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

GÜVENLİ KOLESİSTEKTOMİDE ALTERNATİF SAFRA YOLU GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ; LUMİNOLÜN FARKLI DERİŞİMLERİNİN KULLANILDIĞI BİR TAVŞAN DENEYİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut GÜMÜŞ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN

GAZİANTEP
ŞUBAT-2024

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

GÜVENLİ KOLESİSTEKTOMİDE ALTERNATİF SAFRA YOLU GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ; LUMİNOLÜN FARKLI DERİŞİMLERİNİN KULLANILDIĞI BİR TAVŞAN DENEYİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut GÜMÜŞ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN

GAZİANTEP
ŞUBAT-2024

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

GÜVENLİ KOLESİSTEKTOMİDE ALTERNATİF SAFRA YOLU GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ; LUMİNOLÜN FARKLI DERİŞİMLERİNİN KULLANILDIĞI BİR TAVŞAN DENEYİ

Dr. Mahmut GÜMÜŞ

21.02.2024

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine içerik olarak yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Sacid A. ÇOBAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Sacid A. ÇOBAN

2. Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN

3. Dr. Öğr. Üyesi Latif YILMAZ

YEDEK LİSTE:

1. Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ
2. Dr. Öğr. Üyesi Aziz BULUT

I. TEŞEKKÜR

En başta uzmanlık eğitimim süresince her zaman samimi desteğini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sacit Abdussemet ÇOBAN hocam, fikirlerime değer verip destekleyen, bu tezin ortaya çıkmasında beni yüreklendiren ve cesaret veren Prof. Dr. Ahmet Abdulhalik BALIK hocam, tez sürecinde ve uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, tecrübesi ve insanlığı ile üzerimde çok emeği olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN hocam olmak üzere, Prof. Dr. Fahrettin YILDIZ hocama, Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ hocama, Dr. Öğr. Üyesi Latif YILMAZ hocama ve Dr. Öğr. Üyesi Aziz BULUT hocama içtenlikle teşekkür ederim.

Tezin hazırlanmasında emeklerini esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT ve Dr. Öğr. Üyesi Ömer ERONAT hocama da ayrıca teşekkür ederim.

Tez sürecindeki katkılarından ötürü minnettar olduğum dostlarım Dr. İbrahim Halil ÖZDEMİR, Hasan KAVAK ve Mustafa GEREK'e teşekkürü borç bilirim.

Anlayışı ve hoşgörüsü sonsuz sevgili eşim Gökşen'e, varlığıyla hayatıma anlam katan oğlum Ahmet'e sonsuz sevgilerimi sunarım.

Şubat-2024 **Dr. Mahmut GÜMÜŞ**

II. ÖZET

GÜMÜŞ M., Güvenli Kolesistektomide Alternatif Safra Yolu Görüntüleme Tekniği; Luminolün Farklı Derişimlerinin Kullanıldığı Bir Tavşan Deneyi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2024.

Amaç: Kolesistektomi, tüm dünyada en sık yapılan ameliyatlardan biridir. Komplikasyon gelişen kolesistektomilerde hasta yönetimi oldukça zordur ve hastalar genellikle eski sağlıklı hayatlarına dönemezler. Kolesistektomide safra yolu ve vasküler yaralanmaların önlenmesine yönelik çeşitli intraoperatif görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada kolesistektomide olası yaralanmaların önlenmesine yönelik; mevcut tekniklere alternatif olarak, luminol kimyasalının kemiluminesans etkisinden yararlanılarak intraoperatif safra yolu görüntülemesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 12 adet deney tavşanı dört eş gruba ayrıldı. Gruplardan biri kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm tavşanlardan olası inflamasyon ve doku hasarını belirlemek amacıyla preoperatif kan örnekleri alınarak çeşitli parametreler çalışıldı. Kontrol grubundaki üç tavşan cerrahi olarak eksplore edildi, sistik kanala izotonik çözelti enjekte edildi. Diğer üç grup tavşana da aynı cerrahi prosedür uygulanarak luminolün çeşitli derişimlerdeki çözeltileri sistik kanala enjekte edildi. Enjeksiyon esnasında luminol kimyasalının kemilüminesans etkisi ile safra yolları içinde oluşturulan kimyasal ışıma karanlık ortamda başarı ile kayıt altına alındı. Tüm tavşanlar cerrahiyi takiben 48 saat izlendikten sonra tekrar eksplore edildi; doku örnekleri ve kan örnekleri alındı.

Bulgular: Doku örnekleri histopatolojik olarak incelendi, gruplar arasında doku hasarı açısından farklılık saptanmadı. Kan sonuçları istatistiksel olarak analiz edildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız ön çalışma niteliğinde olduğu için az sayıda tavşan deneye dahil edildi.

Sonuç: Çalışmamızda uyguladığımız intraoperatif görüntüleme tekniğinin gelecekte daha geniş çaplı çalışmalar ile desteklenerek mevcut tekniklere alternatif olabileceğini öngörüyoruz.

Anahtar sözcükler: Kemilüminesans, luminol, safra yolu yaralanması, tavşan deneyi

III. ABSTRACT

Gumus M., Alternative Bile Duct Imaging Technique in Safe Cholecystectomy; A Rabbit Experiment Using Different Concentrations of Luminol, General Surgery Department of Gaziantep University, Thesis of Specialization in Medicine, Gaziantep, 2024.

Purpose: Cholecystectomy is one of the most frequently performed surgeries allover the world. Patient management is quite difficult in cholecystectomies that develop complications, and patient soften cannot return to their former healthy lives. Various intraoperative imaging methods are used to prevent bile duct and vascular injuries in cholecystectomy. This study aims to prevent possible injuries in cholecystectomy; as an alternative to existing techniques, we aimed to perform intraoperative bile duct imaging by utilizing the chemiluminescence effect of the chemical luminol.

Materials and Methods:12 experimental rabbits were divided into four groups. One of the groups was determined as the control group. Various parameters were studied by taking preoperative blood samples from all rabbits to determine possible inflammation and tissue damage. Three rabbits in the control group were surgically explored and isotonic solution was injected into the cystic duct. The same surgical procedure was applied to the other three groups of rabbits and luminol solutions at various concentrations were injected into the cystic duct. The chemical glow created in the bile ducts by the chemiluminescence effect of the luminol chemical during injection was successfully recorded in the dark environment. All rabbits were monitored for 48 hours following surgery and then reexplored; tissue samples and blood samples were taken.

Results: Tissue samples were examined histopathologically, and no difference was detected between the groups in terms of tissue damage. Blood results were analyzed statistically, and no statistically significant difference was detected between the groups. Since our study was a preliminary study, a small number of rabbits were included in the experiment.

Conclusion: We predict that the intraoperative imaging technique we used in our study may be supported by larger studies in the future and maybe an alternative to existing techniques.

