T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

99056

DENEYSEL EKSTRAHEPATİK KOLESTAZDA SOLUBLE INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (sICAM-1) AKTİVİTESİ VE BU AKTİVİTE ÜZERİNE DEKSAMETAZONUN ETKİSİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr.Sabahattin DALGA

Tez yöneticisi

Doç. Dr.Müfide Nuran AKÇAY

[redacted]

UZMANLIK TEZİ
ERZURUM-2000

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....II

I.GİRİŞ VE AMAÇ.....1

II.GENEL BİLGİLER.....4

1.INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (sICAM-1).....4

2.ANATOMİ.....8

3.FİZYOLOJİ.....12

4.BİLİRUBİN METABOLİZMASI.....14

5.SARILIK.....15

6.FİZYOPATOLOJİ.....21

7. OBTSRUKTİF SARILIKTA TEDAVİ.....23

8.DEKSAMETAZON.....25

III.MATERYAL VE METOD.....28

IV.BULGULAR.....33

V.TARTIŞMA.....37

VI.ÖZET.....43

VII.SUMMARY.....45

VIII.KAYNAKLAR.....47

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince cerrah olarak yetişmem için yardımlarını esirgemeyen ve her türlü fedakarlığı gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Durkaya ÖREN, Prof. Dr. Dursun AKDEMİR, Prof. Dr. Sabri Selçuk ATAMANALP, Doç. Dr. Murat POLAT, Doç. Dr. Kamil Yalçın POLAT, Doç. Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN, tez hocam Doç. Dr. Müfide Nuran AKÇAY, Doç. Dr. Mahmut BAŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Kemal KARAKAŞ, Yrd. Doç. Dr. Fehmi ÇELEBİ ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet Abdulhalik BALIK'a derin saygı ve şükranlarımı, asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına, tez çalışmalarımda katkılarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fatih AKÇAY'a, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şenol DANE ve tüm fizyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca kısa bir zaman önce aramızdan ayrılan değerli hocam Prof. Dr. Tahsin DEMİRTAŞ'ı rahmetle anarım.

Dr. Sabahattin DALGA

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, heterojen bir grup hastalığın sebep olduğu, cilt, müköz membranlar ve skleradaki sarı pigmentasyondur. Tıkanma sarılığı ise, parankimal karaciğer hastalığına bağlı kolestaz, intrahepatik veya ekstrahepatik bilier obstruksiyon sonucu meydana gelen sarılıktır. Uzun süren tıkanma sarılığı karaciğerde parankimal hasara, renal yetmezliğe, sepsise ve kanama bozuklukları gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Etiyolojiye bakılmaksızın, ortak safra kanalı dilatasyonu sık görülen bir bulgudur. Bu daha çok malign obstruksiyonlarda görülür. Benign olgularda daha az görülmesinin sebebi ise, tıkanmanın genelde kısmi oluşu ve inflamasyon sonucu safra yolları duvarının kalınlaşmasıdır (1).

Uzun süren tıkanma, safranın kanaliküllerde birikmesine, sentrilobuler safra stazına, safranın periduktuler ekstravazasyonuna ve sonuçta reaktif ödem ile polimorfonüveli lökosit (PNL) infiltrasyonuna yol açar. Safra yolu proliferasyonu periportal ve intralobuler fibrozisle birlikte gelişebilir ve bilier siroza yol açabilir (1,2).

Kısaca anlatmaya çalıştığımız bu komplikasyonların oluşması ve derecesinin, bilier obstruksiyonun derecesi ve süresi ile ilişkili olduğu biliniyor. O halde yapılması gereken şey, sözkonusu obstruksiyonun en kısa sürede ortadan kaldırılmasıdır. Ancak hastaların hastaneye başvurması, tanının konması ve operasyonun planlanması uzun bir süre almaktadır. Tıkanma sarılığının tanısı anamnez, tam bir fizik muayene ve basit laboratuvar tetkiklerle konabilmesine rağmen, ayırıcı tanıya gidilmesi her zaman kolay olmayabilir (1).

Ayırıcı tanı için bir çok radyolojik, endoskopik, sintigrafik tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır (1). Sarılıklı hastada intra-ekstrahepatik bilier dilatasyonun varlığını göstermek için genelde ilk kullanılan ultrasonografi (USG)'dir (3). Safra kesesinin rezervuar görevi görmesi nedeniyle obstruksiyonun başlangıcı ile bilier dilatasyonun USG ile tesbit edilmesi arasında belli bir sürenin geçmesi gerekmektedir. Ayrıca USG, duktal dilatasyonun varlığını, kolelitiazisi ve koledokolitiazisi iyi tesbit etmesine rağmen, kitlelerin malign-benign ayrımını yapmada yetersiz kalmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise, safra duktuslarının dağılımını, komşu yapıları ve bilier obstruksiyonun nedenini daha doğru bir şekilde ortaya koyabilir. BT ve USG'ye rağmen tanı konamıyabilir ve

endoskopik USG, Magnetik rezonans görüntüleme (MRI), bilier sintigrafi, perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK), endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatografi (ERCP) gibi tetkikleri yapmak gerekebilir (1).

Bütün bunlardan da anlaşılacağı gibi, ayırıcı tanıya gitmek her zaman kısa sürede mümkün olmayabilir. Ayrıca, tanı konduktan sonra tedavinin planlanması da gerekmektedir. Yapılacak tedavinin küratif mi, palyatif mi olacağı, yapılacak palyatif veya küratif tedavinin şeklinin de mutlaka tedavi öncesi ortaya konması gerekmektedir.

Tıkanma sarılığının başlamasından, hastanın hastaneye müracaat etmesi arasındaki süre ile ayırıcı tanı ve tedavinin planlanması nedeniyle geçecek süre, hastanın aleyhine olacaktır. Bu süre ne kadar uzun olursa, kolestazın karaciğer parankimi üzerindeki olumsuz etkileri de o kadar kötü olacaktır. Bu klinik tablo hasta için istenmiyen bir durumdur. Karaciğer dokusunun, nihai tedavi (cerrahi tedavi veya ERCP, PTK) yapılmadan önce bile, oluşması muhtemel hasardan korunması arzulanan bir durumdur.

Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) bugüne kadar primer bilier siroz (PBC) ve primer sklerozan kolanjit (PSC)'de (4), graft versus host hastalığında oluşan nonsüpüratif dekstruktif kolanjitte (5), alkolik hepatitte (6), karaciğer transplantlı ve akut rejeksiyonlu hastaların safra kanalları, endotelyum ve perivenüler hepatositlerinde (7), hepatoselüler hasarı ve parankimal inflamasyonu açıklayacak düzeyde yüksek tesbit edilmiştir.

Son çalışmaların birinde, ICAM-1'in çözünebilen formu olan sICAM-1, bilier atrezili çocuklarda çalışılmış ve tüm hastalarda belirgin olarak yüksek tesbit edilmiştir. Ancak sICAM-1 ile konjuge bilirubin, GGT, ALP, ve AST düzeyleri arasında bir korelasyon tesbit edilememiştir (8).Extrahepatik kolestazdaki parankimal harabiyette, nötrofil infiltrasyonunun öneminin büyük olduğu ve bu infiltrasyona ICAM-1'in aracılık ettiği tesbit edilmiştir (9).

Ancak bugüne kadar, ekstrahepatik kolestazda, ICAM-1'in aktivitesini azaltarak, karaciğer dokusunu korumaya yönelik yeterince çalışma yapılmamıştır (9). Ayrıca ekstrahepatik kolestazda sICAM-1'in serumdaki aktivitesi ve bu aktivitenin anlamı konusunda çelişkili yayınlar vardır (8,10).

Biz bu çalışmada, ekstrahepatik kolestazda, sICAM-1 aktivitesini tesbit etmeyi ve bu aktivite üzerine deksametazonun etkisini araştırmayı amaçladık.

Böylece, ekstrahepatik kolestazlı hastalarda, kortikosteroid kullanımının, karaciğer dokusu üzerindeki koruyucu etkisi hakkında bir fikir edinmiş olacağız.

II- GENEL BİLGİLER

1) INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1)

Çeşitli inflamatuar durumlarda endotel hücreleri aktive olarak adezyon molekülleri adı verilen hücre yüzey proteinlerini üretirler. Bu protein molekülleri de, inflamatuar hücrelerin endotele adezyonunda aracılık ederler (11).

Adezyon molekülleri, hücre adezyonunun yanında sinyal iletimi, aktivasyon ve proliferasyon gibi hücresel olaylara da aracılık ederler. ICAM-1 bunlardan bir tanesidir. Adezyon molekülleri, integrin familyası, immunoglobulin Supergen familyası, Selektin familyası ve CD44 familyası olmak üzere 4 ana gruba ayrılmaktadır. ICAM-1, immunoglobulin supergen familyasında yer alır (12). Endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve hemopoietik hücrelerde bir yüzey glikoproteini olarak bulunur (6).

ICAM-1, antijen bağımlı veya bağımsız lenfosit etkileşimlerinin bir çok çeşidine aracılık eder (12). Bu etkileşimler, sitotoksik T hücre aracılı öldürmeyi ve lenfositin endotele bağlanmasını da içerir. ICAM-1, bütün bunları bir lökosit yüzey ektoproteini olan lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1) aracılığıyla yapar. LFA-1, integrin ailesinden olup immunolojik ve inflamatuar reaksiyonlarda interselüler adezyonu destekler. Aynı aileye ait MAC-1 (miyelinle ilişkili glikoprotein) de benzer fonksiyonlara sahiptir. Bu bilgiler ışığında, ICAM-1'in LFA-1 ve MAC-1 için bir ligand olduğu düşünülmektedir (8,13-16).

Hücrelerin ICAM-1'e bağlanabilmesi için metabolik enerji, fonksiyonel hücre iskeleti, ekstraselüler Mg^{++} ve ısı gereklidir (13). Adezyon olayı 4 adımda meydana gelmektedir. ICAM-1, 3. adım olan T hücrelerinin endotele güçlü adezyonunda rol alır (12).

ICAM-1, ICAM-1/MAC-1 ve ICAM-1/LFA-1 yolu ile nötrofillerin, ICAM-1/LFA-1 yolu ile de lenfositlerin endotelden inflamasyon bölgesine geçişine aracılık eder (9,17). ICAM-1/LFA-1 adezyon yolu, NK (natural killer) hücre-hedef hücre etkileşimine (9,18), T ve B lenfositlerin cevaplarına (9,17,19), monosit ve granülösitlerin aracılık ettiği antikor bağımlı sitotoksisiteye; lökositlerin endotel hücrelerine, fibroblastlara ve epitel hücrelerine yapışmasına aracılık eder (9,17,20). Bu yol aynı zamanda T hücre aktivasyonu

ve antijen tanınması için gereklidir. Bu etkileşimin engellenmesi, T hücre cevapsızlığına ve anerjiye yol açar (21).

Anti- ICAM-1 ve anti- LFA-1 antikorlar, ICAM-1 ve LFA-1 aracılı bağlanmayı inhibe eder (13,22). Anti-ICAM-1 antikorlar karaciğer ve böbrek allograft rejeksiyonlarının önlenmesinde, alkolik hepatitte hastalığın aktivitesinin azaltılmasında ve inflamatuar hastalıkların gelişiminin engellenmesinde kullanılabilir (6,21,22). Anti-ICAM-1 antikorların karaciğerde T hücre yüzdesini, IL-2 ve IL-12 'yi azalttığı gösterilmiştir (5). Ayrıca bu antikorlar, iskemik karaciğerde PNL infiltrasyonunu, oksijen radikallerinin oluşumunu engeller ve transaminaz seviyelerini azaltırlar. Ancak sadece ICAM-1'in bloke edilmesi ile düşünülen faydaların sağlanamadığını savunanlar da vardır (23).

Rejeksiyon gelişen karaciğer allograftlarında ICAM-1 portal ven, portal arter ve santral venlerin endotelinde tesbit edilmiştir (9,24,25). ICAM-1'in safra epiteli, vasküler endotel ve perivenüllerden salgılandığını göstermiş olanlar da vardır. Rejeksiyon süresince lenfosit ve nötröfiller aktif rol alır ve bu hücrelerin adezyon ve migrasyonu için ICAM-1 gereklidir. Rejeksiyon sırasında salınan yüksek düzeydeki ICAM-1 spesifik ve diagnostik bir öneme sahiptir. Kronik irreversibl rejeksiyonda ICAM-1'in rölü önemlidir. Rejeksiyonun başarılı tedavisi ile hepatosit ve perivenüler hepatositlerden salınan ICAM-1 azalır (7).

PBC ve PSC gibi otoimmün karaciğer hastalıklarında, hepatosit membranlarından (9,21), interlobuler safra kanalları ve prolifere olmuş safra kanaliküllerinden (4,5,21) güçlü bir şekilde ICAM-1 salınımı olur. Ancak bu tip hastalıklarda ICAM-1'in etiyolojiyi açıklayamıyacak kadar düşük düzeyde salındığını gösteren yayınlar da vardır (26,27). Belirgin parankimal hasarla seyreden akut-kronik aktif hepatit, alkolik hepatit ve wilson hastalığında, hepatositlerin üzerinde ICAM-1 ekspresyonu tesbit edilmiştir. Ayrıca sirozda da ICAM-1 ekspresyonu gösterilmiştir (6,9).

Graft-versus host hastalığında, safra duktus epiteli ve portal ven endoteli üzerinde ICAM-1 tesbit edilmiş ve ICAM-1 yoğunluğu ile safra duktus hasarı arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (5).Belirgin duktus hasarı olmayan non-bilier siroz ve akut karaciğer hastalığı gibi rahatsızlıklarda ICAM-1 ekspresyonu minimaldır (4).

İnflamasyon bölgesinden lokal olarak salınan TNFα ve IFNγ etkisiyle ICAM-1 salgılanması artar ve bu olay hepatoselüler hasardan sorumludur. ICAM-1'in salgılanması, inflamasyonun şiddetiyle orantılıdır (28).Yadav ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları bir çalışmada, ICAM-1'in yokluğunun, karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı ve ICAM-1'in stimulustan sonra 6-8 saat içinde pik yaptığı gösterilmiştir (23).

ICAM-1 tümör rekürrens ve metastazlarında önemli rol oynar. ICAM-1'in müsin bağı , tümör genetiğinde önemli bir rol oynamakla birlikte, tümörün tedaviye cevabını da yansıtır. Kan yoluyla olan metastazlarda önemli olduğu düşünülüyor (14,16,29). ICAM-1/LFA-1 yolunun malign hücrelere karşı oluşan koruyucu immün ve/veya inflamatuar cevapta bir faktör olduğu iddia ediliyor (14).

ICAM-1 bir çok sitokinle up-regüle edilmektedir (9,20). Sitokinler hem nötrofilleri aktive eder, hem de inflamasyon bölgesine çekerler (6). Sitokinler farklı tip hücrelerde, faklı tip etki gösterirler. Yapılan birçok çalışmada interlökin-1 (IL-1) (7,21,30,31), tümör nekrozis faktör α (TNFα) (7,20,21,26-28,30,31), interferon γ (IFNγ) (4,21,26-28,31-33), hidrojen peroksit (9,34), lipopolisakkarit (30) ve lenfotoksin (13) ile ICAM-1'in ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bazı safra asitlerinin mononükleer hücrelerden TNF salgılatarak ICAM-1 ekspresyonuna dolaylı olarak neden olduğu konusunda çalışmalar vardır (27). Endotoksemiye sekonder hepatik makrofajlardan salgılanan IL-1 ve TNFα, ICAM-1 ekspresyonunun bir sebebi olarak gösterilmiştir (6,30,35).

