpınar M, Bedirli A, Akyurek N, Aritas Y: Short and long-term effects of bacterial translocation due to obstructive jaundice on liver damage. *Hepatogastroenterology*. Kayseri 2003 ;50(53): s. 1542-1546.
76. Sheen-Chen SM, Hung KS, Ho HT, Chen WJ, Eng HL: Effect of glutamine and bile acid on hepatocyte apoptosis after bile duct ligation in the rat. *World J Surg*. 2004; 28(5): pp 457-460.
77. Parks RW, Cameron CH, Gannon C et al: Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *J Path* 2000; 192: pp 526-532.
78. Ogasawara K, Une Y, Nakajima Y, Uchino J: The significance of measuring liver volume using computed tomographic images before and after hepatectomy. *Surg Today* 1995; 25(1):43-48.
79. Beck PL, Lee SS, Vitamin K1 improves survival in bile-duct-ligated rats with cirrhosis, *Journal of hepatology* 1995; 23: pp 235.
80. Cunevt Kayaalp, Kemal Ardab, Aytekin Otoc, Munci Oran. Liver volume measurement by spiral CT - An in vitro study. *Ankara, Clinical Imaging*, March 2002; 26(2): s.122-124.
81. Simon A.W. G. Dello.Ronald M. van Dam .Jules J. G. Slangen .Marcel C. G. van de Poll . Marc H. A. Bemelmans .Jan Willem W. M. Greve .Regina G. H. Beets-Tan .Stephen J. Wigmore Cornelis H. C.Dejong : Liver Volumetry Plug and Play: Do It Yourself with ImageJ : *World J Surg* *World J Surg* (2007); 31: pp 2215–2221.
82. D. Agrawal, R. Lalwani, A. Asghar, A. Sahai, P. Sharma & R. Singh : Assessment of Liver Volume with Spiral Computerized Tomography scanning in North Indian Adults. *The Internet Journal of Radiology™* ISSN 2011; 13(1): pp 1528-8404.
83. Morris JS, Gallo GA, Scheuer PJ, Path MRC, Sherlock S: Percutaneous liver biopsy in patients with large bile duct obstruction. *Gastroenterology* 1975; 68: pp 750-754.
84. Slott PA, Liu MH, Tavoloni N: Origin, pattern, and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. *Gastroenterology* 1990; 99: pp 466-477.
85. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, Bowley NB, Allison DJ, Blumgart LH: Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71(5): pp 371-375.
86. Bathal PS, Gall JAM: Origin and involution of hyperplastic bile ductules following total biliary obstruction. *Liver* 1990; 10: pp 106-115.
87. Abdel-Aziz C, Rescan P, Clement B, et al: Cellular sources of matrix proteins in experimentally induced cholestatic rat liver. *Am J Pathol* 1991; pp 164-167.

88. Kokudo N, Kothary PC, Eckhauser FE, Nakamura T, Raper SE: Inhibition of DNA Synthesis by Somatostatin in rat hepatocytes stimulated by hepatocyte growth factor or epidermal growth factor. *Am J Surg* 1992; 163: pp 169-173.
89. Kasai M, Watanabe I, Ohi R: Follow up studies of long term survivors after hepatic portoenterostomy for "non correctible" biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1975; pp 173-182.
90. Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, Davies GC: Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. *Gut* 1983; 24: pp 845-852.