Keywords: Bile duct injury, chemiluminescence, luminol, rabbit experiment

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR iii
II. ÖZET iv
III. ABSTRACT v
IV. İÇİNDEKİLER vi
V. ŞEKİL LİSTESİ viii
VI. TABLO LİSTESİ ix
VII. SİMGELER VE KISALTMALAR x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Biliyer Sistem Embriyolojisi 3
2.2. Biliyer Sistem Anatomisi 3
2.3. Biliyer Sistem Fizyolojisi 6
2.4. Safra Kesesi Hastalıkları 8
2.5. Kolesistektomi 10
2.6. Kolesistektomi Komplikasyonları 11
2.7. İntraoperatif Safra Yolu Görüntüleme Teknikleri 13
2.7.1. İntraoperatif Kolanjiyografi 13
2.7.2. İntraoperatif Kızılötesi Görüntüleme 14
2.7.3. Laparoskopik Ultrasonografi 14
2.8. Kemilüminesans 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 16
3.1. Kandaki Parametrelerin Ölçümü 19
3.2. Histopatolojik Değerlendirme 20
3.3. İstatistiksel Analiz ve Yöntem 22
3.4. Güvenlik ve Toksisite 22
4. BULGULAR 24

5. TARTIŞMA..... 27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 31
7. KAYNAKLAR..... 32
8. EKLER
8.1. İntihal Raporu
8.2. Etik Kurul Onayı
8.3. Özgeçmiş
8.4. Tez Kontrol Formu

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Karaciğer sol lob safra yollarının anatomik varyasyonları 4

Şekil 2.2. Nakamura sınıflamasına göre safra yolu anatomik varyasyonları. 4

Şekil 2.3. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi 5

Şekil 2.4. Sistik kanal açılım varyasyonları 6

Şekil 2.5. Kolesistektomide "kritik güvenli görüş" 11

Şekil 2.6. Safra yolu yaralanmalarında "Strasberg sınıflaması". 12

Şekil 2.7. İntraoperatif kolanjiyografi 13

Şekil 2.8. İntraoperatif kızılötesi görüntüleme 14

Şekil 2.9. Luminolün kimyasal yapısı 15

Şekil 2.10. Luminol reaksiyonu 15

Şekil 3.1. Cerrahi hazırlık ve insizyon 18

Şekil 3.2. İnsizyon kapatılması 18

Şekil 3.3. Luminol ile intraoperatif safra kesesi ve safra yolu görüntülenmesi 19

Şekil 3.4. Karaciğer spesimenlerinin mikroskobik görüntüleri 21

Şekil 4.1. Gruplara göre histolojik aktivite indeksi dağılımı 25

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. Deney grupları 16

Tablo 3.2. Deneyde kullanılan kimyasallar 17

Tablo 3.3. Çözeltilerin hazırlanması 17

Tablo 3.4. Histolojik aktivite indeksi 20

Tablo 3.5. Histolojik aktivite indeksi, skorlama 21

Tablo 3.6. Kimyasal maddelerin toksik etkileri ve LD50 değerleri 23

Tablo 4.1. Deney grupları ve histolojik aktivite indeksi dağılımı 24

Tablo 4.2. Gruplara göre histolojik aktivite indeksi dağılımı 24

Tablo 4.3. Deney öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçlarındaki değişimler 25

Tablo 4.4. Gruplara göre laboratuvar sonuçlarındaki değişimler 26

VII. SİMGELER VE KISALTMALAR

AHK **:**Ana hepatik kanal
ALT **:**Alaninaminotransferaz
ALP **:**Alkalenfosfataz
AST **:**Aspartat aminotransferaz
BT **:**Bilgisayarlı tomografi
CCK :Kolesistokinin
cm **:**Santimetre
CRP **:**C-reaktif protein
GAÜNDAM **:**Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi
GGT **:**Gama glutamil transferaz
İKG **:**İntraoperatif kolanjiyografi
İKÖ **:**İntraoperatif kızılötesi görüntüleme
im **:**İntramüsküler
kg **:**Kilogram
LDH **:**Laktat dehidrogenaz
SOHK **:**Sol hepatik kanal
LUS **:**Laparoskopik ultrasonografi
mg **:**Miligram
mL **:**Mililitre
mm **:**Milimetre
MRCP **:**Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
SAHK **:**Sağ hepatik kanal
SAK **:**Sağ anterior safra kanalı
SK **:**Sistik kanal
SPK **:**Sağ posterior safra kanalı
SYY **:**Safra yolu yaralanması
USG **:**Ultrasonografi
p **:**p değeri
Ort. **:**Aritmetik ortalama
SS **:**Standart sapma
n **:**Kişi sayısı

1. GİRİŞ

Safra kesesi karaciğerin altında, inferior yüzeye yapışık yerleşim gösteren, ortalama 10 santimetre (cm) uzunluğunda armut biçiminde bir organdır. Karaciğerde üretilen ve yağın sindiriminde görev alan safra sıvısını öğünler arasında depo etme işlevini üstlenir. Birtakım nörohormonal sinyallerle safra kesesi uyarılır, uyarılma sonucunda safra kesesinin dolma ve boşalma döngüleri oluşur, bu sayede safra içeriği duodenuma iletilir. Safra kesesi salgıladığı bikarbonat ve müsin sayesinde safra içeriğinin düzenlenmesinde de rol alır (1). Safra taşı, kolesistit, safra kesesi polipleri, safra kesesi kanserleri, biliyer pankreatit gibi çeşitli hastalıklar farklı patofizyolojik süreçler sonucunda safra kesesi işlevini ve diğer organların fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilir (2). Safra kesesi hastalıkları arasında en yaygın görüleni safra taşlarıdır. Hastalık kadın cinsiyet ve yaşlılarda daha sık görülür. Safra kesesi işlevlerinin bozulduğu bu hastalıklarda kolesistektomi endikedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde safra taşı olan 20 milyon insan olduğu düşünülmektedir ve her yıl yüzbinlerce hastaya kolesistektomi yapılmaktadır. Kolesistektomide laparoskopik teknik günümüzde tüm dünyada altın standart olarak kabul edilmektedir (3,4).