ICAM-1 için farklı down-regülasyon faktörleri vardır (27). Yüksek doz kortikosteroidler ICAM-1 miktarını azaltır, ancak bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda üç değişik görüş vardır: ICAM-1 'i down regüle edebilir, infiltre eden lökositlerden sitokinlerin salınımını azaltabilir veya sitokinlerin etkisini inhibe edebilir (7). Kortikosteroidlerin allograft rejeksiyonunda (4,6) ve alkolik hepatitte (6) ICAM -1 'i azalttığı gösterilmiştir.

ICAM-1'in çözünebilen formu olan sICAM-1, 1991 yılında dolaşımda ve safrada tesbit edilmiştir (14). Bu molekülün sitoplazmik kuyruğu ve transmembran bölgesi yoktur. sICAM-1, ICAM-1'in dokudaki formu olan membran ICAM-1 (mICAM-1)'in beş ekstraselüler alanına sahiptir (14). LFA-1'e

spesifik olarak bağlanabilir (14,36). sICAM-1, mICAM-1'in proteolitik ayrılması ile oluşur (14). Ancak, aktive olmuş lenfositlerden salındığı konusunda da yayınlar vardır (10). mICAM-1/sICAM-1 oranı 5/1'dir (14).

sICAM-1'in biyolojik rolü iyi bilinmemektedir (10). mICAM-1 gibi bir role sahip olduğunu iddia eden yayınların yanında (8), zıt bir etki ile inflamasyonu azalttığını ve bir otoregülatör görevi gördüğünü iddia eden yayınlar da vardır (10,36). sICAM-1, fonksiyonel olarak aktiftir ve aktive olmuş lökositlerde LFA-1'i bloke eder. Böylece, LFA-1'in ICAM-1 ve ICAM-2'ye bağlanmasını engellemiş olur (10). sICAM-1, serumda 156-249 ng/ml ortalama konsantrasyonlarında tesbit edilmiştir (14).

sICAM-1, kanser hastalarında da yüksek bulunmuş ve malign hastalıklarda sICAM-1 aktivitesinin yüksek oluşunun, bünyenin malign hücrelere cevabını inhibe ettiği iddia edilmiştir. sICAM-1'in, LFA-1 ile bağlanarak sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerinin kanser hücrelerine bağlanmasını bloke ettiği gösterilmiş ve böylece tümör hücre proliferasyonuna yardım ettiği iddia edilmiştir. Bazı kanser vakalarında tümör büyüklüğü ile sICAM-1 aktivitesi korelasyon gösterirken, düşük sICAM seviyesi ile uzun yaşam süresinin de korelasyon gösterdiği görülmüştür (14).

Ekstrahepatik kolestazda, parankimal hasar bölgelerinde, inflamatuar infiltrasyonun temel bulgusu nötrofil sızıntısıdır (9,37). Ancak ekstrahepatik kolestazda inflamatuar hücrelerin karaciğere göç etme mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Hepatosit ve lökositler arasındaki adezyon hakkındaki bilgiler de yetersizdir (9). Kolestatik sarılıkta kupfer hücreleri, bilirubin ve safra tuzları ile aktive edilir. Böylece TNFα, IL-1 ve IFNγ salgılanır (9). Thomson ve arkadaşları (9), ekstrahepatik kolestazda nötrofillerin karaciğere göçünü açıklayabilecek bir çalışma yapmışlar. Buna göre, ilk adımda bilirubin ve safra tuzları kupfer hücrelerini aktive ederek TNFα salgılanmasına yol açar. İkinci adımda ise TNFα ile hepatositler, ito hücreleri ve endotel hücreleri aktive olur. Aktive ito hücreleri, PAF (nötrofil kimyasal çekicisi) ile MCF-1 (inflamasyon bölgesine nötrofil ve monositleri çeker) salgılamaya başlar ve ICAM-1 ekspresyonu olur. Böylece nötrofillerin adezyonu ve dejeneratif hepatositlere komşu disse aralığına göçü sağlanmış olur. Nötrofiller, önce endotele yapışır, beraberinde hepatositler IL-8 salgılar. Son adımda süpressör IL-10 salınarak

DOKÜMANTASYON MERKEZİ

inflamatuar hücrelerin göçü önlenir. IL-10, kupfer hücreleri, lenfosit ve makrofajlarca salınır ve sitokin sentezini inhibe eder.

Konjuge bilirubin regürjitasyonu ile indüklenen karaciğer hasarında, hepatositlerin tüylü dejenerasyonu ve litik nekrozu, parankimde kupfer hücre fagositoz aktivasyonu ile nötrofil ve diğer mononükleer hücrelerin göçü söz konusudur. Kolestatik sarılıkta endotel aktivasyonu da vardır (9).

Kolestatik sarılıkta sinüzoidal hücrelerde, endotel ve kupfer hücreleri üzerinde, safra duktus epitelinde, portal alanlarda ICAM-1 ekspresyonu tesbit edilmiş ve bunun hepatik parankimin PNLve MNL infiltrasyonuna neden olduğu iddia edilmiştir (9).

Ekstrahepatik kolestazda endotoksinin intestinal absorbsiyonunun artması ve karaciğerden atılımının azalması sonucunda oluşan endotoksemi ile karaciğerde proiflamatuar sitokinlerin salındığı (IL-6 ve TNFα gibi) gösterilmiştir. Bu durumun PNL'lerin fonksiyonunu etkilediği iddia edilmiştir (31). Lewy ve arkadaşları, safra yolu bağlanmış ratlarda, PNL'lerde superoksit peroksidasyonunun, fagositoz ve kemotaksinin arttığını göstermişlerdir (31). Ekstrahepatik kolestazda destrüksiyonun primer yeri safra kanalı epitelidir. Kolestaz, periportal safra kanalı proliferasyonu ve artan fibrozisle safra kanallarının progressif kaybına yol açar (35).

2) ANATOMİ

a- Karaciğerin Anatomisi:

Karaciğer erkeklerde 1400-1800 gr, kadınlarda 1200-1400 gr olmak üzere ortalama 1000-2500 gr ağırlığında olabilen, kırmızımtrak-kahverengi renkli, gevrek ve kolaylıkla parçalanabilen bir organdır. Çok damarlı olması nedeniyle yaralanması ciddi kanamalara yol açabilir. Vücuttaki en büyük bez olan karaciğer regio hypochondriaca (hypochondrium) dextranın tümünü, regio hypogastricanın (epigastrium) büyük bir kısmını ve linea medioclavicularise kadar olmak üzere regio hypochondrica sinistranın bir kısmını doldurur.

Karaciğerin diyafragma ile komşu olan facies diaphragmatica ve karın organları ile komşu olan facies visceralis olmak üzere iki yüzü vardır. Facies diyafragmaticada lig. coronariumun sınırladığı karaciğerin arka kısmına yakın yerde bulunan area nuda denen küçük bir kısım peritonsuzdur ve burası gevşek bağ dokusu ile diyafragmaya yapışıktır. Karaciğerin pars posterior

denen arka yüzünde önemli olan iki oluşum var. Biri v. cava inferiorun oturduğu sulcus vena cavae, ikincisi ise bu sulcusun 2-3 cm solunda fissura ligamenti denen bir yarık ve bu yarıkta ductus venosusun kapanması ile oluşan lig. venosumdur. Sulcus ile ligament arasında, lobus caudatus bulunur.

Visseral yüzde önemli yapılardan biri porta hepatis'tir. Buradan v. porta hepatis ve etrafındaki sinir ağı ile birlikte a. hepatica'lar girer, safra kanalları ile lenf damarları çıkar.

Porta hepatisin sağında sulcus sagittalis dexter, solunda fissura sagittalis sinister bulunur. Sulcus sagittalis dexterin ön yarısında safra kesesinin üzerine oturduğu fossa vesica biliaris, arka yarısında ise v. cava inferiorun oturduğu sulcus venae cavae bulunur.

Sulcus sagittalis dexter'in sağındaki karaciğer kısmına lobus hepatis dexter, fissura sagittalis sinister'in solundaki karaciğer kısmına lobus hepatis sinister, bu iki oluk arasında ve porta hepatisin önünde kalan kısma lobus quadratus, arkasında kalan kısma ise lobus caudatus denir.Karaciğer sağ lobu, sol loptan 6 defa daha büyüktür. Yani tüm karaciğerin 5/6'sını oluşturur.

Karaciğerin area nuda, fossa vesica biliaris, sulcus venae cavae, fissura ligamenti teretis, fissura ligamenti venosi ve porta hepatis dışında tüm yüzeyi peritonla örtülüdür.

Karaciğer diyafragmanın alt yüzüne ve karın ön duvarına, peritonun oluşturduğu lig. falciformehepatis, lig. coronarium, lig. hepatorenalis, lig. triangulare dextrum ve lig. triangulare sinistrum ile embriyolojik v. umblicalisin kapanması ile oluşan lig. teres hepatis olmak üzere 6 bağ ile bağlıdır. Ağır olan karaciğerin yerinde kalabilmesi için birden çok faktör rol alır. Bunlar; negatif karın içi basıncı, periton plikaları, damarların asma özelliği (v. cava inferior, v. hepatica'lar), area nuda'nın diyafragmaya olan yapışıklığı, karaciğerin karın organlarının üzerine oturması ve karın kaslarının tonusudur. Bunların içinde en önemli faktör negatif karın içi basıncıdır.

Karaciğeri besleyen arter a. hepatica propria'dır. Bu arter truncus coeliacus'un bir dalı olan a. hepatica communis'in dalıdır. A. hepatica propria lig. hepatoduodenale içinde v. portae ve ductus hepaticus ile birlikte seyrederek porta hepatise gelir, burada sağ ve sol dallarına ayrılır. V. mesenterica superior ile v. linealis'in birleşmesi ile oluşan v. portae, porta

hepatiste dallara ayrılarak arterlerin dallarına eşlik eder ve karaciğere dağılır. V. portanın dalları ile arterler birlikte v. centralis'lere dökülür. V. centralis'ler birleşerek v. hepatica'lar oluşur. Arter dalları arasında anastomoz yoktur. V. hepatica'lar karaciğer segmentasyonuna uymazlar.

Karaciğerin yüzeyel ve derin lenf damarlarının çoğu, porta hepatisteki nodi lymphatici hepatici'lere gelir. Bunların bir kısmı nodus cysticus'a, bir kısmı nodus foraminalis'e açılır. Geriye kalanları nodi lymphatici coeliaci aracılığıyla ductus toracicus'a açılır. Derin lenf damarlarının bir kısmı v. hepatica'ları takip ederek ve area nuda'daki lenf damarlarının bir kısmı nodi lymphatici phrenici superiores'e buradan da nodi lymphatici parasternales'e açılır. Area nuda'daki lenf damarlarının bir kısmı da nodi lymphatici mediastinales anteriores ve porteriores'e açılır. Buralardan da truncus lymphaticus dexter ve ductus thoracicus'a açılırlar.

Sempatik sinirler nn. splanchnici'den, parasempatikleri ise sağ ve sol n. vagus'tan gelerek önce plexus coeliacus'u, buradan çıkan lifler ise plexus hepaticus'u oluşturur. Hepatik damarların etrafında sadece sempatik lifler, safra kanalları ile safra kesesinde ise sempatik ve parasempatikler beraber bulunur. Sensitif lifler, sempatik lifleri izler ve 8-11. thoracal m. spinalis segmentlerine gider. Bu nedenle karaciğerin ağrıları 10. interkostal sinir dağılım alanı ve karın yukarı bölümünde hissedilir. Karaciğer peritonuna sağ n. phrenicus dal verir, bu yüzden peritondan kaynaklanan ağrılar sağ omuzda hissedilir.

Karaciğer yüzeyinde peritonun altında glisson kapsülü denen kuvvetli bir doku bulunur. Bu kapsül, porta hepatiste damarların çevresini sararak doku içine yayılır ve karaciğer lobcuklarına kadar uzanır. Lobuli hepatis denen bu lobcukların merkezinde v. centralis bulunur. Karaciğer hücreleri periferden v. centralis'e doğru ışınsal olarak uzanır ve bu hücre kordonları arasında duvarlarını kupfer hücreleri denen, retiküloendotelyal sistem (RES)'in bir bölümü olarak kabul edilen, endotel hücrelerinden oluşan kapiller damarlar uzanır.

Safra kanalları interlobuler aralıklarda başlar ve lobcukların köşelerinde diğer safra kanalları ile birleşir. Böylece giderek daha çok safra kanalının birleşmesi ile porta hepatiste ductus hepaticus dexter ve sinister meydana gelir. Ductus duvarında silindirik bir epitel bulunur (38).

b- Safra Kesesinin Anatomisi:

Safra kesesi armut biçiminde, 30-50 cm^3 hacminde, fundus, corpus ve collum olmak üzere 3 bölümden oluşan, karaciğerin visseral yüzünde fossa vesicae biliaris'de bulunan bir organdır. Kesenin boyun kısmından başlayan ductus cysticus, ductus hepaticus communis ile birleşerek ductus choledocus'u oluşturur. Kesenin fundus kısmı sağ linea midclavicularis ile 9. kaburganın alt kenarının kesişim noktasında (Murphy noktası) bulunur. Safra kesesinin duvarı içten dışa doğru mukoza, iki kat halinde kas tabakası ve seroza olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Kesenin iç yüzünde plikalar bulunur. Bu plikalar boyun kısmında plica spiralis (Heister plikaları) haline dönüşür. Safra kesesi mukozası silindirik epitelden oluşur ve koyuca bir salgı salgılar. Bu salgı safranın koyulaşmasında da rol oynar.

Safra kesesini ve ductus sisticus'u a. cystica besler. Bu arter genelde sağ hepatik arterden ayrılır. Safra kesesinin fundus ve korpus venleri direkt karaciğere drene olur. Safra kanalları ve kese boynunun venleri kısmen vena portaya, kısmen de karaciğere açılır. V. cystica, v. porta'nın sağ dalına açılır.

Safra kesesinin lenf akımının çoğu, nodus cysticus'dan geçerek nodi lymphatici hepatici ve buradan da nodi lymphatici coelici'ye doğrudur. Safra kesesinin sinirleri plexus coeliacus'dan gelir. Sensitif sinirleri, sağ nervus frenicus'dan gelir ve bu nedenle safra kesesi ağrıları sağ omuza vurur (38).

c- Ekstrahepatik Safra Yollarının Anatomisi:

Ductus hepaticus dexter ve sinirter karaciğerden çıktıktan sonra kısa bir seyirden sonra birleşerek ductus hepaticus communis'i oluşturur. Ductus cysticus'un birleşmesiyle de ductus choledocus oluşur. 7 cm uzunluğundaki choledoc'un çapı 4-6 mm'dir. Choledoc, v. porta ve a. hepatica propria ile birlikte lig. hepatoduodenale içinde seyreder. Duodenumun 1. kısmının arkasından geçerek duodenumun 2. kısmında, genellikle ductus pankreaticus ile birleşerek, papilla duodeni majora (ampulla wateri) açılır.

İnsan açken yani duodenum boşken, musculus sphincter oddi kasılı durur ve safra duodenuma akmaz. Eksternal safra kanallarına dolan safra yavaş yavaş safra kesesinde birikir. Burada suyu geri emilen safra, eklenen salgılarla yapışkan hale gelir. Gıda maddeleri duodenuma geçince salgılanan

kolesistokinin sayesinde Oddi sifinkteri gevşer, safra kesesi kasılır ve safra duodenuma boşalır (38).