Laparoskopik kolesistektomi, basit yara yeri enfeksiyonlarından, safra yolu yaralanmalarına varan geniş bir komplikasyon spektrumuna sahiptir. Safra yolu yaralanması (SYY) nadir fakat ciddi bir komplikasyondur. Laparoskopik tekniğin yaygın uygulanması SYY sayısında artışı da beraberinde getirdi. Son yıllarda laparoskopik kolesistektomide SYY oranları, azalma eğiliminde olmasına rağmen açık kolesistektomideki oranlardan hala yüksektir. Laparoskopik kolesistektomi ve SYY arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç geniş çaplı araştırmada, majör SYY oranı % 0,15-0,36 arasında, genel safra yolu komplikasyonları % 1,5 olarak bulunmuştur. Ancak bu rakamların veri tabanındaki kodlama hataları nedeni ile daha yüksek olduğu düşünülmektedir (5). SYY; tekrarlayan kolanjit atakları, sekonder biliyer siroz, karaciğer yetmezliği ve anastomoz darlıklarına neden olarak uzun süren tedavi süreçlerini ve hastane yatışlarını beraberinde getirir, hastanın yaşam konforunu önemli ölçüde bozar ve morbidite oldukça yüksektir (6,7). Tüm bu süreçler sağlık sistemi için yüksek maliyetlerle sonuçlanır. Ayrıca cerrah için hukuki sonuçlar

doğurabilir. Bu komplikasyonları en aza indirmek amacıyla, uygun stratejilerin belirlenmesi ve uygulanmasına yönelik cerrahi topluluklarca hazırlanmış uluslararası kılavuzlar yayınlanmıştır. Literatürdeki en kapsamlı kılavuzlar incelendiğinde özellikle safra yolu anatomisinin net olarak ortaya konulamadığı zorlu kolesistektomilerde safra yolu görüntülemesinin rutin olarak yapılması önerilmektedir (8,9). Safra yolu görüntülemesinde pratikte sıklıkla intraoperatif kolanjiyografi (İKG) tercih edilmektedir. Yapılan geniş çaplı araştırmalarda ve meta-analizlerde İKG uygulanan kolesistektomilerde SYY oranlarının belirgin oranda azaldığı görülmüştür (8). İntraoperatif safra yolu görüntülemesinde kullanılan bir diğer teknik laparoskopik ultrasonografidir (LUS). Bu teknik pratik uygulamada çok sık kullanılmamasına karşın tecrübeli ellerde safra yolu görüntülemesinde mükemmel sonuçlara sahiptir ve SYY'yi önlemede İKG kadar etkili olduğu görülmüştür (10). İntraoperatif kızılötesi görüntüleme (İKÖ) indosiyanin yeşili kullanılarak görüntü elde edilen, pratikte nadir kullanılan bir diğer safra yolu görüntüleme tekniğidir. Tekniğin uygulanması oldukça maliyetli ve özel cihazlar gerektirir (11). Bu teknikle ilgili veriler literatürde yetersiz, yanlı ve tartışmalı bulunduğu için uluslararası kılavuzlarda bu teknikle ilgili herhangi bir öneride bulunulmamıştır.

Bu çalışma ile mevcut intraoperatif safra yolu görüntüleme tekniklerine alternatif olarak; kolesistektomi sırasında luminol kimyasalı ve çeşitli katalizörlerin kullanımıyla hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltilerin safra yollarına enjeksiyonu ile safra yollarında kimyasal ışıma oluşturularak safra yollarının görüntülenmesi ve kolesistektomide safra yolu ve vasküler yaralanmaların engellenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

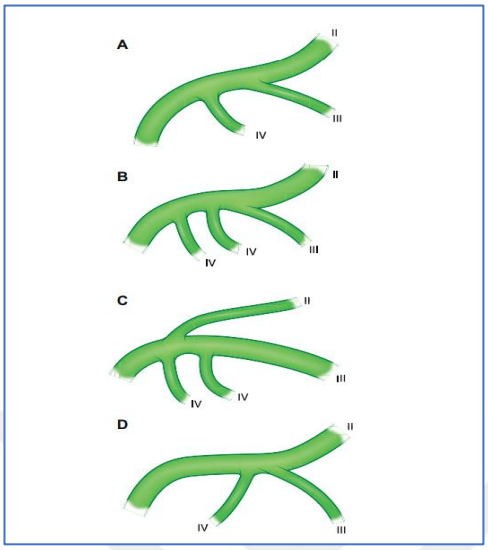
2.1. Biliyer Sistem Embriyolojisi

Karaciğer, safra kesesi ve safra yolları, intrauterin 3. haftanın sonları ve 4. haftanın ortalarında ön barsaktan çıkan endoderm kökenli hepatik divertikülden gelişmeye başlarlar. Hepatik divertikül kraniyal ve kaudal parça olarak ikiye ayrılır. Kraniyal parçadan karaciğer ve intrahepatik safra yolları, kaudal parçadan safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları gelişir. İntrauterin 26. günde hepatik divertikulum tabanında duodenumun ventral duvarında endodermal bir kalınlaşma belirir, bu kalınlaşma ventral mezentere doğru tomurcuklanır. Bu tomurcuklanma sistik divertikulum adını alır ve safra kesesi ve sistik kanal buradan gelişir. Gebeliğin 29. gününde safra kesesi, 34. gününde sistik kanal ayırt edilebilir (12). Hepatik ve sistik kanal birleşimindeki hücreler çoğalıp ana safra kanalını oluştururlar. Gelişimde önce santral intrahepatik safra yolları oluşur, sonra periferik safra yolları oluşur. 12. haftanın sonunda sağ ve sol ana hepatik kanallar oluşur. Bu gelişim doğuma kadar sürer hatta doğumda intrahepatik safra yollarının en periferik kısmının olgunlaşması henüz tamamlanmamıştır (13).

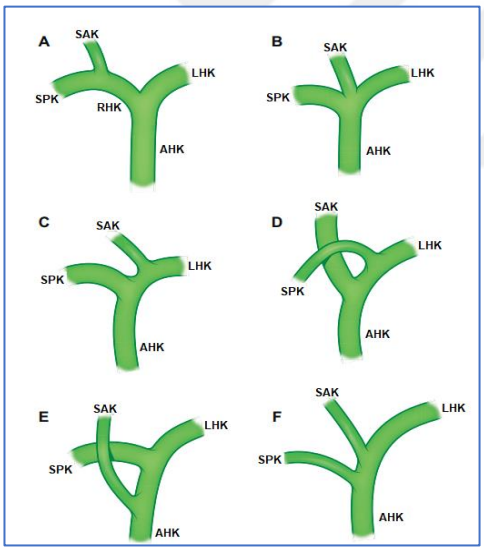
2.2. Biliyer Sistem Anatomisi

Biliyer sistem anatomisi insan vücudunun en sık anatomik varyasyon gösteren bölgelerindendir. Dolayısıyla safra kesesi, safra yolu ve karaciğer ameliyatlarında bu varyasyonlarla karşılaşmak cerrahın işini zorlaştırır ve komplikasyonlar olasıdır. Bölgenin anatomisinin bilinmesi kadar anatomik varyasyonların da bilinmesi ve ameliyat esnasında tespit edilmesi cerrah için çok önemlidir. Karaciğer sol lobunu oluşturan segment iki, üç, dört kaynaklı safra yolları sol hepatik kanala (SOHK), segment beş, altı, yedi, sekiz kaynaklı safra yolları sağ hepatik kanala (SAHK) açılır. Segment beş ve sekiz sağ anterior safra kanalını (SAK), segment altı ve yedi sağ posterior safra kanalını (SPK) oluştururlar. SAHK ve SOHK birleşerek ana hepatik kanalı (AHK) oluştururlar. Sol lob safra yolları SOHK'yı oluştururken sıklıkla dört farklı varyasyon gösterirler, olguların yaklaşık % 55'inde rastlanan ve en sık görülen varyasyon; segment iki ve segment üç safra yolları birleştikten sonra segment dört safra yolunun da katılarak sol hepatik kanalın oluşturulmasıdır (Şekil 2.1.) (13). SAHK oluşumunda da altı farklı varyasyon tipi

tanımlanmıştır: Olguların % 56'sında SAK ve SPK birleşerek SAHK'yı oluştururlar, kaudat lob safra kanalları ise varyasyonlar göstermekle birlikte bir kısmı SAHK'ya bir kısmı SOHK'ya drene olurlar (Şekil 2.2.) (14).