3) FİZYOLOJİ

Safra salgısı günlük 600-1200 ml olarak karaciğerden salgılanmaktadır. Safranın bileşiminde en fazla bulunan safra tuzlarıdır (1.1 g/dl). Daha sonra sırasıyla yağ asitleri (0.12 g/dl), kolesterol (0.1 g/dl), bilirubin (0.04 g/dl) ve lesitin (0.04 g/dl) gelir. Su 97.5 g/dl oranında bulunurken, Na^+: 145 mEq/l, K^+: 5 mEq/l, Ca^{++}: 100 mEq/l, Cl^-: 100 mEq/l, HCO_3^-: 28 mEq/l miktarında safra salgısında bulunur. Bu kompozisyondaki safra iki aşamada salgılanır. Sentezin 1. aşaması hepatositler tarafından sağlanır. Bu aşamada safra salgısı içinde büyük miktarda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeler vardır. İkinci aşamada safra, safra kanaliküllerinden terminal safra kanallarına doğru akarken, kanal ve kanalcıkları örten salgı epitel hücrelerinden Na^+ ve HCO_3^- içeren sulu bir salgı salgılanır. Bu salgı safranın miktarını % 100 arttırabilir. Söz konusu ikinci kısım salgı, sekretinin kontrolündedir. Böylece safra HCO_3- miktarı artarak, mideden gelen asit nötralize edilmiş olur. Salgılanan safra, duodenumda gereksinim doğuncaya kadar safra kesesinde depolanır. Bu depolanma sırasında safra konsantre hale gelir ve dolayısıyla kompozisyonu da değişmiş olur. Safra kesesi epitelinden, önce Na^+ emilir. Buna sekonder olarak da su, klorür ve Ca^{++} hariç diğer elektrolitler emilir. Böylece karaciğerden 12 saatte salgılanan yaklaşık 450 ml safra, safra kesesinde 60 ml olarak konsantre edilir. Safra 5-20 kez konsantre edilebilir. Safra kesesinin safra içeriğinde su azalmış (92 gr/dl), safra tuzları (6 g/dl), bilirubin (0.3 g/dl), kolesterol (0.3-0.9 g/dl), yağ asitleri (0.3-1.2 g/dl) ve lesitin (0.3 g/dl) artmıştır. Elektrolitlerden K^+ (12 mEq/l) ve Ca^{++} (23 mEq/l) artarken, Na^+ (130 mEq/l), Cl^- (25 mEq/l) ve HCO_3^- (10 mEq/l) azalır (Tablo-1).

Karaciğer hücreleri her gün 0.6 g safra tuzu salgılar. Safra tuzlarının ön maddesi daha sonra eşit olarak kolik asit ve kenodeoksikolik asite dönüşen kolesteroldür. Bu asitler daha sonra, daha çok glisin ve daha az olarak taurinle birleşerek gliko ve tauro-konjuge safra tuzlarını oluşturur.

Tablo-1. *Safranın Bileşimi.*

	Karaciğer Safrası	Safra Kesesi Safrası
Su	97.5 gr/dl	92 gr/dl
Safra tuzları	1.1 gr/dl	6 gr/dl
Bilirubin	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/l	130 mEq/l
K^+	5 mEq/l	12 mEq/l
Ca^+	5 mEq/l	23 mEq/l
Cl^-	100 mEq/l	25 mEq/l
HCO_3^-	28 mEq/l	10 mEq/l

Safra tuzlarının iki önemli görevi vardır: 1) Yağ partiküllerinin üzerine deterjan etkisi yaparak, onları küçük parçalara ayırma ve lipazın etkisine hazır hale getirmektir. Daha sonra yağ asitlerinin, monogliseritlerin, kolesterol ve diğer lipidlerin barsak kanalından emilimini sağlamaktır. Bunu, lipidlerle oluşturdukları küçük komplekslerle (miçel) sağlarlar. Barsakta safra tuzları olmadığında alınan lipidlerin % 40'ı feçesle dışarı atılır. 2) Kandaki çeşitli önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol alır (bilirubin ve kolesterol gibi).

Safra tuzlarının % 94'ü, yarısı ince barsağın proksimal kısımlarından diffüzyonla, yarısı da distal ileumdan aktif transportla olmak üzere geri emilir. Portal ven aracılığıyla karaciğere, buradan da tekrar safraya verilerek duodenuma atılır. Safra tuzlarının bu dolaşımına enterohepatik dolaşım denir.

Safra salgılanması ve duodenuma geçmesi işleminde iki önemli hormon görev alır. Bunlardan biri sekretin, diğeri kolesistokinindir. Sekretin, duodenum ve jejunum mukozasındaki S hücrelerinde inaktif prosekretin şeklinde bulunur. pH'sı 4.5'den düşük kimusun duodenuma geçmesi ile sekretin salgılanması ve aktivasyonu meydana gelir. Duodenumdan emilen sekretin kan yoluyla ilgili hedef organlara ulaşır. Sekretin pankreastan yüksek konsantrasyonda HCO_3^- ve düşük konsantrasyonda Cl^- içeren sıvı salgılanmasını sağlar. Bunun yanında da safra kanal ve kanalcıkların epitel hücrelerinden bikarbonattan zengin sıvı salgılatır. Bu salgı safranın miktarını % 100 artıracak kadar çok olabilir.

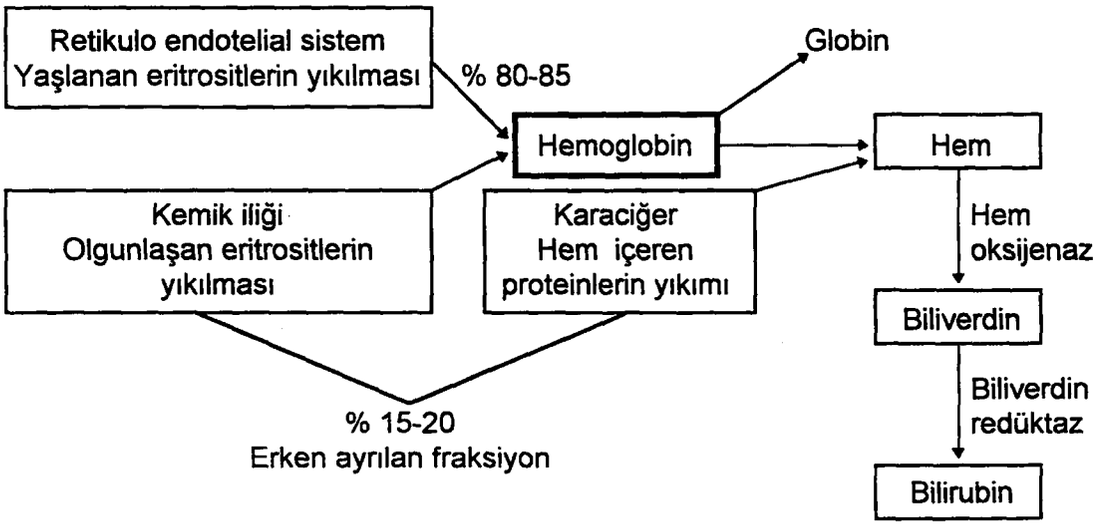
Kolesistokinin, duodenum ve jejunum mukozasındaki I hücrelerinden, proteazların, peptonların ve uzun zincirli yağ asitlerinin varlığında salgılanır.

Barsaktan emilerek hedef organlara gelir. Pankreastan büyük oranda sindirim enzimlerinin salgılanmasına ve safra kesesinin güçlü kontraksiyonuna yol açar. Aynı zamanda ortak safra kanalından aşağıya doğru yayılan kasılma dalgaları, Oddi sifinkterinde gevşemeye yol açar. Böylece hem safra kesesi ve ortak safra kanalının kasılması, hem de Oddi sifinkterinin gevşemesi ile safra duodenuma boşalır. Yeterli miktarda yağ içeren gıda alınımından yaklaşık 1 saat sonra safra kesesi tamamen boşalır (39,40).

4) BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin, kimyasal yapısı $C_{33}H_{36}O_6N_4$ olan sarı-kırmızı renkte bir pigment ve organik bir iyondur. Günde 300 mg kadar bilirubin üretilir. Bilirubinin yaklaşık % 15-20 kadarı noneritropoetik kaynak dediğimiz "hem" içeren protein ve enzimlerin hepatik metabolizması sonucu oluşur. Bu orana, inefektif eritropoez sonucu oluşan bilirubin de dahildir. Geriye kalan kısım (% 80-85) ise 100-120 günlük ömrü olan eritrositlerin yıkımı sonucu meydana gelir. Ömrünü dolduran eritrositler, RES'deki fagositler tarafından yıkılır. Hemoglobin önce globin ve hem'e ayrılır. Mikrozomal membrana bağlı hem oksijenaz tarafından, hem grubunun porfirin halkasının yıkılması sonucu biliverdin oluşur. Biliverdin, biliverdin redüktaz tarafından bilirubine çevrilir (Şekil-1). Unkonjuge bilirubin, yağda çözünebilen, nonpolar bir pigmenttir ve serumda büyük oranda albumine bağlı olarak taşınır. Böylece dokular bilirubinin potansiyel toksik etkisinden korunmuş olur. Bilirubin metabolizması üç organ tarafından yürütülen bir olaydır. Bunlar; karaciğer, barsak ve böbreklerdir. Portal veya hepatik arteriyel sistemlerle karaciğere gelen bilirubin, hepatositin plazma membranında albuminden ayrılır ve hepatosite girer. Bu olaya "uptake" denir. Hücre plazmasında Y, Z ve ligandin denen proteinlere bağlanan bilirubinin geri kaçışı en aza indirilmiş olur. Plazmadan düz endoplazmik retikuluma taşınan bilirubin, glukuronil transferaz enzimi aracılığı ile, üridin difosfat glukuronik asit ile konjuge edilir. Sonuçta % 85 oranında bilirubin diglukoronid, % 15 oranında bilirubin monoglukoronid oluşur. Söz konusu işleme "konjugasyon" denir. Bu haliyle bilirubin, suda erir hale gelir ve bilier traktüse, oradan da duodenuma drene olur. Bu olaya da "ekskresyon" olayı denir.

Şekil-1. *Bilirubin kaynakları.*



Distal ileumda, konjuge bilirubin bakteriler tarafından urobilinojene çevrilir. Urobilinojenin küçük bir yüzdesi ileum ve kalın barsak tarafından emilir. Bunun da bir kısmı enterohepatik dolaşıma katılır, geri kalan kısım idrarla atılır. Oksijenle temas eden ürobilinojen ürobiline dönüşür. Barsakta ürobilinojen sterkobilinojene, o da sterkobiline dönüşür ki bu son ürün gaitaya spesifik rengini verir. Tam tıkanma sarılıklarında gaita akolik denen camcı macunu rengindedir. Aynı zamanda idrarda da ürobilinojen bulunmaz.

Unkonjuge bilirubin albumine bağlı olduğundan idrarla atılmazken, konjuge bilirubin suda çözünür ve idrarla atılabilir. Konjuge bilirubin düzeyi arttıkça renal ekskresyon artar ve 220 mg/gün'e kadar yükselir. Bu aşamada, renal ekskresyon hepatik üretime yaklaştığı için (250 mg/gün), konjuge bilirubin plazmada 25-30 mg/dl'nin üzerine çıkmaz. Eğer çıkarsa akut renal yetmezliği düşünmek lazım (1).

5) SARILIK

Sarılık, heterojen bir grup hastalığın sebep olduğu cilt, müköz membranlar ve skleradaki sarı pigmentasyondur. Normal serum bilirubin değeri 0.2-1 mg/dl iken, bu değer 2.5 mg/dl'nin üzerine çıkınca sarılık klinik olarak görülür hale gelir. Sklerada yüksek oranda elastin bulunur. Bilirubinin de elastine afinitesi yüksektir ve dolayısıyla sarılık ilk olarak sklerada görünür hale gelir.

Sarılık temel olarak iki ana gruba ayrılır. Hepatoselüler hasar ve unkonjuge bilirubin artışı ile meydana gelen sarılığa medikal sarılık, bilier obstruksiyon ve konjuge hiperbilirubinemi ile seyreden sarılığa da cerrahi sarılık denir (Tablo-2). Tıkanma sarılığının sebebi iki ana gruba ayrılır: 1) Parankimal karaciğer hastalığına bağlı kolestaz, 2) intrahepatik veya ekstrahepatik bilier sistem obstruksiyonu. Medikal ve cerrahi sarılığın sebepleri çok çeşitlidir (Tablo-3).

Tablo-2. *Sarılığın Sınıflandırılması.*

Medikal Sarılık
- Hepatoselüler hastalık
  (unkonjuge hiperbilirubinemi)

Cerrahi Sarılık
- Bilier tıkanma
  (konjuge hiperbilirubinemi)

Sarılıklı hastada ilk ortaya konması gereken şey, hastada sarılık olup olmadığıdır. Bazı maddeler (yiyecek veya ilaç) sarılığı taklit edebilir. Çok miktarda havuç veya domates yenmesi cilte sarı pigmentasyona yol açar. Addison hastalığında da sarılığı taklit eden cilt pigmentasyonu vardır.

Anamnezde; konjenital, herediter, enfeksiyoz, neoplastik, hematolojik hastalıklar, ilaç veya alkol alımı gibi etiyolojik faktörler sorgulanmalıdır. Hastanın diyeti, yaşı, cinsiyeti, yolculuk hikayesi, kaşıntının varlığı ve ağrı varlığı doğru tanı konabilmesi için önemlidir. İdrarda bilirubin bulunması ve gaitanın akolik veya akoliğe yakın olması konjuge hiperbilirubinemi ile seyreden bir tıkanma sarılığını düşündürür. Genç yaşta görülen ve uzun süre devam eden sarılık herediter bir bozukluğu gösterir. Anoreksi, kilo kaybı, kolay yorulma gibi semptomlarla seyreden sarılıkta karaciğer dokusunu etkileyen kronik veya subakut inflamasyon akla gelmelidir. Abdominal ağrı ise genelde akut hepatit veya ekstrahepatik bilier obstruksiyon lehine yorumlanabilir. Akut ağrı olmadan gelişen derin sarılığın yanında, kilo kaybının da varlığı neoplastik hadiseyi düşündürmelidir. Obstruktif sarılıkta kaşıntı, sık görülen bir bulgudur.

Tablo-3. *Hiperbilirubineminin tipine göre sarılığın sınıflandırılması.*

I. Unkonjuge Hiperbilirubinemi
  1. Aşırı üretim
    - Hemoliz
    - İnefektif eritropoez
  2. Azalmış hepatik tutulum
    - İlaçlar
    - Uzamış açlık
    - Sepsis
  3. Azalmış glukuronil transferaz aktivitesi
    - Gilbert sendromu
    - Crigler-Najjar sendromu
    - Neonatal sarılık
    - Kazanılmış
      - İlaçlar
      - Hepatoselüler hastalık

II. Konjuge Hiperbilirubinemi
  1. Bozulmuş hepatik atılım
    - Familyal/herediter
      - Dubin-Johnson sendromu
      - Rotor sendromu
      - Hamileliğin kolestatik hastalığı
    - Kazanılmış
      - Hepatoselüler hastalık
      - İlaçlar
      - Sepsis
  2. Ekstrahepatik bilier tıkanma

Serum bilirubin düzeyinin 2.5 mg/dl'ye yaklaşmasıyla sklerada beliren sarı pigmentasyonun deri ve mukozalarda görülebilmesi için bu değerin 6 mg/dl'ye ulaşması gerekir. Dubuytren kontraktürü, palmar eritem, hepatosplenomegali, spider anjiom, jinekomasti, kutanöz ksantomalar ve asit kronik karaciğer hastalığının belli başlı bulgularıdır. Akut hepatit ve konjestif kalp yetmezliğinde büyük, hassas, düzgün yüzeyli ve düzgün kenarlı bir karaciğer palpe edilir. Nodüler bir karaciğer, karsinomatozis (primer veya sekonder) veya lenfoma gibi infiltratif bir durumu gösterir. Ortak safra kanalının malign obstruksiyonunda hassas olmayan distandü bir safra kesesi palpe edilebilir ve bu hastalarda gaitada gizli kan bulunabilir.