Şekil 2.1. Karaciğer sol lob safra yollarının anatomik varyasyonları



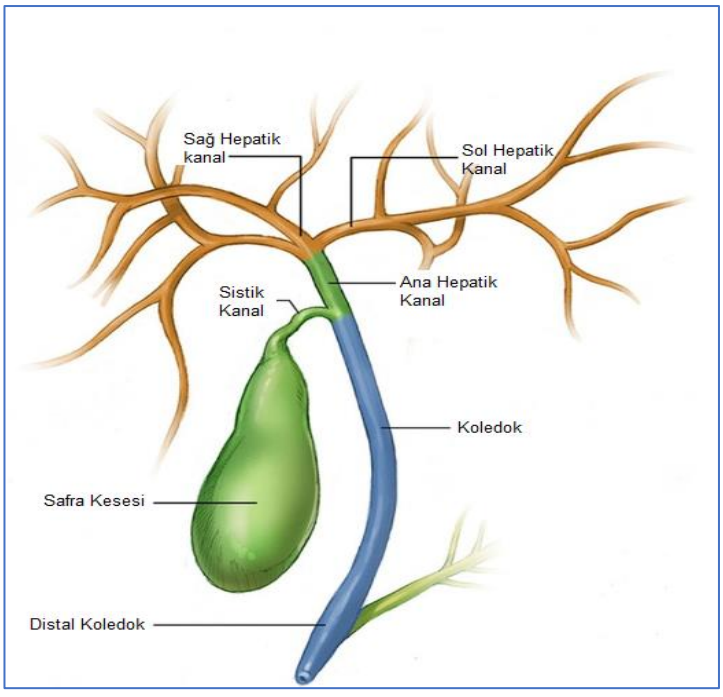
Şekil 2.2. Nakamura sınıflamasına göre safra yolu anatomik varyasyonları.

(A) Tip 1; (B) Tip 2; (C) Tip 3a; (D) Tip 3b; (E) Tip 4 a; (F) Tip 4b. SAK, sağ anterior safra kanalı; SPK, sağ posterior safra kanalı; SOHK, sol hepatik kanal; SAHK, sağ hepatik kanal; AHK, ana hepatik kanal.

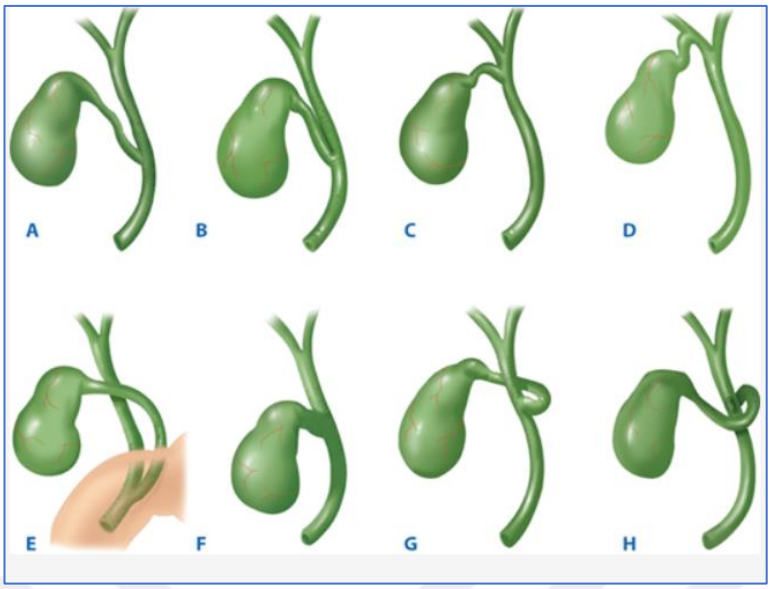
Safra kesesi sistik arterden beslenir, venöz drenajı karaciğerle temas halinde olduğu alanlardan karaciğere gerçekleşir. Sistik arter varyasyonlar göstermekle birlikte sıklıkla sağ hepatik arterden dallanır. Nadiren ana hepatik arterden de dallanabilir. Bu varyasyonlar kolesistektomilerde vasküler yaralanmalara neden olabilir. Ana hepatik kanal, sistik kanal ve karaciğer inferior yüzeyi arasında kalan

üçgen “hepatosistik üçgen”, sistik kanal, ana safra kanalı ve sistik arter arasında kalan alan “calot üçgeni” olarak tanımlanmıştır. Kolesistektomi sırasında sistik arter bağlanmadan önce safra kesesinin ön ve arka planda karaciğer yatağından yeterince serbestlenmesi, hepatosistik üçgen ve calot üçgeninin bağ doku elemanlarından yeterince temizlenip sistik arterin safra kesesine girdiğinden, karaciğere girmediğinden emin olmak gerekir. Bu yöntem tüm dünyada kabul görmüştür ve “kritik güvenli görüş” olarak isimlendirilmiştir. AHK, SK ile birleştikten sonra portal ven ve hepatik arter ile birlikte hepatoduodenal ligaman tarafından oluşturulan ortak bir kanal içinde pankreas başı posterioruna doğru anterolateral yerleşimli seyrederler. AHK tipik olarak pankreatik kanal ile birleşerek duodenum ikinci kısmına ampulla vateriyi oluşturarak açılır. Burada da çeşitli anatomik varyasyonlar görülebilir. Safra kesesi agenezisi, safra kesesi duplikasyonları çok nadir görülen varyasyonlardır (13,14).

Safra kesesi karaciğer inferior yüzde segment 4’ün hemen altında yerleşim gösterir. Anatomik olarak fundus, gövde ve infindibulumdan oluşur, sistik kanal (SK) vasıtası ile AHK ile birleşir. Bu birleşme farklı varyasyonlarla gerçekleşir. Ayrıca SK olguların % 4’ünde SAHK veya SPK ile birleşebilir. Bu varyasyon kolesistektomi sırasında oldukça önemlidir. Fark edilmeyen bir sistik kanal açılım varyasyonu komplikasyonlarla sonuçlanabilir (Şekil 2.3. ve 2.4.) (15,16).



Şekil 2.3. Safra kesesi ve safra yolları anatomisi



Şekil 2.4. Sistik kanal açılım varyasyonları

(A) sistik kanal ile ana hepatik kanal arasında distal bağlantı; (B) ana hepatik kanala yapışık sistik kanal; (C) sistik ve ana hepatik kanal arasındaki proksimal bağlantı; (D) sistik kanal sağ hepatik kanala drene olur; (E) duodenumun arkasında ana hepatik kanal ile birleşen uzun sistik kanal; (F) sistik kanal yokluğu; (G) sistik kanal ana hepatik kanalın arkasından geçer ve önde birleşir; (H) sistik kanal ana hepatik kanalın önünde seyreder ve arkadan birleşir.

Tavşanda hepatobiliyer anatomi insana benzerlik gösterir. Karaciğer sağ ve sol loba, sağ ve sol lob da ayrı ayrı ön ve arka loblara ayrılmıştır. Safra kesesi posterior komşuluğunda dörtgen bir lob daha bulunur. Ayrıca sağ böbreğe yakın komşuluk gösteren kaudat lob isimli bir lob daha bulunur. Safra kesesi insandakine benzer şekilde karaciğer inferior yüzeyinde yerleşmiştir ve sistik kanal ile ana safra kanalına bağlanır. Ana safra kanalı ile pankreatik kanal birlikte seyrederler ve ayrı ayrı açıklıklardan duodenuma açılırlar (17).

2.3. Biliyer Sistem Fizyolojisi

Biliyer sistem, safranın üretimi, depolanması ve salgılanması fonksiyonlarını yerine getirir. Safra sıvısı başta kolesterol ve su olmak üzere, amino asitler, enzimler, vitaminler, metaller, safra tuzları, bilirubin ve fosfolipitlerden oluşan bir çözeltidir. Karaciğerde günde ortalama 600-1000 mililitre (mL) safra üretimi gerçekleşir. Üretilen safra sıvısı başta alkali özelliktedir. Safra sıvısı hepatositlerden safra yollarına dökülür. Safra yolu epitellerince safra sıvısı asidik hale getirilir. Safra sıvısı açlık durumunda oddi sfinkterinin kasılı olması sayesinde safra kesesine yönlendirilir

ve burada depolanır. Safra kesesinde safra sıvısı yoğunlaştırılarak son halini alır. Gıda alımı sonrası barsaktaki gıda içeriği kolesistokinin (CCK) hormonu salgılanmasına neden olur. CCK uyarısı ile safra kesesi kasılır, oddi sfinkteri gevşer ve safra sıvısı duodenuma iletilir (18).

Hepatositlerin apikal ve bazolateral membranlarında safra sentezinde, safra asitlerinin alımı ve salgılanmasında rol oynayan çok sayıda spesifik taşıyıcı proteinler bulunur. Bu taşıyıcı proteinlerin bir kısmı safra asitlerine bağımlı, bir kısmı safra asitlerinden bağımsız çalışırlar. Hepatositlerde bu karmaşık mekanizma ile üretilen safra sıvısı safra yollarına iletilir. Burada safra sıvısının kolanjiyositlerce içeriği değiştirilir ve safra sıvısı rafine hale getirilir. Bu işlem de asetilkolin (ACh), vazoaktif intestinal peptit (VIP) gibi birçok hormonun da görev aldığı karmaşık bir nörohormonal yolak sistemi ile gerçekleşir (19).

Safra sıvısı temel olarak safra asitleri, safra pigmentleri ve safra tuzlarından meydana gelir. Karaciğerde kolesterolden birincil safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit sentezlenir, ardından taurin ve glisin ile konjuge edilerek safra tuzları oluşturulur. İkincil safra asitleri olan deoksikolik asit ve litokolik asit bağırsaktaki bakterilerce birincil safra asitlerinden üretilir. İkincil safra asitleri enterohepatik dolaşımla ileum ve kolondan emilir, karaciğere tekrar taşınır. Safra sıvısının temel pigmentleri biliverdin ve bilirubindir. Biliverdin hemoglobin yıkımının bir ürünü olup karaciğerde bilverdin redüktaz aracılığı ile konjuge olmayan bilirubine dönüştürülür. Konjuge olmayan bilirubin UDP glukuronil transferaz aracılığı ile konjuge bilirubine dönüştürülür. Konjuge olmayan bilirubin yağda çözünürken, konjuge bilirubin suda çözünebilir ve idrara geçer. Konjuge bilirubin bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojene dönüştürülür, bunun % 80'i dışkıyla sterkobilin olarak, % 2'si idrarla ürobilin olarak vücuttan atılır. % 18'lik kısım ise enterohepatik dolaşım yolu ile karaciğere döner. Safra, vücutta temel olarak yağların sindirimi ve yağ emilimini kolaylaştırma işlevini üstlenir, bu özelliği ile yağda çözünen vitaminlerin (A,D,E,K) emiliminde de hayati role sahiptir. Safra ayrıca böbrek tarafından atılamayan lipofilik bilirubin ve safra tuzları gibi potansiyel zararlı maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasında, kolesterolün ortadan kaldırılmasında, bağırsağın immün yanıtında önemli işlevler üstlenir (20).

2.4. Safra Kesesi Hastalıkları

Çok sayıda hastalık safra kesesinin işlevini bozabilir ve safra kesesi kaynaklı bazı hastalıklar diğer organları olumsuz yönde etkileyebilir. Safra taşı hastalığı (kolelitiazis), kolesistit, koledokolitiazis, Mirizzi sendromu, Bouveret sendromu, safra kesesi polipleri, porselen safra kesesi, biliyer pankreatit, safra kesesi kanserleri gibi hastalıklar safra kesesinin bu geniş hastalık spektrumunu oluştururlar (2).

Safra taşı hastalığı (kolelitiazis) safra kesesi içinde safra içeriğinin çeşitli nedenlerle taşlaşması sonucu oluşur. Hastalık oldukça yaygın görülmektedir. ABD'de 20 milyondan fazla insan safra taşı hastalığı teşhisi almıştır. Hastalık tanı anında % 50-70 oranında asemptomatiktir. 40 yaşın üstünde olmak, obezite, kadın cinsiyet, etnik köken, aile öyküsü, diyabet, hızlı kilo kaybı, sedanter yaşam hastalığın risk faktörleridir. Safra taşı sistik kanalı tıkadığında hastalar semptomatik olurlar ve kolik tarzda ağrı duyarlar. Karın sağ üst kadranda ve sağ skapula lokalizasyonunda hissedilen bu ağrı biliyer kolik olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca hastaların mide bulantısı ve kusma şikayetleri de olabilir. Hastalığın tanısında ultrasonografi (USG) altın standarttır (21).