Serum bilirubin düzeyinin 2.5 mg/dl'ye yaklaşmasıyla sklerada beliren sarı pigmentasyonun deri ve mukozalarda görülebilmesi için bu değerin 6 mg/dl'ye ulaşması gerekir. Dubuytren kontraktürü, palmar eritem,

hepatosplenomegali, spider anjiom, jinekomasti, kutanöz ksantomalar ve asit kronik karaciğer hastalığının belli başlı bulgularıdır. Akut hepatit ve konjestif kalp yetmezliğinde büyük, hassas, düzgün yüzeyli ve düzgün kenarlı bir karaciğer palpe edilir. Nodüler bir karaciğer, karsinomatozis (primer veya sekonder) veya lenfoma gibi infiltratif bir durumu gösterir. Ortak safra kanalının malign obstruksiyonunda hassas olmayan distandü bir safra kesesi palpe edilebilir ve bu hastalarda gaitada gizli kan bulunabilir.

Hiperbilirubineminin derecesi etiyolojiyi ayırdedemez. Unkonjuge hiperbilirubineminin baskın olması hemoliz, inefektif eritropoezis, ilaçlar, uzamış açlık, sepsis ve Gilbert sendromu ile Criggler-Najjar sendromu gibi hastalıkları gösterir. Hepatoselüler hastalıkta konjugasyondan çok ekskresyon fonksiyonu bozulduğundan, konjuge hiperbilirubinemi baskındır. Ancak konjuge hiperbilirubinemiye bakarak sarılığın hepatoselüler hasara veya ekstrahepatik kolestaza bağlı olduğu anlaşılamaz. İdrarda bilirubin varlığı, konjuge hiperbilirubinemiyi gösterir. Konjuge hiperbilirubinemi, bilirubinüri ve kil rengi gaita ekstrahepatik obstruksiyonu kuvvetle destekler. Neoplastik obstruksiyonlarda, benign obstruksiyonlara göre daha yüksek seviyede hiperbilirubinemi görülür.

Karaciğer fonksiyonlarını tesbit etmede aminotransferazlar (aspartat aminotransferaz "AST = SGOT", alanin aminotransferaz "ALT = SGPT") önemlidir. ALT, AST'ye göre karaciğere daha spesifik bir enzimdir. Bu iki enzim yaygın hepatik nekrozda yükselir. Ekstrahepatik obstruksiyonda ise hafif AST-ALT yüksekliği görülürken, en spesifik indikatör ise alkalen fosfataz (ALP)'dır. ALP, barsak, kemik ve plasenta kaynaklı da olabilir. Hepatobilier kaynaklı ALP, bilier duktus epitelinden sekrete edilir. Karaciğer parankimal hasarlarda hafif ALP yüksekliğinin yanında, ekstrahepatik obstruksiyonda ALP çok yükselir ve obstruksiyon giderildikten sonra bile uzun süre yüksek kalabilir. Serum 5' Nükleotidaz (5'NT) enziminin de yüksek bulunması ALP'nin kaynağının hepatobilier kaynaklı olduğunu gösterir. Lösin aminopeptidaz ve gama glutamil transferaz (GGT) enzimleri ise hepatobiliyer sisteme spesifik değildir.

Serum albumin düzeyi karaciğerin sentez fonksiyonunun bir indikatörüdür, ancak albuminin yarılanma ömrünün fazla olması nedeniyle akut hepatik hasardaki önemini azaltır. Protrombin zamanı (PT) uzaması, sıklıkla

önemli karaciğer hasarını gösterir. Parenteral vitamin K'ya rağmen PT'nin normale dönmemesi kötü prognozu gösterir. Konjuge hiperbilirubinemi, belirgin ALP yüksekliği, aminopeptidazların normal veya hafif yükselmesi ve normal karaciğer sentez fonksiyonu, ekstrahepatik bilier obstruksiyonun tipik laboratuvar profilidir (1).

Sarılığın ayırıcı tanısı (özellikle ekstrahepatik bilier obstruksiyon açısından), tedavisi ve sonuçları açısından önemlidir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile sarılığın medikal veya cerrahi sarılık olduğu ortaya konsa bile, etiolojinin ortaya konması ve tedavinin planlanması için radyolojik incelemelere gereksinim vardır. Bu radyolojik incelemeler:

a) Düz Abdominal Grafiler: Sarılıklı hastada çok fazla bilgi vermezler. Kolelitiazisli hastaların % 20-30'unda taşlar (kalsifiye taşlar) gösterilebilirken, kronik pankreatitli hastalarda, pankreas lokalizasyonunda kalsifikasyonlar görülebilir (1).

b) Ultrasonografi (USG): İntrahepatik ve ekstrahepatik dilatasyon varlığını göstermek için genellikle ilk uygulanan yöntemdir. % 90'ın üzerinde doğruluk oranı vardır. Distal duktus obstruksiyonunda, ekstrahepatik safra yollarının dilatasyonu, intrahepatik safra yolları dilatasyonundan daha önce meydana gelmektedir. Duktal obstruksiyon gelişince, safra kesesi rezervuar görevi görerek duktal dilatasyonun oluşmasını geciktirir. Dolayısıyla erken dönemde USG bize gereken bilgiyi vermeyebilir (3). Unutulmaması gereken bir durum da, duktal dilatasyon ile hiperbilirubineminin korelasyon göstermemesidir. Renkli doppler USG, dilate duktusları arter ve ven dallarından ayırabilir. USG, kolelitiazis ve koledokolitiazis varlığını çok iyi ortaya koyabilmektedir. USG, kitle varlığını ortaya koyabilmekte, ancak benign ve malign ayırımı konusunda yetersiz kalmaktadır.

Endoskopik USG, tek muayenede mukozal, duktal ve parankimal anomaliler konusunda bilgi verebildiği için önemi gittikçe artmaktadır (1).

c) Bilgisayarlı Tomografi (BT): Safra duktuslarının dağılımını, komşu yapılarını ve obstruksiyon nedenini USG'ye göre daha iyi ortaya koyar. Kontrastlı madde ile çekilen BT, duktusları portal damarlardan; bilier traktusu pankreastan ayırabilir. Karaciğer parankimindeki 1-2 cm'lik kitleleri gösterebilir. BT, obstruksiyonun nedenini ve düzeyini USG'ye göre daha iyi gösterir. Söz

konusu bu avantajları ve operatöre fazla bağımlı olmaması nedeniyle BT, sarılıklı hastada ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (41). BT'de duktusun aniden sonlanması neoplaziyi veya daha az ihtimalle nonopak taşı düşündürür (42). Genelde USG, safra taşları için BT'den daha sensitiftir. Buna karşılık BT, duktal taşların görüntülenmesinde USG'den daha iyidir (1).

d) Manyetik Resonans Görüntüleme (MRI): Tek başına bilier traktusun incelenmesinde değerli değildir. Ancak MRI kolanjiografi değerli bilgiler verebilir (43,44).

e) Bilier Sintigrafi: Bilier traktın görüntülenmesinde dinamik bir yapıya sahip olması ve noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle değerli bilgiler verir. Bu amaçla en sık Tc-99 etiketli iminodiasetikasit (İDA) derivesi kullanılır. Barsak aktivitesi olmadan normal hepatik alım (uptake) bilier obstruksiyonu gösterir. Bilier sintigrafi akut kolesistit için sensitivite ve spesifitesi yüksek bir test olduğu halde, sarılıklı hastanın incelenmesindeki rolü sınırlıdır (1).

f) Perkütan Transhepatik Kolanjiografi (PTK): Hem diagnostik, hem de terapötik amaçla kullanılabilen değerli bir tetkiktir. En büyük dezavantajı invaziv bir yöntem olmasıdır. Pıhtılaşma bozukluğu ve asit rölatif kontrendikasyonlarıdır. İnvaziv bir girişim olması nedeniyle özellikle gram negatif etkili bir antibiyotikle profilaksi yapmak gerekir. Bu yöntemle çoğu hastada intra ve ekstrahepatik duktuslar görüntülenebilir. Bu arada tıkanma etiyolojisi tesbit edilebilir. Bilier drenaj sağlayabilmek için kateter yerleştirilebilir. Proksimal veya hiler patolojiyi belirlemede özellikle önemi olan bu yöntemin kanama, hemobilia, safra sızıntısı ve sepsis gibi komplikasyonları ile % 2-4 oranında morbiditesi vardır (1).

g) Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatografi (ERCP): Hem diagnostik, hem de terapötik amaçla kullanılabilen değerli bir yöntemdir. Bilier ve pankreas anatomisinin ortaya konması ve bu arada varolan patolojilerin tesbit edilmesi yanında sfinkterotomi, duktal taşların alınması, striktür dilatasyonu ve stent yerleştirilmesi gibi terapötik işlemler bu yöntemle kolaylıkla yapılabilir. Normal anatomili hastada duktus entubasyonu %98 oranında yapılabilmektedir. Mide, duodenum, ampuller bölge ve pankreatik duktusun görüntülenebilmesi ERCP'nin PTK'ya olan üstünlüğüdür. Ayrıca manometrik

çalışmalara, biyopsi ve sitolojiye imkan tanır. ERCP sonrası pankreatit, kolanjit ve pankreatik sepsis gibi komplikasyonlar görülebilir.

Sarılıklı hastada anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yanında USG, BT, Sintigrafi, MRI, PTK ve ERCP gibi yöntemler bir bütünün parçaları şeklinde düşünülmelidir. Mesela USG ve BT'den alınan bilgi, PTK veya ERCP'den alınan bilgiden farklıdır. PTK ve ERCP bilier anatomiyi ortaya koymakla birlikte terapötik amaçla da kullanılabilir. ERCP, bilier obstruksiyonu belirlemede BT ve USG'den daha sensitiftir. PTK, proksimal patoloji düşünüldüğünde veya endoskopik yaklaşım mümkün olmadığında yararlıdır (1).

6) FİZYOPATOLOJİ

Sarılık, sadece hepatobilier sistemi etkileyen bir hastalık olmayıp, sonuçları itibariyle sistemik bir hastalıktır. Uzun süren bir bilier obstruksiyon hepatik ve sistemik fonksiyonların değişmesi ile sonuçlanır. Ortak safra kanalı dilatasyonu obstruktif sarılıklı hastada sıklıkla görülmektedir. Neoplastik hastalıklarda dilatasyon en fazla olurken, inflamatuar ve kolelitiazis nedenli hastalıklarda daha az olmaktadır. Uzun süreli obstruksiyonda safranın kanaliküllerde tıkanması ile sentrilobüler safra stazı, safranın periduktal ekstravazasyonu ve sonuçta reaktif ödem ve PNL infiltrasyonu meydana gelir. İnterlobüler kanallarda safra tıkaçlarının ve safra infarktlarının olması obstruksiyonu gösterir. Safra yolu proliferasyonu, periportal ve intralobüler fibrozis ile bilier siroza yol açabilir (1, 2).

a) Renal Yetmezlik: Cerrahiye giden obstruktif sarılıklı hastalarda renal yetmezlik insidansı % 10, bu hastalarda mortalite oranı ise % 32-100'dür. Bundan da anlaşılıyor ki, obstrüktif sarılıklı hastalar renal yetmezlik yönünden iyi takip edilmelidirler. Meydana gelen renal yetmezliğin bir çok sebebi vardır. Renal iskemi, prostoglandin aracılı renal mikrosirkülasyon değişiklikleri, miyokard deplesyonu, intravasküler volüm azalması ve sepsis bu yetmezlikten sorumlu tutuluyor. Kronik safra yolu obstrüksiyonlarında düşük sistemik arteriyel basınç, düşük periferik vasküler direnç ve norepinefrine cevap azlığı söz konusudur. Ayrıca bu tip hastalardaki interstisyel ve plazma volüm azlığının renal ve hemodinamik bozuklukların patogenezinde belirleyici rol aldığı biliniyor. Safra asitleri veya bilirubinin böbrek üzerinde direkt bir toksik etkisinin olduğu bilinmiyor. Hiperbilirubinemi ile postoperatif dönemde kreatinin

klerensinin azalması korelasyon göstermektedir. Ayrıca gastrointestinal sistemden absorbe edilen toksik maddeler, obstruktif sarılık nedeniyle suprese olan karaciğer RES'i tarafından temizlenemez ve kan seviyeleri yükselir, dolayısıyla böbreğe toksik etki yaparlar.

Obstrüktif sarılıklı hastalardaki mevcut volüm deplesyonu ve sempatik tonus bozukluğu nedeniyle anestezi induksiyonu öncesi hidrasyon yapılmalıdır. Safra tuzları, su ekskresyonunu stimüle ettiği için, idrar akımı böbrek fonksiyonlarını göstermede yanıltıcı olabilir. Postoperatif dönemde renal yetmezlik, hiperbilirubinemi ile korelasyon göstermektedir. Böylece, bilier drenajı sağlayıp sarılığı azaltarak hastalar postoperatif renal yetmezliğe karşı kısmen de olsa korunabilir. Ancak bu olumlu etki spesifik olarak ortaya konamamıştır (1).

b) Sepsis: Sarılıklı hastada konak defans mekanizmasında spesifik değişiklikler olmaktadır. Barsakta safra olmaması fagositik fonksiyon değişikliklerine ve RES'de değişikliklere yol açan kaskadı başlatır. Safranın yokluğu, barsakta bakteri sayısının artışına ve mukoza bütünlüğünün kaybına yol açar. Bunun sonucunda karaciğere taşınan lipopolisakkaridozlarda artış ve buna bağlı olarak bakteriyel translokasyonda artış meydana gelmektedir. Obstruksiyonlu hastada meydana gelen sistemik endotoksemi, kupfer hücre aktivitesinin azalması ve lipopolisakkaridozların temizlenememesi, doku hasarına ve sonuçta organ yetmezliğine yolaçar. Obstruktif sarılıklı hastada, kolanjit ve konak defans mekanizmasında değişiklikler olur. Kolanjitte ateş, sağ üst kadran ağrısı ve sarılık görülür. Bu bulgulara Charcoat triadı denir. Kolanjit, enfekte safra ve obstruksiyon varlığında gelişir. Kolanjit, sanılanın aksine koledokolitiazis yanında, daha az olmak üzere, benign veya malign safra yolu striktürlü hastalarda da görülür. T-tüp kolanjiografi, perkutan karaciğer biopsisi, PTK, ERCP ve ortak safra kanalı taşlarının çıkarılmasından sonra da kolanjit gelişebilir. Cerrahiye giden obstruktif sarılıklı hastalardaki sepsisin bir nedeninin de baktibilia olduğu biliniyor.

Sarılıklı hastaya ameliyat öncesieratif safra tuzu verilmesi sistemik ve portal endotoksemiyi, ayrıca renal disfonksiyonu önlemektedir. Bir çok çalışma, laktülozun endotoksini inaktive ettiğini göstermiştir. Safra tuzlarının etkisinin TNF aracılı bir mekanizma ile olduğu düşünülmektedir (1).

c) Kanama: Obstruktif sarılıklı hastada kanama bozukluğu ciddiye alınması gereken önemli bir sorundur. Bu hastalarda kanama, major damarların injurisi veya uygunsuz lokal hemostaz ile, karaciğere herhangi bir enstrumantasyondan sonra intrahepatik vasküler injuri ve hemobiliadan sonra meydana gelen portal hipertansiyon sonucu ve koagulopatiye sekonderdir.

Pıhtılaşma bozukluğu, hepatoselüler disfonksiyon ve vitamin K yetersizliğine bağlı olabilir. Normal bir karaciğer dokusunda faktör II, VII, IX, X sentezi için vitamin K gereklidir. Bilier obstruksiyonda vitamin K, yağda eriyen vitamin olduğu için, yeterince absorbe edilemez ve vitamin K yetersizliği ortaya çıkar. Vitamin K yetersizliği ile oluşan pıhtılaşma bozukluğu, vitamin K vermekle kısmen de olsa düzeltilebilir. Yaklaşık 8-10 saat sonra pıhtılaşma faktörleri sentezlenmiş olur. Vitamin K'nın hepatoselüler hasar sonucu meydana gelen pıhtılaşma bozukluğu üzerinde etkisi yoktur (1).

7) OBSTRUKTİF SARILIKTA TEDAVİ

Obstruktif sarılığın tedavisi cerrahidir. Ancak perioperatif morbidite ve mortalite oranı sırasıyla % 50 ve % 25'e yaklaşmıştır. Birçok spesifik faktör bunda rol oynamaktadır. Bunların başlıcaları; yaş, altta yatan hastalık, bilier sepsis varlığı, malnütrisyon derecesi ve renal-hepatik fonksiyon bozukluğudur. Hiperbilirubineminin azalması morbidite ve mortaliteyi azaltır. Bu hastalarda ölüm genellikle sepsis, renal yetmezlik, gastrointestinal sistem hemorajisi ve multiorgan yetmezliği sonucu olur.

Bilier obstruksiyonlu hastalarda, sarılığın yanında, en sık görülen bulgulardan biri de kaşıntıdır. Parsiyel obstruksiyonlu hastalarda safra asitlerini sekestre eden kolestraminin, kaşıntının önlenmesinde olumlu etkisi varken, komplet obstruksiyonda, yani safra asitlerinin barsakta bulunmadığı durumlarda, yararı çok azdır. Antihistaminiklerin yararlı olmadığı görülmüş olup, en iyi tedavi obstruksiyonun giderilmesidir.

Bilier obstruksiyonun giderilmesi ile birlikte, hızlı bir safra yapımı meydana geldiği için, serum bilirubin düzeylerinin normale dönüş hızını belirlemek zordur. Obstruksiyon süresi ile serum bilirubin ve ALP düzeylerinin normale dönüş hızı arasında bir korelasyon yoktur.

Bilier drenaj sağlandıktan sonra, serum bilirubin düzeyi günlük % 8 oranında düşüş gösterir. Bu hesapla bilirubin değeri haftalar sonra normal

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

değerine düşebilir. Ameliyat öncesi bilier drenaj, her ne kadar ilk bakışta yararlı bir işlem gibi görülse de, yapılan bir çok kontrollü ve kontrolsüz çalışma bu yöntemin sonuç itibariyle hastaların morbidite ve mortalitesi üzerinde faydası olmadığını göstermiştir. Ameliyat öncesi bilier drenajın mevcut komplikasyonları ve hastaların hastanede kalış sürelerini arttırması muhtemel faydalarını sınırlamaktadır. Bütün bunlara karşın, kötü beslenen ve tedavisi geciken hastalarda, ameliyat öncesieratif bilier drenaj çok önemli faydalar sağlayabilir. Ayrıca transhepatik kateterin ameliyat öncesi yerleştirilmesi, safra yollarının ameliyat esnasında tanımlanmasını kolaylaştırır.

En ideal bilier drenaj, internal bilier drenajdır. Böylece hasta, eksternal bilier fistülden de korunmuş olur. Günümüzde üç geçerli terapötik yaklaşım vardır. Bunlar; cerrahi, perkütan radyolojik yöntemler ve endoskopik entübasyondur. Bu üç teknikten hangisinin seçileceğine problemin veya lezyonun doğasına, bilier ve gastrointestinal sistemin anatomisine, amaç ve lokal faktörlere bakarak karar vermek gerekir. Dolayısıyla, bu üç yöntem birbirlerine alternatif olarak algılanmamalıdır. Bazan birbirini tamamlayan yöntemler olarak karşımıza çıkar. En iyi yöntem, hastaların multidisipliner bir yaklaşımla incelenmesidir (1).

a) Cerrahi: Sarılıklı hastada cerrrahiye karar verilince yapılması gereken, en uygun işlemin ortaya konmasıdır. Ortak safra kanalının benign veya malign tıkanıklıklarında uygulanacak bir çok işlem vardır. Bunlar: koledokotomi ve taşın çıkarılması, transduodenal sfinkteroplasti, koledokoduodenostomi veya koledokojejunostomi ve Roux-en-Y hepatikojejunostomi gibi işlemlerdir. Ameliyat sonrası stentlerin rolü tartışmalıdır. Hiler obstruksiyonlu hastalarda, unilateral ve bilateral drenajın sonuçları benzerdir (1).

b) Radyolojik ve Perkutan Drenaj Teknikleri: PTK invaziv bir yöntemdir ve hasta basit cerrahiye giden hastalar gibi hazırlanmalıdır. 24-48 saat devam edecek antibiyotik profilaksi yapılmalıdır. Kolanjiogram yapıldıktan sonra, cope lup tipi self-retain katater yerleştirilerek internal drenaj sağlanabilir. Bu yöntemle tümör biyopsisi, balon dilatasyonu ve endoprotez yerleştirilmesi mümkün olabilir. Endoprotezler özellikle malign striktürlerde yardımcıdır. Bu

yöntemlerin, hastaların hayat kalitesi üzerinde, cerrahiye üstünlükleri açık değildir (1).

c) Endoskopik Yöntemler: Stent yerleştirilerek veya yerleştirilmeden yapılan endoskopik sfinkterotomi rekürren ortak safra kanalı taşında, koledokolitiazis ve akut pankreatitte, benign veya malign striktürlerde ve kronik pankreatitin izlenmesinde tercih edilecek bir tedavi yöntemidir. Nazobilier drenler, kısa süreli drenaj için yararlıdır. Endoskopik bilier drenajın endikasyonları, komplikasyonları ve sonuçları perkutan tekniklerle benzerdir (1).

8) DEKSAMETAZON

Deksametazon, sentetik bir glukokortikoiddir. Kortizolün normal yapısının D halkasına 16α pozisyonuna CH3 eklenmesi ile deksametazon oluşur. Bu haliyle deksametazonun antiinflamatuar etkisi azalmadan, su tutucu etkisi önemli oranda azalmaktadır.

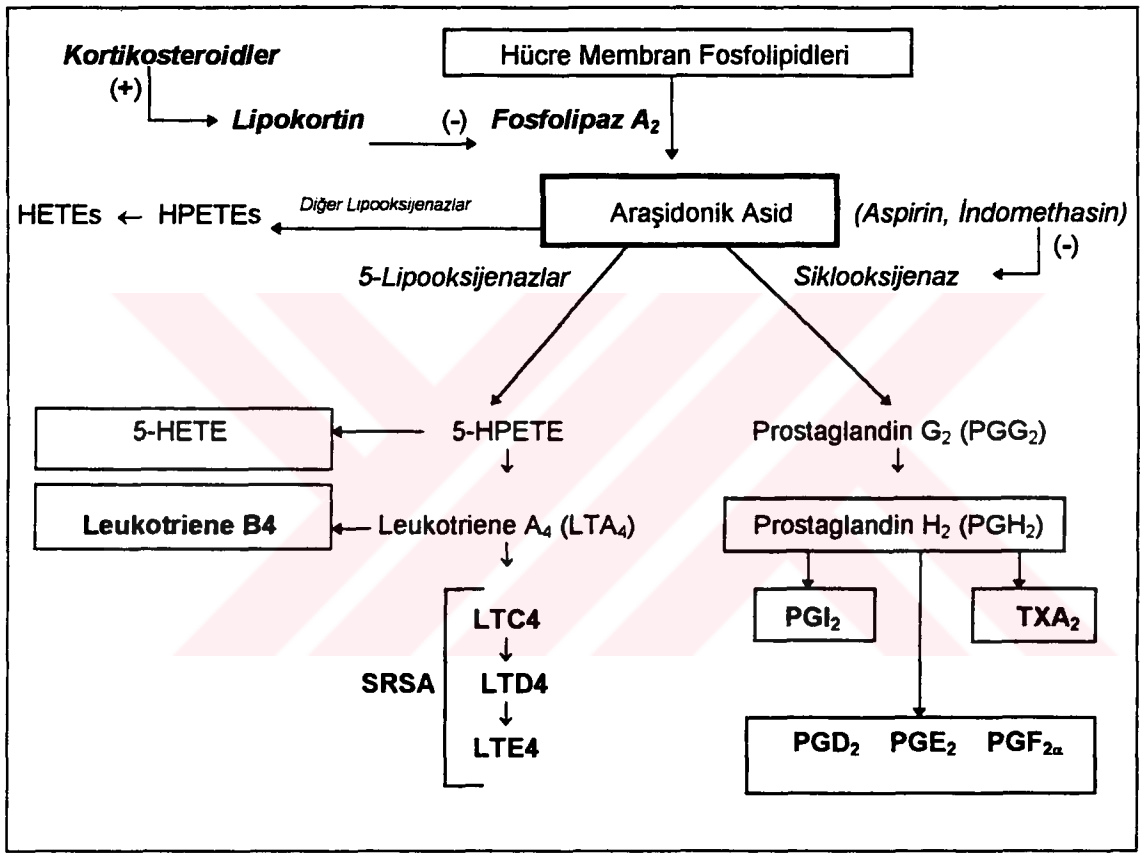
Deksametazon sitoplazmadaki steroid reseptörlerine bağlanarak onları aktive eder. Nükleer kromatindeki DNA ile birleşen bu kompleksler, hormonlarla kontrol edilen enzimlerin sentezini sağlayan mRNA yapımını stimüle eder. Bunun sonucunda glukokortikoidlerin antiinflamatuar, immunosupressif ve metabolik etkileri oluşur.

Deksametazon bütün glukokortikoidler gibi, karaciğerde glukojenezde rol alan enzimlerin induksiyonu ile glukojenezi arttırır. Protein yıkımını arttırarak aminoasitlerin artışına yol açar. İnsulin salınımını azaltıp, glukagon salınımını arttırır. Protein yıkımını arttırdığı için vücutta bir katabolik görev üstlenir.

Deksametazon inflamasyonun erken dönem etkileri olan kızarma, ısı, ağrı gibi etkileri bloke etmekle kalmaz, geç dönem etkileri olan ve skatrizasyonla sonuçlanan proliferasyonu da bloke eder. Deksametazon, bu etkileri çerçevesinde, permeabilite artışını bloke ederek inflamasyon reaksiyonlarını bloke eder. Böylece ödemde gerileme ve vazoaktif maddelerin serbestlenmesini engeller. Lezyonlu kapiller endoteline granülosit ve makrofajların yapışmasını engeller. Hücre migrasyonunu kolaylaştıran kemotaktik faktörlerin oluşumunu inhibe eder. Makrofaj ve polinükleer lökositlerin fagositer aktivitelerini ve bazı sitokinlerin sentezini azaltır.

Deksametazon fosfolipaz A_2 enzimini bloke eder. Böylece membran fosfolipidlerinden prostoglandin prekürsörü olan araşidonik asit sentezi bloke olur. İnflamasyonda mediatör olarak rol alan prostoglandinlerin sentez yolu olan siklooksijenaz yolu ve lökotrienlerin sentez yolu olan lipooksijenaz yolu birlikte bloke olur. Nonsteroid antiinflamatuar ajanlar ise, sadece siklooksijenaz yolunu bloke ederler (Şekil-2).

Şekil-2. *Değişik ilaç ve kimyasal maddelerin araşidonik asit türevlerine etkileri.*



Deksametazon, lezyonlu ve inflamasyonlu dokuda bradikinin, serotonin ve histamin gibi maddelerin açığa çıkışını engeller. Skatrizasyon proçesinde görev alan plazminojen doku aktivatörü (TPA), kollajenaz ve elastaz gibi maddeler üzerinde de inhibitör etki yapar.

Bütün glukokortikoidlerde olduğu gibi deksametazonun bir diğer etkisi de immunosupresyondur. Daha çok hücresel (T tipi lenfositler) ve daha az olarak humoral (B tipi lenfositler) immunite etkilenir. Glukokortikoidler makrofajlar tarafından salınan IL-1'in oluşumunu inhibe ederler. IL-2, T lenfositleri tarafından yapılır ve antijenle aktive olan T hücre proliferasyonu için anahtar

impuls görevi görür. IL-2'nin glukokortikoidlerce inhibe edilmesi bu ilaçların immunosupressif etkilerini açıklar. İnterferon gama (IFN-γ), aktive olmuş T lenfositlerinden salgılanır, makrofaj ve monositlerin aktivasyonunda rol alır. Bunun sonucunda makrofajların doğal öldürücü aktivitelerinde artma görülür. Glukokortikoidler IFN-γ'nın oluşumunu da inhibe eder.

Deksametazon hem parenteral hem de oral verilebilir. Hücum dozu 4-6 mg/gün, idame dozu 0.5-1 mg/gün, plazma yarılanma ömrü 300 dakika, biyolojik yarılanma ömrü ise 36-54 dakikadır (45).

III- MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada eşit şartlarda yetiştirilmiş, ortalama ağırlıkları 2300±220 gr olan, erkek, 30 adet albino tavşan kullanıldı. Tavşanlar eşit şartlarda ve standart diyetle beslendi ve operasyondan 12 saat önce aç bırakıldı.

Tavşanlar, 10'ar denekten oluşan 3 gruba ayrıldı. Anestezi için ketamin HCl 85 mg/kg i.m. ve xylazine 6 mg/kg i.m. kullanıldı (46). Laparotomi için steril şartlarda median insizyon kullanıldı.

1) Sham Kontrol Grubu: Sadece laparotomi yapılıp, batın 3/0 prolen sütürlerle iki kat olarak kapatıldı.

2) Kontrol Grubu: Median laparotomiden sonra koledok bulunup, duodenuma giriş yerinin yaklaşık 2 cm proksimalinden bağlandı. Daha sonra batın 3/0 prolen sütürlerle iki kat olarak kapatıldı. Postoperatif 1. günden itibaren 10 gün süreyle, aynı saatte günde bir kez olmak üzere 0.3 mg/kg dozunda plasebo (%0.9 NaCl) i.m olarak uygulandı.

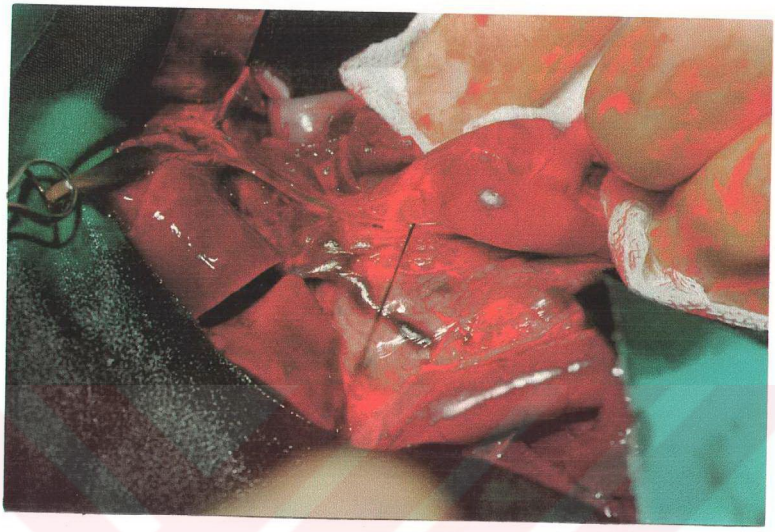
3) Çalışma Grubu: Median laparotomi yapıldıktan sonra koledok, duodenuma giriş yerinin 2 cm proksimalinden bağlandı (Resim-1). Batın 3/0 prolen sütürlerle iki kat halinde kapatıldı. Postoperatif 1. günden itibaren 10 gün süreyle, aynı saatte günde bir kez olmak üzere 0.3 mg/kg dozunda deksametazon i.m. olarak uygulandı.