Safra taşı hastalığı olanların yaklaşık % 20'si 10 yıllık süreç içerisinde akut taşlı kolesistit tanısı alırlar. ABD'de her yıl 200 bin kişi akut kolesistit tanısı almaktadır. Hastalık sistik kanal tıkanıklığına safra kesesi duvarındaki inflamatuar cevap sonrası gelişir. Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha sık görülür. Hastaların temel şikayetleri sağ üst kadran ağrısı, ateş ve bulantıdır. Sağ üst kadranın inspiryumda elle muayenesi esnasında hastanın nefes alışverişini durdurması "murphy bulgusu" olarak tanımlanır ve hastalık için tipiktir. Hastalığın tanısında sintigrafi altın standart olmasına karşın pratikte uygulama güçlüğünden dolayı hastalar USG ile tanı alırlar (22). Kronik kolesistit ise yine safra taşı ilişkilidir ve inflamasyonun uzun süreli olması durumudur. Akut taşsız kolesistit inflamasyonun safta taşı olmadan şiddetli yaygın hastalığa bağlı görülmesi durumudur. Hastalığın oluşumunda safra stazı ve safra kesesi iskemisinin rol oynadığı düşünülmektedir (23).

Koledokolitiazis, ana safra kanalında safra taşı görülmesi durumudur ve çoğu zaman kolelitiazis ile ilişkilidir (24). Semptomatik safra taşı hastalığı olanlarda hastalığın görülme oranı % 10-20'dir. Görülme sıklığı yaş ile birlikte artar.

Hastalarda genellikle sağ üst kadran karın ağrısı, ciltte ve sklerada sarılık, bulantı, kusma ve ateş görülebilir (25). Ana safra kanalında yerleşen safra taşları pankreatik kanalın tıkanmasına yol açarak veya çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla akut biliyer pankreatite neden olabilirler. Hastalık ayrıca akut kolesistit ve kolanjit gelişimine de neden olabilir (26).

Mirizzi sendromu, safra kesesi boynunda ya da sistik kanalda yerleşmiş safra taşlarının ana safra kanalına bası yapması sonucu biliyer obstrüksiyon gelişmesi durumudur (27). Hastalık safra taşı hastalığı olanların % 0,1'inde görülür ve görülme sıklığı yaş ile birlikte artar. Hastalığın uzun süreli inflamasyonuna bağlı olarak kolesistobiliyer ve kolesistoenterik fistüller gelişebilir (28). Hastalığın tanısında öncelikle USG tercih edilir. Teşhisin net olmadığı durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) tanıda kullanılır (29).

Bouveret sendromu, safra kesesinde yerleşmiş bir safra taşının kolesistoduodenal fistül veya kolesistogastrik fistül yoluyla duodenuma veya mideye geçerek gastroduodenal obstrüksiyona neden olduğu oldukça nadir görülen bir hastalıktır (30). Yaş, kadın cinsiyet, 2,5 cm'den büyük safra taşı, gastrointestinal cerrahi öyküsü hastalık için risk faktörleridir. Hastalar proksimal mekanik obstruksiyon semptomları tarif ederler. Ayrıca bulantı, kusma ve karın ağrısı da görülebilir (31). Tanıda sıklıkla BT kullanılır (32).

Safra kesesi polipleri, safra kesesi mukozasında lümene doğru oluşan parmaksı tümörlerdir. Neoplastik ve non-neoplastik karakterde olabilirler. Neoplastik safra kesesi polipleri, safra kesesi kanserine ilerleme potansiyeli olan adenomlardır (33). Boyutu 15 milimetreden (mm) büyük polipler, görüntülemede lokorejyonel yayılım belirtileri olan polipler, sapsız polipler, hastanın 50 yaşından büyük olması, Hint etnik kökenli olmak malignite açısından risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinin varlığı, polip boyutunun 10 mm'den büyük olması kolesistektomi için endikasyon oluştururlar. Risk faktörlerinin olmadığı durumlarda hastalar USG ile takip edilebilirler (34). Takiplerde polipin boyutunun 2 mm'den fazla büyümesi de kolesistektomi endikasyonudur (35). Hastalığın kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir (36).

Porselen safra kesesi hastalığı, safra kesesi iç duvarının kalsifikasyonu sonucunda duvarın mavimsi bir renk alıp kırılganlaşarak porselen görünümü

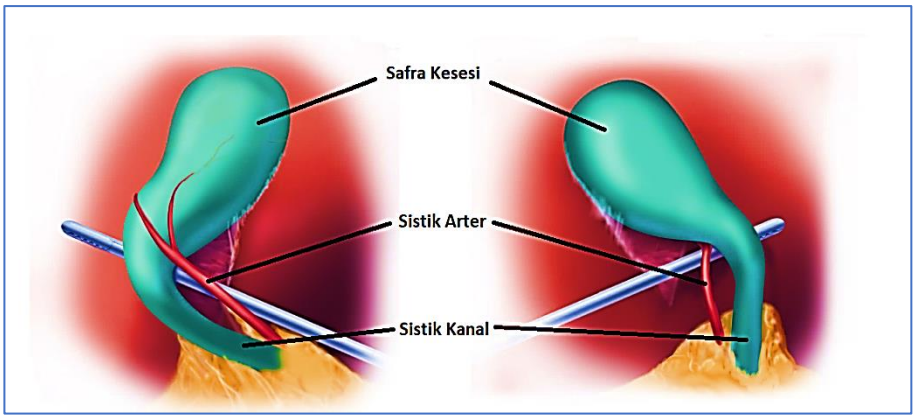
almasıdır (37). Önceleri hastalığın safra kesesi kanserleri ile yakın ilişkili olduğu düşünülse de yakın tarihli geniş çaplı bir çalışmada porselen safra kesesi tanısı alan hastalarda safra kesesi kanserinin görülme sıklığı % 6,3 olarak bildirilmiştir (38).

Safra kesesi kanseri nadir görülen bir gastrointestinal sistem malignitesidir (39). Hastalık uzun süre sessiz seyreder ve metastaz yapma eğilimi yüksektir. Bu nedenle hastalara genellikle ileri evrede teşhis konulur (40). Hastalığın mortalitesi oldukça yüksektir. Hastaların yalnızca yaklaşık % 20'si tanı anında küratif cerrahi için uygundur (41). Kadın cinsiyet, etnik köken, aile öyküsü, obezite, kronik kolesistit ve net olarak aydınlatılamamış genetik süreçler hastalık için risk faktörleridir (42).

2.5. Kolesistektomi

Kolesistektomi, semptomatik kolelitiazis, akut/kronik kolesistit, koledokolitiazis, biliyer pankreatit, safra kesesi polipleri, safra kesesi kanserleri için endike olan cerrahi prosedürdür. Ayrıca ameliyat tüm dünyada altın standart olarak laparoskopik teknikle yapılır. Pnömoperitoneum ve genel anesteziyi tolere edemeyen hastalarda ve metastatik hastalığı olan hastalarda laparoskopi tercih edilmez, açık teknik uygulanır. Tüm dünyada genel cerrahlar tarafından en sık yapılan ameliyattır. ABD'de yılda bir milyondan fazla hastaya kolesistektomi yapılmaktadır. Çok sık yapılmasının yanında ameliyatın komplikasyonları oldukça mortal seyredebilir. Anatomik olarak bu bölgenin sık varyasyon göstermesi ve hayati anatomik yapıların oluşturduğu bir kavşakta bulunması komplikasyonların en sık sebepleridir. Son yıllarda laparoskopik tekniğin standart olarak kabul edilmesi ile komplikasyon oranlarında artış izlenmiştir (3,43).