Tavşanlar postoperatif 2. saatten itibaren kuru yem ve su ile beslendi. Ortamın ısısı oda sıcaklığında tutuldu.

Postoperatif 10. günün sonunda tüm tavşanlar intraabdominal organlardaki değişiklikler açısından ketamin HCl ve xylazine anestezisi altında, eski insizyon üzerinden steril şartlarda relaparatomiye tabi tutuldu.

Sham kontrol, kontrol ve çalışma grubundaki tavşanlardan, laparotomiye tabi tutulmadan önce kan örnekleri alındı. Bazal serum total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri ile ALP, GGT, ALT, AST ve sICAM aktiviteleri tesbit edildi.

Laparotomi öncesi kan örnekleri yaklaşık 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08:00-09:00 arasında sağ kulak venlerinden yaklaşık 3-4 cc, relaparotomi sonrası kan örnekleri ise v. cava inferiordan 3-4 cc olarak alındı. Kan örnekleri enjektörlerden vacutainer tüplere boşaltıldı. Kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum



Resim-1. *Çalışma grubundaki tavşanlarda normal ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesinin görünümü.*

örnekleri başka tüplere boşaltılarak çalışma gününe kadar -80 ^{0}C'de derin dondurucuda bekletildi.

Deneklerde bazal serum total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri ile ALP, GGT, ALT, AST ve sICAM-1'in aktivitelerini belirlemek için deneklerin ameliyat öncesi kan örnekleri kullanıldı. Bu parametrelerde meydana gelen değişiklikleri tesbit etmek için ise relaparotomi sonrası kan örnekleri kullanıldı.

Bu parametrelerin tesbiti için hazır ticari kitler (Boehringer Mannheim, Germany) kullanıldı. Ölçümler Hitachci 717 (Boehringer Mannheim, Germany) otoanalizöründe yapıldı. Total bilirubin (kat. no: B. 60397301) ve direkt bilirubinin (kat. no: B. 69394301) düzeyleri kolorimetrik metodla, ALP (kat. no: B. 69588301), GGT (kat. no: B. 69590901), ALT (kat. no: B. 69485901) ve AST (kat. no: B. 69003401) aktiviteleri ise kolorometrik ve/veya enzimatik metodla çalışıldı.

1) sICAM-1 Aktivitesinin Ölçümü

a) Deneyin Prensibi: Çözünebilir ICAM-1'in farklı epitoplarına karşı yönlendirilmiş (üretilmiş) iki monoklonal antikoru kullanan kantitatif EIA (Enzyme-Immuno-Assay) prensibi temeline dayanmaktadır. Her iki antikor sICAM-1'i tanır. İlk inkübasyon basamağı esnasında standart/örnek'lerdeki sICAM-1 eş zamanlı olarak biotin işaretli antikora ve peroksidaz-konjuge deteksiyon antikoruna bağlanarak bir kompleks meydana getirir ki bu kuyucukların streptavidin kaplı yüzeylerindeki biotin işaretli antikora bağlanır. Yıkama basamağından sonra kompleksdeki bağlı peroksidaz tetrametil benzidin ile reaksiyona girerek bir renk meydana getirir ve bu fotometrik olarak tesbit edilir. Meydana gelen rengin koyuluğu sICAM-1 konsantrasyonu ile orantılıdır.

Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans (optik dansite) değerleri işaretlenerek konsantrasyon-absorbans grafiği çizilir. Konsantrasyonu bilinmeyen örneklerin absorbanslarına bakılarak, grafik yardımıyla konsantrasyonları belirlenir. Bu kit 3.4 ng/ml'ye kadar ölçüm yapabilmektedir.

b) Deneyde Kullanılan Çözeltiler:

Çözelti 1: Anti-ICAM-1-biotin: Lyofilizat'ı 250 µl redistile su ile 10 dakikada dikkatlice karıştırarak çözülür (12 ay +4 ^{0}C'de stabil).

Çözelti 2: Anti-ICAM-1-POD: Lyofilizat'ı 250 µl redistile su ile 10 dakikada dikkatlice karıştırarak çözülür (12 ay +4 ^{0}C'de stabil).

Çözelti 3: Standartlar: Her bir standart için lyofilizat'ı 250 µl redistile su ile 10 dakikada dikkatlice karıştırarak çözülür. Bu çözeltiler + 4 ^{0}C'de stabildir.

Çözelti 4: İnkübasyon tamponu: Kullanıma hazır haldedir.

Çözelti 5: Yıkama tamponu: Bir tableti 2 lt redistile suda çözülür. Hazırlanan çözelti +4 ^{0}C'de 12 ay stabildir.

Çözelti 6: TMB substrat çözeltisi: Kullanıma hazır haldedir, ışığa karşı hassastır.

Çözelti 7: ICAM-1 pozitif kontrol: Lyofilizat'ı 500 µl redistile su ile çözülür. Testte kullanım için, pozitif kontrol inkübasyon tamponu ile 1/20 sulandırılır.

Çözelti 8: İmmunoreaktif: 5 ml reaktif hazırlamak için çözelti 2 (Anti-ICAM-1-POT)'den 250 µl, 4.5 ml inkübasyon tamponuna (çözelti 4) eklenir. Daha sonra 250 µl, çözelti 1 (Anti-ICAM-1-biotin)'den eklenir ve iyice karıştırılır. Bu miktar 100 kuyucuk (well) için yeterlidir. Bu hazırlanan çözelti 12 ay + 4 ^{0}C'de stabildir.

Çözelti 9: Stop çözeltisi: 1 molar H_2SO_4 hazırlanır. Bunun için 560 µl konsantre H_2SO_4 (% 95-97) 8 ml redistile suya eklenir ve daha sonra 10 ml'ye tamamlanır.

c) Çalışma Prosedürü:

1) Standartlar/pozitif kontrol ve serumlar ile immunoreaktifin pipetlenmesi: Her bir kuyucuğa 50 µl immunoreaktif (çözelti 8) konur. Daha sonra 50 µl standartlar (çözelti 3a-f), pozitif kontrol (çözelti 4) veya kontrol/serum örnekleri konur. Mikroplate, iyice karıştırmak için, hafifçe sallandıktan sonra üzeri yapışkan (adhesive cover) ile örtülür. 1.5 saat 37 ^{0}C'de inkübe edilir.

2) Yıkama: İnkübasyon tamponunu dökülür. Kuyucuklar 300 µl yıkama tamponu (çözelti 5) ile üç kez yıkanır ve yıkama çözeltisi dikkatlice uzaklaştırılır.

3) Substrat reaksiyonu: Herbir kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonundan (çözelti 6) pipetlenir. Mikrotiter plate'nin üzeri yapışkan (adhesive cover) ile iyice kapatılır. Oda sıcaklığında karanlık bir ortamda karıştırıcı (shaker) üzerinde 100 rpm hızda renk oluşuncaya kadar bekletilir (10-20 dakika kadar).

4) Ölçüm: Her bir kuyucuğa 25 µl stop çözeltisi (çözelti 9) konur. Plate 300 rpm hızında karıştırıcı (shaker) üzerinde 1 dakika bekletilir ve 450 nm'de absorbans ölçülür. Ölçüm, stop çözeltisi konduktan sonra 5 dakika içinde yapılmalıdır.

5) Yorumlama: Konsantrasyonu (x ekseni) bilinen standart örneklerin, karşılık gelen absorbans değerleri (y ekseni) işaretlenerek konsantrasyon-absorbans grafiği çizilir. Konsantrasyonu bilinmeyen numunelerin absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyon değerleri tesbit edilir.

2) İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler tek yönlü varyans analizine tabi tutuldu.Önemli çıkan değerler arasındaki farklılığı ortaya koymak için t-testi uygulandı. 0.05'ten küçük p değerleri istatistiki açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

IV- BULGULAR

Postoperatif 10. günün sonunda tüm tavşanlar relaparatomiye tabi tutuldu. Sham kontrol grubundaki tavşanlarda intraperitoneal önemli bir bulguya rastlanmadı. Kontrol ve çalışma grubundaki tavşanlarda, koledok bağlanmadan önce longitudinal boyu ortalama 1±0.2 cm olan safra keselerinin, ortalama 5±1 cm'ye ulaşmış olduğu görüldü. Ekstrahepatik safra kanalları da ileri derecede dilate görünümdeydi (Resim-2). Tüm intraabdominal organların ikterik görünümde ve karaciğerin ileri derecede konjesyone olduğu görüldü.

Sham kontrol, kontrol ve çalışma grubunun ameliyat öncesi parametre değerleri tablo 4'de, ameliyat sonrası parametre değerleri ise tablo 5'de gösterildi. Operasyon öncesi sICAM-1 aktiviteleri sham konrol grubunda 17.65±10.12 ng/ml, kontrol grubunda 11.8±2.39 ng/ml, çalışma grubunda 11.0±2.40 ng/ml olarak tesbit edildi. 3 grup arasındaki ameliyat öncesi parametre değerleri arasında anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($p>0.05$). Ameliyat sonrası sICAM-1 aktiviteleri Sham kontrol grubunda 16.05±10.51 ng/ml, kontrol grubunda 38.05±10.16 ng/ml, çalışma grubunda 29.1±7.46 ng/ml olarak tesbit edildi. Tüm grupların ameliyat öncesi ile sham kontrol grubunun ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinden, istatistiksel olarak çok anlamlı derecede yüksekken (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$), çalışma grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$). Buna karşılık kontrol grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$).

Sham kontrol grubundaki ameliyat sonrası ALP değerleri, tüm gruplardaki ameliyat öncesi ALP değerlerinden yüksek tesbit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Kontrol ve çalışma grubundaki ameliyat sonrası ALP değerleri de, tüm gruplardaki ameliyat öncesi ve sham kontrol grubundaki ameliyat sonrası değerlerden oldukça yüksek tesbit edildi. Bu da



Resim-2. *Çalışma grubundaki tavşanlarda koledok bağlandıktan sonraki 10. günde ekstrahepatik safra yollarının ve safra kesenin görünümü.*

istatistiksel olarak çok anlamlı idi (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$). Çalışma ve kontrol gruplarındaki ameliyat sonrası ALP değerleri arasında istatistiksel bir fark tesbit edilmedi ($p>0.05$).

Tüm grupların ameliyat öncesi ile sham kontrol grubunun ameliyat sonrası GGT değerleri arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol grubundaki ameliyat sonrası GGT değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası GGT değerlerinden oldukça yüksek tesbit edildi (sırasıyla $p<0.01$ve $p<0.01$). Çalışma ve kontrol gruplarındaki ameliyat sonrası GGT değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Tüm grupların ameliyat öncesi AST değerleri ile sham kontrol grubunun ameliyat sonrası AST değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Kontrol ve çalışma gruplarındaki ameliyat sonrası AST değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası AST değerlerinden oldukça yüksekti ve bu istatistiksel olarak çok anlamlı idi (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$).

Ancak kontrol ve çalışma gruplarındaki ameliyat sonrası AST değerleri arasında fark tesbit edilmedi ($p>0.05$).

Sham kontrol grubunun ameliyat sonrası ALT değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ALT değerlerinden anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Çalışma ve kontrol gruplarındaki ameliyat sonrası ALT değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası ALT değerlerinden çok anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$). Çalışma ve kontrol gruplarındaki ameliyat sonrası ALT değerleri arasında ise istatistiksel bir fark tesbit edilmedi ($p>0.05$).

Ameliyat öncesi total ve direkt bilirubin değerleri sırasıyla sham kontrol grubunda 0.31±0.07/0.14±0.05 mg/dl, kontrol grubunda 0.28±0.07/0.14±0.05 mg/dl, çalışma grubunda 0.33±0.15/0.18±0.11 mg/dl olarak tespit edildi. Ameliyat sonrası total ve direkt bilirubin değerleri ise sırasıyla sham kontrol grubunda 0.34± 0.13/0.16±0.05 mg/dl, kontrol grubunda 15.39±2.94/9.77±2.96 mg/dl, çalışma grubunda 6.94± 5.36/4.01±3.19 mg/dl olarak tespit edildi. Tüm grupların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası total bilirubin ile direkt bilirubin değerleri farklı değilken ($p>0.05$), çalışma ve kontrol gruplarındaki ameliyat sonrası değerler tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası değerlerinden oldukça yüksekti ve bu istatistiksel olarak çok anlamlı idi (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$). Ayrıca, çalışma grubundaki ameliyat sonrası bilirubin değerleri, kontrol grubundaki ameliyat sonrası bilirubin değerlerinden istatistiksel olarak çok anlamlı derecede düşüktü ($p<0.01$).

Tablo-4. *Sham kontrol, kontrol ve çalışma gruplarının ameliyat öncesi parametre değerleri.*

Parametreler	Gruplar		
	Sham kontrol	**Kontrol**	**Çalışma**
ALP (IU/L)	100 ± 34.8	67.3 ± 14.2	115.0 ± 30.7
GGT (IU/L)	8.8 ± 7.1	11.9 ± 5.9	9.6 ± 3.9
AST (U/L)	109.4 ± 10.45	160.4 ± 53.0	155.2 ± 52.0
ALT (U/L)	47.9 ± 28.1	61.2 ± 31.6	74.3 ± 27.0
T. Bil. (mg/dl)	0.31 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.33 ± 0.15
D. Bil. (mg/dl)	0.14 ± 0.05	0.14 ± 0.05	0.18 ± 0.11
sICAM-1(ng/ml)	17.65 ± 10.12	11.8 ± 2.39	11.0 ± 2.40

Tablo-5. *Sham kontrol, kontrol ve çalışma gruplarının ameliyat sonrası parametre değerleri.*

Parametreler	Gruplar		
	Sham kontrol	**Kontrol**	**Çalışma**
ALP (IU/L)	238.3 ± 57.6	838.8 ± 487.6	918.7 ± 894.3
GGT (IU/L)	8.4 ± 3.7	538.5 ± 337.2	614.4 ± 324.8
AST (U/L)	64.5 ± 24.1	759.3 ± 493.1	537.8 ± 202.9
ALT (U/L)	75.0 ± 16.9	352.7 ± 146.2	316.9 ± 128.7
T. Bil. (mg/dl)	0.34 ± 0.13	15.39 ± 2.94	6.94 ± 5.36
D. Bil. (mg/dl)	0.16 ± 0.05	9.77 ± 2.96	4.01 ± 3.19
sICAM-1(ng/ml)	16.05 ± 10.51	38.05 ± 10.16	29.1 ± 7.46

V-TARTIŞMA

Tıkanma sarılığı, parankimal karaciğer hastalığına bağlı kolestaz, intrahepatik ve ekstrahepatik bilier tıkanma sonucu meydana gelen sarılıktır. Uzun süre devam eden tıkanma sarılığının karaciğerde parankimal hasara, renal yetmezliğe, sepsise, pıhtılaşma bozukluğu gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Tıkanma sarılığının tanısının anamnez, tam bir fizik muayene ve basit laboratuvar tetkiklerle konabilmesine rağmen ayırıcı tanıya gidilmesi ve ameliyatın planlanması uzun süre almaktadır (1).