Komplikasyonların engellenmesi amacıyla ameliyat uluslararası kılavuzlarca tanımlanmış "kritik güvenli görüş" altında yapılmalıdır. Kritik güvenli görüş, sistik kanal ve sistik arter bağlanmadan önce safra kesesinin alt üçte birlik kısmının anterior ve posteriorda karaciğer yatağından ayrılması, calot üçgeni ve hepatosistik üçgenin bağ doku elemanlarından yeterince temizlenmesi, safra kesesine giren yalnızca iki tübüler yapı olduğunun gösterilmesi esasına dayanır (Şekil 2.5.) (45,46).



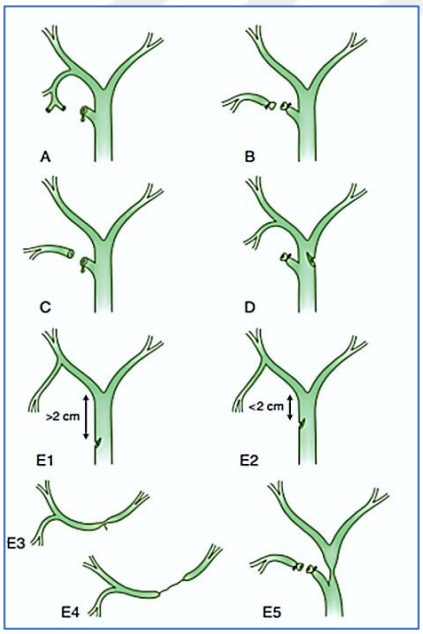
Şekil 2.5. Kolesistektomide "kritik güvenli görüş"

2.6. Kolesistektomi Komplikasyonları

Kolesistektomi komplikasyonları arasında; yara yeri enfeksiyonları, komşu organ yaralanmaları, karın içi abseler, striktürler, kanama, karın duvarı fıtıkları, safra yolu yaralanmaları ve postkolesistektomi sendromu yer alır (46). Komşu organ yaralanmaları sıklıkla abdomene giriş sırasında veya zorlu diseksiyon ve traksiyon sırasında gerçekleşir. İnsidansı % 0,2 ila % 1,1 arasında değişmektedir (47). Basit karaciğer yaralanmaları ek cerrahi işleme gerek duyulmadan onarılabilirken derin yaralanmaların yönetimi oldukça zordur. Yaralanma, hemobilia, bilioma ve subkapsüler hematom ile sonuçlanabilir. Ayrıca uzun vadede safra kaçakları da gelişebilir (48). Barsak yaralanması insidansı % 0,07 ila % 0,7 arasındadır. Sıklıkla koter teması, diseksiyon ve traksiyon sırasında gerçekleşir. Ameliyat sırasında fark edilirse onarım yapılmalıdır. Ameliyat sonrası tespit edilen duodenal yaralanmalarda cerrahi endikasyon vardır. Kolon yaralanmaları oldukça nadir görülür, ameliyat sırasında onarım yapılmalıdır (49). Kolesistektomilerde kanama prevalansı % 0,79 olarak bildirilmekle birlikte çalışmalar arasındaki ciddi farklılıklar bu verinin güvenilirliğini azaltmaktadır (47). Basit trokar yeri kanamaları olabileceği gibi, hepatik arter, hepatik ven, portal ven, sistik arter ve mezenter potansiyel kanama alanlarıdır. Kolesistektomilerde vasküler komplikasyonlar kanama ile sınırlı değildir, sistik arter dışındaki vasküler yapıların oklüzyonu da nadir görülen komplikasyonlardır. En sık yaralanan damar sağ hepatik arter ve portal vendir. Sağ hepatik arter sıklıkla sistik arter ile karıştırılarak yaralanabilir. Oklüzyon dışında bu damarlarda inflamasyona sekonder pseudoanevrizmalar da görülebilir. Vasküler

yaralanmalar tek başına olabileceği gibi bazen safra yolu yaralanmaları ile birlikte de görülebilir (50).

Safra yolu yaralanmaları, kolesistektominin en ciddi komplikasyonudur ve mortalite genellikle yüksektir. Laparoskopik teknikte insidans % 0,08 ila % 0,5 arasındadır (47). Bu oran açık cerrahiye oranla daha yüksektir. Anatomik varyasyonlar ve belirsizlikler komplikasyonlar için risk oluştururlar. Safra yolu yaralanmaları için birden fazla sınıflandırma tanımlanmıştır. Strasberg sınıflaması en çok kabul gören sınıflamadır (Şekil 2.6.) (51). Minör safra yolu yaralanmalarının tedavisinde koledok stenti ve intraabdominal drenaj yeterli olur. Majör yaralanmalar ve safra akışını engelleyen safra yolu darlıkları ancak ameliyat ile tedavi edilebilir. Ameliyatın amacı karaciğerden duodenuma safra akışının sağlanmasıdır. Koledoğun minimal yaralanmalarında primer onarım veya koledoğa T tüp yerleştirilmesi denenebilir, fakat daha ileri yaralanmalarda veya obstrüksiyonlarda koledokoenterostomi yapmak gerekebilir. Ciddi safra yolu yaralanmaları üst merkezlerde multidisipliner yönetilmelidir. Aksi takdirde komplikasyonu gidermek için yapılan ameliyat striktür, siroz ve portal hipertansiyona neden olabilir (52).



Şekil 2.6. Safra yolu yaralanmalarında "Strasberg sınıflaması".

(A) kistik kanalda veya karaciğer yatağını boşaltan minör hepatik kanallarda yaralanma; (B) safra ağacının tıkanması; (C) anormal sağ hepatik kanalın ligasyon olmadan transeksiyonu; (D) ana safra kanalının lateral yaralanması; (E) ana hepatik kanalın yaralanması (yaralanma seviyesine göre sınıflandırılmış).

Safra yolu ve vasküler yaralanmaların hemen çoğu cerrahın görsel algısı ile ilgilidir. Bu nedenle uluslararası kılavuzlarca safra yolları anatomisinin net olarak ortaya konulabilmesi amacıyla intraoperatif görüntüleme tekniklerinin kullanılması önerilmektedir (5,8).

2.7. İntraoperatif Safra Yolu Görüntüleme Teknikleri

Literatürde kolesistektomide kullanılan üç farklı intraoperatif safra yolu görüntüleme tekniği tanımlanmıştır; intraoperatif kolanjiyografi, intraoperatif kızılötesi görüntüleme, laparoskopik ultrasonografi. Tüm tekniklerin ortak noktası safra yolu yaralanmalarının engellenmesine yönelik kullanılmalarıdır (5,8,44,53).