Adezyon molekülleri, genellikle hücre-hücre bağlanması, migrasyon ve aktivasyon gibi fonksiyonlar içeren, her tip hücrede bulunabilen, hücre yüzey moleküllerinden oluşan heterojen bir gruptur (32). Özellikle lökosit-endotel etkileşiminde ve antijen bağımlı hücresel toksisite olmak üzere selüler etkileşimlerin bir aşamasında önemli oldukları bilinmektedir. Denilebilir ki, efektör ve target hücreleri arasında interselüler olayların kolaylaştırılmasında anahtar rol oynarlar (26). Doku hasarının oluşmasında rol alan fagositlerin toplandığı yerin lokalizasyonunda (30), immün cevabın oluşmasında (21), inflamatuar hücrelerin kan akımı yolu ile dokuya infiltrasyonunda (28) rol alırlar. Lenfositlerin endotel hücrelerine adezyonu ve daha sonra inflamasyonlu dokuya migrasyonu, adezyon moleküllerinin de içinde bulunduğu çok basamaklı bir proçestir (28,47).

Adezyon molekülleri romatoid artritte, inflamatuar barsak hastalıklarında, organ transplantasyonu reddinde, astımda ve karaciğer hastalıkları patogenezinde de önemli rol oynarlar (21,32). İlgili doku ve serumda tespit edilebilirler (21). Çeşitli karaciğer hastalıklarındaki inflamasyon ve nekroz alanlarında, hepatosit membranlarında adezyon molekül salınımı histokimyasal olarak gösterilmiştir (28). Akut ve kronik inflamatuar karaciğer hastalıklarında, karaciğer parankim hücreleri, sinüzoidal hücreler ve vasküler endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu söz konusudur (26). Viral hepatit B ve C, allograft rejeksiyonu, PBC ve PSC'de adezyon moleküllerinin rolü tespit edilmiştir (21,26). Adezyon molekülleri, alkolik hepatit ve sirozda başarılı lökosit göçü ve hücresel toksisite için gereklidir. Alkolik hepatit, endotoksemik şok ve iskemi-reperfüzyon sonrası gelişen karaciğer hasarında, karaciğer parankiminde nötrofil infiltrasyonu görülmüştür (9). Bu infiltrasyona ise adezyon

molekülleri aracılık eder (21,28,30). Bu hastalıklarda olduğu gibi, kolestatik sarılıkta da karaciğer hasarından primer olarak lökositler sorumlu tutulmaktadır (9).

Adezyon moleküllerinden biri olan ICAM-1 immünoglobulin süpergen familyasının bir üyesidir (14). ICAM-1 geniş bir hücre çeşidinde, endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve hemopoetik hücrelerde, bir yüzey glikoproteini olarak bulunur (6,9). Normal olan dokulardan düşük düzeyde salgılanır. ICAM-1 hem hemopoetik, hem de non hemopoetik orjinli lenfositler, monositler, fibroblastlar (13), endotel ve epitel hücreleri (13,30), hepatosit ve makrofajlar (30) tarafından salgılanır. Normal karaciğerde ICAM-1 ekspresyonu, genel olarak sinüzoidleri döşeyen hücrelerde, portal traktüsteki bazı vasküler endotel hücreleri üzerinde yoğun olarak ve monositlerde düşük düzeyde bulunur (6,9,28). Portal traktüste düşük düzeyde bulunduğunu söyleyenler de vardır (28). Normal safra kanallarından ICAM-1 salgılanmaz (4,8). ICAM-1 inflamasyonlu dokuda ve inflamasyonun drene olduğu yerde yüksek oranda salgılanırken, istirahatteki endotel üzerinde düşük düzeyde bulunur (9,13,48). ICAM-1, inflamatuar reaksiyonlarda hücre-hücre etkileşiminde önemli rol oynar (30). ICAM-1 baskılanmış farelerde yapılan çalışmalarda azalmış lökosit infiltrasyonu tesbit edilmiştir (19,49).

ICAM-1'in çözünebilen formu olan sICAM-1'in, mICAM-1'in proteolitik ayrılması ile oluştuğu veya aktive olmuş lenfositlerden salındığı konusunda yayınlar vardır (10,14). İnflamatuar karaciğer hastalıklarında sICAM-1'in kaynağı belli değildir. Karaciğer allograft reddi süresince salınan sICAM-1'in kaynağının aktifleşmiş lenfositler olduğunu iddia edenler vardır. Yine inflamatuar karaciğer hastalıklarında dolaşımdaki sICAM-1'in vasküler endotelden, hepatositlerden veya ICAM-1'i salgılayan hücrelerin proteolitik yıkımı sonucu oluştuğu konusunda çalışmalar vardır (36). sICAM-1, lenfosit (10,36), monosit, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlardan (8) salgılanabilir. sICAM-1 inflamatuar reaksiyon süresince dolaşıma salınır (8). sICAM-1'in artışı, ICAM-1 artışı ile ilgilidir (36).

Thomson ve arkadaşları (36) yaptıkları çalışmalarda, PBC ve otoimmun karaciğer hastalıklarında, sICAM-1 seviyelerini önemli oranda yüksek bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise PBC ile PSC'de, diğer kronik karaciğer

hastalıklarına oranla daha yüksek düzeyde sICAM-1 seviyeleri tesbit edilmiş ve lokal olarak salınan IFNγ, TNFα ve IL-1 ile indüklendiği görülmüştür. ICAM-1 ile bilirubin değerleri arasında ise bir korelasyon tesbit edilememiştir (10). PBC'li hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise, sICAM-1 seviyeleri ile hastalık derecesi, kolestaz, konjuge bilirubin, ALP ve GGT arasında korelasyon tesbit edilmiştir (8). Ekstrahepatik kolestazda sICAM-1 ile bilirubin ve ALP seviyelerinin, intrahepatik kolestazda ise sICAM-1 ile hastalık derecesinin korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir (50). Biliyer atrezilerde ise, sICAM-1 düzeyi ile konjuge bilirubin, GGT, ALP, AST düzeyleri ve hastalığın şiddeti arasında korelasyon tesbit edilememiştir. Bilier atrezide sICAM-1'in duktal epitel, sinüzoidal hücreler ve hepatositlerden salındığı tesbit edilmiştir. sICAM-1'in sadece duktal harabiyeti değil, hepatik yapıdaki aktif inflamasyonun derecesini de gösterdiği iddia ediliyor (8).

Biz de çalışmamızda deneysel olarak oluşturduğumuz ekstrahepatik kolestazda sICAM-1 seviyelerini tesbit etmeyi amaçladık. Koledokları bağlanan çalışma ve kontrol grubundaki deneklerde ve sadece laparotomi yapılan sham kontrol grubundaki deneklerde ameliyat öncesi ve sonrası sICAM-1 seviyeleri tesbit edildi. Ameliyat öncesi serum sICAM-1 seviyeleri arasında istatistiki açıdan anlamlı fark tesbit edilemezken, ameliyat sonrası sICAM-1 seviyelerinin koledokları bağlanan deneklerde istatistiki açıdan anlamlı derecede yükseldiği tesbit edildi.

ICAM-1 ve sICAM-1 seviyeleri, çeşitli immunosupressiflerle düşürülebilir. Son çalışmalarda, karaciğer allograft reddi ve graves oftalmopatisindeki sICAM-1 seviyelerinin steroid tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (36).

Biz de bu görüşten yola çıkarak ekstrahepatik kolestazda artmış sICAM-1 seviyelerinin deksametazonla düşürülüp düşürülemeyeceğini inceledik. Bunun için koledokları bağlanan çalışma grubundaki 10 deneğe 10 gün boyunca günde bir kez 0.3 mg/kg dozunda deksametazon verildi. Bu doz, deksametazonun maksimal antiinflamatuar dozudur (45). Bu gruptaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri tüm gruplardaki ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinden anlamlı derecede yüksekti. Ancak kontrol grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinden istatistiki

açıdan anlamlı derecede düşüktü. Bu da deksametazonun sICAM-1 seviyelerini düşürdüğünü ortaya koymaktadır.

Akut biliyer obstrüksiyon boyunca, karaciğer mikrosirkülasyon bozuklukları, karaciğer patofizyolojisinden sorumludur. Aslında bu patofizyoloji iyi bilinmemektedir. Erlund ve arkadaşları (37), ekstrahepatik safra yolları bağlanan ratlarda, hepatik lobüllerde perfüzyon yetmezliğini 2 günden kısa bir sürede göstermişlerdir. Obstrüktif sarılıklı farelerde makrofajların spontan olarak yüksek oranda sitokin salgıladığı da gösterilmiştir (31). Biliyer atrezilerde ICAM-1'in başlıca kaynağı hepatositler iken, ekstrahepatik kolestazda ICAM-1'in başlıca kaynağı safra kanallarıdır (35).

Anti-ICAM-1 antikorların ekstrahepatik kolestazdaki karaciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (31).

Bizim çalışmamızda, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası ALP değerleri arasında çok anlamlı olmayan bir fark tesbit edildi. Sham kontrol grubundaki bu anlamlı yükselme, laparotomi ve barsakların manipülasyonuna bağlandı. Çalışma ve kontrol grubundaki ameliyat sonrası ALP değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası ALP değerlerinden çok anlamlı bir şekilde yüksekti. Bu, ekstrahepatik kolestazda beklenen bir sonuçtur (1). Çalışma ve kontrol gruplarının ameliyat sonrası ALP değerleri arasında beklendiği gibi anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası GGT değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Buna benzer şekilde çalışma grubu ile kontrol grubunun ameliyat sonrası GGT değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunamadı. Bu bulgu, aynı zamanda deksametazonun yükselmiş GGT değerleri üzerinde etkisi olmadığını da gösterdi. Çalışma ve kontrol gruplarındaki ameliyat sonrası GGT değerleri, beklendiği gibi tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası değerlerinden yüksek olarak tesbit edildi.

Kontrol ve çalışma grubundaki ameliyat sonrası AST değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası değerlerinden, beklendiği gibi, oldukça yüksekti. Kontrol ve çalışma gruplarındaki ameliyat sonrası AST değerleri arasında bir fark tesbit edilmedi.

Bu durum deksametazonun yükselmiş AST değerleri üzerine etkisi olmadığını gösterdi.

Sham kontrol grubundaki ameliyat sonrası ALT değerleri, tüm grupların ameliyat öncesi ALT değerlerinden daha yüksek tesbit edildi, ancak bu çok anlamlı değildi. Beklendiği gibi, çalışma ve kontrol gruplarındaki ameliyat sonrası ALT değerleri tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası ALT değerlerinden çok yüksekti. Deksametazonun, yükselmiş ALT değerleri üzerinde etkisinin olmadığını, çalışma ve kontrol gruplarındaki ameliyat sonrası ALT değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamaması gösterdi.

Total bilirubin ile direkt bilirubin değerleri, kolestaz olmayan ameliyat öncesi tüm gruplar ve ameliyat sonrası sham kontrol gruplarında benzerdi. Kolestaz olan çalışma ve kontrol gruplarındaki değerler, ameliyat öncesi tüm gruplar ile ameliyat sonrası sham kontrol grubundaki değerlerden ve kontrol grubundaki ameliyat sonrası değerler de çalışma grubundaki ameliyat sonrası değerlerden çok anlamlı derecede yüksekti. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, deksametazonun yükselmiş total ve direkt bilirubin düzeylerini düşürmesidir.

sICAM-1 değerleri ameliyat öncesi tüm gruplar ve ameliyat sonrası sham kontrol grubu arasında farklı değildi. Bu durum laparotomi sonrası oluşan inflamasyonun sICAM-1 değerlerini arttırmadığını gösterir. Kontrol grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinin, tüm grupların ameliyat öncesi ve sham kontrol grubunun ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinden yüksek tesbit edilmesi literatür bilgileri ile uyumludur. Çünkü mevcut literatür bilgilerimiz, ekstrahepatik kolestazda sICAM-1 değerlerinin anlamlı derecede yükseldiğini göstermektedir. Buna benzer şekilde çalışma grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri de tüm grupların ameliyat öncesi ve sham konrol grubunun ameliyat sonrası değerlerinden yüksekti. Çalışma grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinin, kontrol grubundaki değerlerden anlamlı derecede düşük olması, deksametazonun yükselmiş sICAM-1 değerlerini down-regüle ettiğini göstermektedir. Bu bulgu, literatürdeki benzer çalışmalarla uyum içindedir.

Ekstrahepatik kolestaz oluşturulan kontrol grubundaki ALP, GGT, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin ve sICAM-1 değerleri korele bir şekilde

yükselmişti. Ancak, deksametazon verilen çalışma grubundaki sICAM-1, total ve direkt bilirubin değerleri korele bir şekilde düşüş göstermiş, diğer parametrelerde düşüş görülmemiştir.

Sonuç olarak, adezyon moleküllerinin inflamatuar proçesin vazgeçilmez öğeleri olduğu kesindir. ICAM-1 ve sICAM-1, bu proçeste en büyük pay sahibi olan moleküllerdendir. Çok sayıdaki benign ya da malign hastalığın progresyonunda rol almalarının yanında, karaciğerin ekstrahepatik kolestaz dahil bir çok hastalığının patofizyolojisinden de sorumludurlar. Bu moleküllerin aktivitelerinin çeşitli şekillerde engellenmesi ile, progresyonunda rol aldıkları hastalıklarda önemli iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bu konuda kortikosteroidler de kullanılmış ve alkolik hepatit, karaciğer allograft rejeksiyonu gibi rahatsızlıklarda, gerek ICAM-1 ve gerekse de sICAM-1 seviyelerini düşürerek, önemli bir iyileşme sağladığı görülmüştür (4,6). Bizim çalışmamızda da, deksametazonla sICAM-1 seviyeleri düşürülmüştür. Bu sonuca göre diyebiliriz ki; deksametazon, kolestazın karaciğer dokusu üzerindeki olumsuz etkilerini azaltması yönünde fayda sağlamış olabilir. Deksametazon verilen gruptaki bilirubin değerlerinin, verilmeyen gruptaki bilirubin değerlerinden düşük olması bu düşüncemizi desteklemektedir. Ancak bu konuda daha sağlıklı bilgi verebilmek için daha ayrıntılı çalışmalara gerek olduğu kanaatindeyiz.

VI-ÖZET

Uzun süre devam eden tıkanma sarılığının karaciğerde parankimal hasara, renal yetmezliğe, sepsise ve pıhtılaşma bozukluğu gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Tıkanma sarılığında ayırıcı tanıya gidilmesi ve operasyonun planlanması, bütün imkanlara rağmen çok kısa sürede olamamaktadır. Bu geçen sürede karaciğer dokusunun bu olumsuz etkiden korunması arzulanan bir durumdur.

ICAM-1 çeşitli inflamatuar olaylarda inflamatuar hücrelerin endotel hücrelerine adezyonuna aracılık eder. sICAM-1, ICAM-1'in çözünebilen formudur. ICAM-1'in ekstrahepatik kolestazda oluşan parankimal harabiyetteki rolü gösterilmiştir. sICAM-1'in de inflamatuar karaciğer hastalıklarındaki rolü bilinmektedir. Ancak bugüne kadar ekstrahepatik kolestazda ICAM-1'in aktivitesini azaltarak karaciğer dokusunu korumaya yönelik yeterince çalışma yapılmamıştır.

Biz bu çalışmada, deneysel olarak oluşturduğumuz ekstrahepatik kolestazda sICAM-1 aktivitesi ve bu aktivite üzerine deksametazonun etkisini araştırdık. Bu amaçla 30 adet tavşan 10'ar denekten oluşan Sham kontrol,kontrol ve çalışma grubuna ayrıldı. Sham kontrol, kontrol ve çalışma grubundaki tavşanlardan, laparotomiye tabi tutulmadan önce kan örnekleri alındı. Bazal serum total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri ile ALP, GGT, ALT, AST ve sICAM aktiviteleri tesbit edildi. Sham kontrol grubundaki deneklere sadece laparotomi yapıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki deneklerin koledokları bağlandı. Çalışma grubundaki deneklere 10 gün boyunca günde tek doz 0,3 mg/kg deksametazon, kontrol grubundaki deneklere ise 10 gün boyunca günde tek doz 0,3 mg/kg plasebo (%0.9 NaCl) verildi. Her üç gruptaki denekler 10. günün sonunda relaparotomiye tabi tutuldu. Sham kontrol grubundaki deneklerde önemli bir intraabdominal bulguya rastlanmazken, kontrol ve çalışma gruplarındaki deneklerin ekstrahepatik safra yollarının ileri derecede dilate olduğu tespit edildi. Relaparotomi sonrası kan örnekleri v. cava inferiordan 3-4 cc olarak alındı.

Operasyon öncesi sICAM-1 aktiviteleri sham kontrol grubunda 17.65±10.12 ng/ml, kontrol grubunda 11.8±2.39 ng/ml, çalışma grubunda 11.0±2.40 ng/ml olarak tesbit edildi. Ameliyat sonrası sICAM-1 aktiviteleri ise

sham kontrol grubunda 16.05±10.51 ng/ml, kontrol grubunda 38.05±10.16 ng/ml, çalışma grubunda 29.1±7.46 ng/ml olarak tesbit edildi.

Tüm deneklerin ameliyat öncesi sICAM-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ayni şekilde tüm deneklerin ameliyat öncesi sICAM-1 değerleri ile sham kontrol grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Kontrol grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri, tüm gruplardaki ameliyat öncesi sICAM-1 değerlerinden çok anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p<0.01$). Yine kontrol grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri sham kontrol grubunun ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinden çok anlamlı derecede yüksekti ($p<0.01$). Çalışma grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri, tüm gruplardaki ameliyat öncesi sICAM-1 değerlerinden anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Aynı şekilde çalışma grubunun ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri, sham kontrol grubunun ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinden anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Çalışma grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerleri de kontrol grubundaki ameliyat sonrası sICAM-1 değerlerinden anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Çalışma grubundaki ameliyat sonrası bilirubin değerleri (total/direkt bilirubin:6.94±5.36/4.01±3.19), kontrol grubundaki ameliyat sonrası bilirubin değerlerinden (total/direkt bilirubin:15.39±2.94/9.77±2.96) çok anlamlı derecede düşüktü ($p<0.01$).

Sonuç olarak, ekstrahepatik kolestazda sICAM-1 aktivitesi artmaktadır. Bu aktivite artışı kortikosteroid kullanımı ile azaltılabilir. Buradan yola çıkarak ekstrahepatik kolestazlı hastalarda ameliyat zamanına kadar geçen sürede karaciğer hasarını azaltmak için kortikosteroid kullanımı uygun olabilir. Ancak bu konuda daha sağlıklı bilgi verebilmek için daha ayrıntılı çalışmalara gerek olduğu kanaatindeyiz.

VII-SUMMARY

It is known that the long-term obstructive jaundice is the cause of serious complications such as hepatic paranchimal damage, renal failure, sepsis and coagulation disorders. Despite all possibilities, it takes quite long to make a distinctive diagnosis of the obstructive jaundice and to plan the operation. It is of course desirable to protect the liver against such negative influences in this long period.

ICAM-1 mediates the adhesion of inflammatory cells to the endotel cells in several infrlammatory cases. sICAM-1 is the soluble form of ICAM-1. The role of ICAM-1 in paranchimal damage occuring at extrahepatic cholestasis has been shown. We also know the role of sICAM-1 in inflammatory liver diseases. Yet not enough studies have been carried out so far towards the protection of hepatic tissue by reducing the function of ICAM-1 in extrahepatic cholestasis.

We, in this experimental study, searched the activity of sICAM-1 in extrahepatic cholestasis and then the influence of dexametasone on this activity. Thirty rabbits were divided into three groups, sham control, control and study groups, each containing 10 rabbits. Blood samples were obtained prior to laparotomy and the basal serum total bilirubin levels, ALP, GGT, ALT, AST and sICAM-1 activities have been determined. Only laparotomy was applied in sham control group, whereas the choledoc was ligated in control and study groups.

A single dose of 0.3mg/kg dexametasone was given to the subjects in study group and a single dose of 0.3mg/kg plasebo (%0.9 NaCl) to the ones in the control group for 10 days. The subjects in each group were all subjected to relaparotomy at the end of the 10 days' period. No intraabdominal finding was seen in the subjects in sham control group; but it was found out that the subjects in control and study groups had extremely dilated extrahepatic bile ducts. After relaparotomi blood samples were obtained from v. cava inferior as 3-4 cc.

The mean pre-operatif sICAM-1 activity was 17.65±10.12 ng/ml in sham control group, 11.8±2.39 ng/ml in control group, 11.0±2.40 ng/ml in study group. The mean postoperative sICAM-1 activity was 16.05±10.51 ng/ml in

sham control group, 38.05±10.16 ng/ml in control group, 29.1±7.46 ng/ml in study group.

There was not any difference of statistical importance between the pre-operative sICAM-1 values of all subjects ($p>0.05$). Similarly, there was no significant difference between pre-operative sICAM-1 values of all the subjects and post-operative sICAM-1 values in sham control group ($p>0.05$). Postoperative sICAM-1 values in control group were higher than pre-operative sICAM-1 values in control group ($p<0.01$). Also post-operative sICAM-1 values in control group were much higher than post-operative sICAM-1 values in sham control group ($p<0.01$). Postoperative sICAM-1 values in study group were much higher than pre-operative sICAM-1 values in all groups ($p<0.05$). Similarly, post-operative sICAM-1 values in study group were much higher than post-operative sICAM-1 values in sham control group ($p<0.05$). Post-operative sICAM-1 values in study group were much lower than post-operative sICAM-1 values in control group ($p<0.05$). Post-operative bilirubin values in study group (total/direct bilirubin: 6.94±5.36/4.01±3.19) were significantly lower than post-operative bilirubin values in control group (total/direct bilirubin: 15.39±2.94/9.77±2.96) ($p<0.01$).

As a result, sICAM-1 activity increases in extrahepatic cholestasis. Corticosteroids could diminish this activity. With this result in mind , it may be regarded that corticosteroids could be used in patients with extrahepatic cholestasis to reduce the preoperative hepatic injury. But further studies are needed in order to give better and healthier information about this subject.

VIII-KAYNAKLAR

1. Kahng KU, Roslyn JJ. Jaundice. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, eds. Maingot's Abdominal Operations 10th ed. Vol.1. Connecticut, Appleton-Lange press. 1997:315-335.

2. Barwick KW, Rosai J. Liver. In: Rosai J, ed. Ackerman's Surgical Pathology. 7th ed. Vol.1.St. Louis, C.V. Mosby Company press. 1989:675-835.

3. Scheske GA, Cooperberg PL, Cohen MM, Burhenne HJ. Dynamic changes in the caliber of the major bile ducts, related to obstruction. Radiology 1980;135:215.

4. Adams DH, Hubscher SG, Shaw J, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule 1 on bile ducts in cholangitis. Hepatology 1991; 14:426-431.

5. Howel CD, Li J, Chen W. Role of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 during nonsuppurative destructive cholangitis in a mouse graft-versus-host disease model. Hepatology 1999;29:766-776.

6. Burra P, Hubscher SG, Shaw J, et al. Is the intercellular adhesion molecule-1/leukocyte function associated antigen 1 pathway of lukocyte adhesion involved in the tissue damage of alcoholic hepatitis? Gut 1992;33:268-271.

7. Adams DH, Hubscher SG, Shaw J. Intercellular adhesion molecule-1 on liver allografts during rejection. Lancet 1989;11:1122-1124.

8. Minnick KE, Kreisberg R, Dillon PW. Soluble ICAM-1 (sICAM-1) in biliary atresia and its relationship to disease activity. J Surg Res 1998;76:53-56.

9. Gulubova MV. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in the liver of patients with extrahepatic cholestasis. Acta Histochem 1998; 100:59-74.

10. Adams DH, Mainolfi E, Burra P, et al. Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 in cronic liver diseases. Hepatology 1992;16:810-814.

11. Scott J. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Weatheral DJ, Ledingham JGG, Warrel DA, eds. Oxford Textbook of Medicine. 3th ed. Vol. 2. London, Oxford Univesity Press. 1996:2289-2295.

12. Katsumi E, Naoki M, Shigenobu N. Cellular immunity in autoimmune thyroid disease. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism 1995;9:71-94.

13. Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function assosiated antigen-1 (LFA-1). Cell 1987;51:813-819.

14. Sun JJ. Zhou XD, Liu YK, et al. Invasion and metastasis of liver cancer: expression of intercellular adhesion molecule-1. J Cancer Res Clin Oncol 1999;125:28-34.

15. Budnik A, Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Analysis of the production of soluble ICAM-1 molecules by human cell. Exp Hematol 1996;24:352-359.

16. Santarose M, Fanaro D, Quaia M, Spada A, Sacco C, Talamini R, Galligioni B. Expression and release of intercellular adhesion molecule-1 in renal-cancer patients. Int J Cancer 1995;62:271-275.

17. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990;346:425-434.

18. Winnock M, Garcia-Barcina M, Lukomska B, Bioulac-Sage P, Balabaud C. Liver-associated lymphocytes: role in tumor defence. Semin Liv Dis 1993;13:81-92.

19. Marvin MR, Southall JC, Trokhan S, DeRosa C, Chabot J. Liver metatases are enhanced in homozygous deletionally mutant ICAM-1 or LFA-1 mice. J Surg Res 1998;80:143-148.

20. Van den Oord JJ. Adhesion molecules. Hepatogastroenterology 1996;43:1100-1102.

21. Kimura T, Suzuki K, İnada S, et al. Monoclonal antibody against lymphocyte function-associated antigen 1 inhibits the formation of primary biliary cirrhosis-like lesions induced by murine graft-versus-host reaction. Hepatology 1996;24:888-894.

22. Vourte J, Lindsberg PJ, Kaste M. Anti-ICAM-1 monoclonal antibody R6.5 (enlimomab) promotes activation of neutrophils in whole blood. J Immunol 1999;162:2353-2357.

23. Yadav SS, Howel DN, Gao W, et al. L-Selectin and ICAM-1 mediate reperfusion injury and neutrophil adhesion in the warm ischemic mouse liver. Am J Physiol 1998;275:1341-1352.

24. Steinhoff G, Brandt M. Adhesion molecules in liver transplantation. Hepatogastroenterology 1996;43:1117-1123.

25. Steinhoff G, Behrend M, Schrader B, Duijvestijn AM, Wonigeit K. Expression patterns of leukocyte adhesion melecules on human liver endothelial and distinct distribution of VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2, and LFA-3. Am J Pathol 1993;142:481-488.

26. Bloom S, Fleming K, Chepman R. Adhesion molecule expression in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. Gut 1995;36:604-609.

27. Broome U, Hultcrantz R, Scheynius A. Lock of concomitant expression of ICAM-1 and HLA-DR on bile duct cells from patients with primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1993;28:126-130.

28. Sano K, Nagaki M, Sugiyama A, et al. Effects of cytokines on the binding of leukocytes to cultured rat hepatocytes and on the expression of ICAM-1 by hepatocytes. Digestive Diseases and sciences 1999;44:796-805.

29. Regimbald LH, Pilarski LM, Longernecker BM, Reddish MA, Zimmermann G, Hugh JC. The breast mucin as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule-1 in breast cancer. Cancer Res 1996;56:4244-4249.

30. Ahmad N. Gardner CR. Yukrow EJ, Laskın DL. Inhibition of macrophages with gadolinium chloride alters intercellular adhesion molecule-1 expression in the liver during acute endotoxemia in rats. Hepatology 1999;29:728-736.

31. Ohtsuka M, Miyazaki M, Kondo Y, Nakajima N. Neutrophil-mediated sinusoidal endothelial cell injury after extensive hepatectomy and cholestatic rats. Hepatology 1997;25:636-641.

32. Poritz LS, Page MJ, Tilberg AF, Koltun WA. Amelioration of graft versus host disease with anti-ICAM-1 therapy. J Surg Res 1998;80:280-286.

33. Pober JS, Gimbrone MA, Lapierre LA, et al. Overlopping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. J Immunol 1986;137:1893-1896.

34. Roebuch KA, Rahman A, Lakshminarayanan V, Janakidevi K, Malik AB. H_2O_2 and tumor necrosis factor-α activate intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene transcription through distinct cis-regulatory elements within the ICAM-1 promoter. J Biol Chem 1995;270:18966-18974.

35. Broome U, Nemeth A, Hultcrantz R, Scheynius A. Different expression of HLA-DR and ICAM-1 in livers from patients with biliary atresia and Byler's disease. J Hepatology 1997; 26:857-862.

36. Thomson AW, Satoh S, Nüssler AK, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in autoimmune liver disease and evidence for the production of ICAM-1 by cytokine-stimulated human hepatocytes. Clin Exp Immunol 1994;95:83-90.

37. Kooppel TA, Trauner M, Baas JC, et al. Extrahepatic biliary obstruction impairs microvascular perfusion and increases leukocyte adhesion in rat liver. Hepatology 1997;26:1085-1091.

38. Arıncı K, Elhan A: Anatomi 1. cilt, Güneş Kitabevi. Ankara 1995, pp:335-346.

39. Çavuşoğlu H: Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 1996, pp:815-832.

40. Çavuşoğlu H: Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 1996, pp:883-888.

41. Baron RL, Stanley RJ, Lee JKT, et al. Prospective comparison of the evaluation of biliary obstruction using computed tomography and ultrasonography. Radiology 1982;145:91.

42. Jeffrey RB, Federle MP, Laing FC, et al. BT of choledocholithiasis. ARJ 1983;140:1179.

43. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, et al. Bile duct disease: prospective comparison of ERCP, BT, and fat suppression MRI. Gastrointest Radiol 1992;65:347.

44. Morimoto K, Shimoi M, Shirakawa T, et al. Biliary obstruction: evaluation with three-dimensional MR cholangiography. Radiology 1992;183:578.

45. Dökmeci İ: Farmakoloji, Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 1992, pp:601-610.

46. Burns JW, Skinner K, Colt MJ. A hyaluronate based gel for prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. Fertil Steril 1996;66:814-821.

47. Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S. Lymphocytes interactions with endothelial cells. Immunol Today 1992;13:106-112.

48. Volpes R, Van den Oord JJ, Desmet VJ. Immunohistochemical study of adhesion molecules in liver inflammation. Hepatology 1990;12:59-65.

49. Russell PS, Chase CM, Colvin RB. Coronary atherosclerosis in transplanted mouse hearts. Transplantation 1995;60:724.

50. Polzien F, Ramadori G. Increased intercellular adhesion molecule-1 serum concantration in cholestasis. J Hepatology 1996;25:877-886.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