2.7.1. İntraoperatif Kolanjiyografi

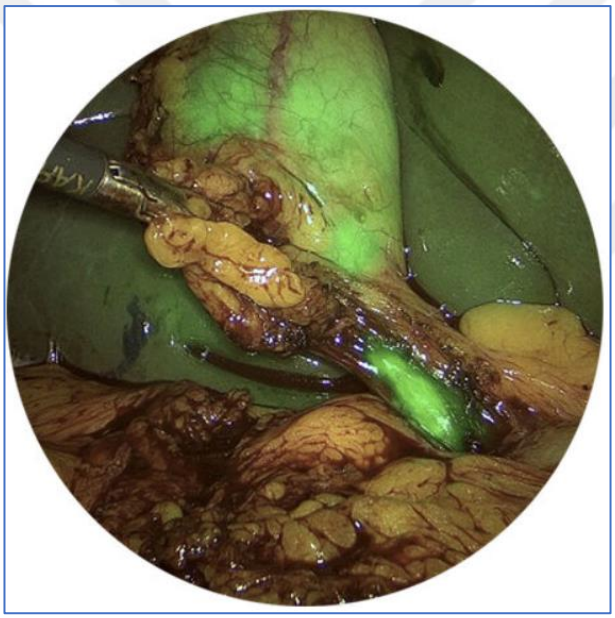
İntraoperatif kolanjiyografi (İKG), kolesistektomide sistik kanalın kanüle edilerek kontrast madde enjeksiyonu esnasında X-Ray cihazı ile direkt grafi görüntülerinin alındığı, pratikte en sık kullanılan intraoperatif görüntüleme tekniğidir (Şekil 2.7.) (54). Teknik diğer mevcut tekniklere kıyasla düşük maliyetlidir, uygulanması teknik açıdan zordur, kolay ulaşılabilirdir ve cerrahın tecrübesine nispeten bağımlıdır. Yapılan meta-analiz çalışmalarda tekniğin koledok taşlarının tespit edilmesi ve safra yolu yaralanmalarının engellenmesinde yüksek başarı sağladığına dair oldukça güçlü kanıtlar sunulmuştur. Bu kanıtlar ışığında İKG'nin kolesistektomilerde rutin kullanımı öneren çalışmalar mevcuttur (55–57). Rutin kullanımının önerilmesinin yanında bazı referanslar da maliyet, potansiyel kontrast madde ve X ışını hasarını göz önünde bulundurarak seçilmiş hastalarda tekniğin uygulanmasını önermişlerdir (58–64).



Şekil 2.7. İntraoperatif kolanjiyografi

2.7.2. İntraoperatif Kızılötesi Görüntüleme

İntraoperatif kızılötesi görüntüleme tekniği (İKÖ), kolesistektomide indosiyanin yeşili kimyasalının operasyon öncesi hastaya intravenöz yolla verildikten sonra kızılötesi teknolojiye sahip cihazlarla ameliyat sırasında görüntü alınması esasına dayanır (Şekil 2.8.) (65). Teknik oldukça maliyetlidir, uygulanması kolaydır, yüksek teknolojili cihaz gereksinimi nedeni ile ulaşılabilirliği düşüktür ve cerrahın tecrübesinden bağımsızdır. Tekniğin ameliyat süresini belirgin şekilde azalttığı ve safra yolu yaralanmalarını azalttığına yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur (11,66–69). Ayrıca İKG'ye oranla ameliyat süresinin azaltılmasında ve anatomik yapıların ortaya konulmasında daha başarılı olduğunu gösteren kanıtlar da vardır (70).



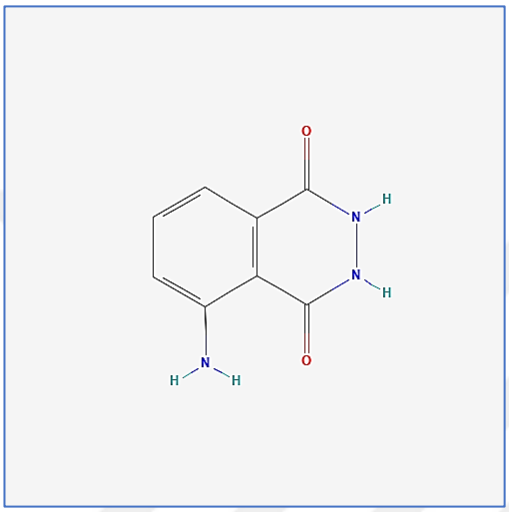
Şekil 2.8. İntraoperatif kızılötesi görüntüleme

2.7.3. Laparoskopik Ultrasonografi

Laparoskopik ultrasonografi (LUS), laparoskopik kolesistektomi sırasında safra yollarının ve komşu anatomik yapıların USG ile değerlendirildiği görüntüleme tekniğidir. Teknik anatomik yapıların belirlenmesi açısından diğer tekniklere kıyasla oldukça başarılıdır (71). Tekniğin maliyeti düşüktür, uygulanması kolaydır, ulaşılabilirliği yüksektir. Tekniğin en göze çarpan özelliği ve dezavantajı uygulayabilecek yeterlilikteki cerrah sayısının yok denecek kadar az olmasıdır, bu haliyle tekniğin başarısı uygulayan kişinin tecrübesi ile yakından ilişkilidir (72).

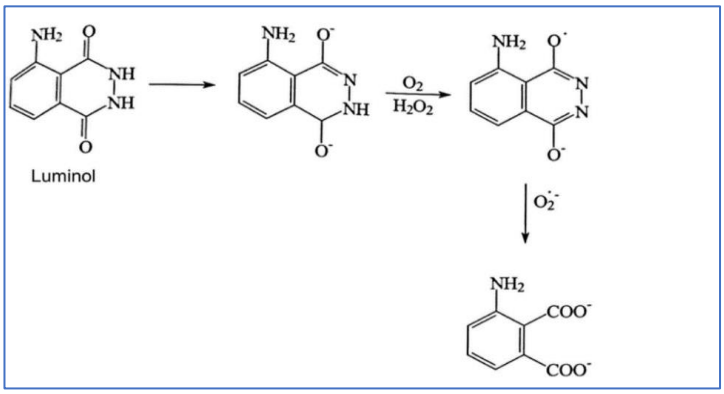
2.8. Kemilüminesans

Kemilüminesans, kimyasal reaksiyonlar sırasında belli moleküllerin fazla enerjiyi ışık olarak ortaya çıkardığı bir ışıma reaksiyonudur. Uzun zamandır günlük pratikte kemilüminesans reaksiyonu için en çok bilinen ve kullanılan kimyasal molekül luminoldür ($C_8H_7N_3O_2$) (Şekil 2.9.) (73). Reaksiyon günümüzde biyomedikal, farmasötik, gıda analizleri, adli tıp gibi çok sayıda alanda sıklıkla kullanılmaktadır (74).



Şekil 2.9. Luminolün kimyasal yapısı

Luminol reaksiyonu aktivatör ve katalizör varlığında alkali ortamda gerçekleşir (Şekil 2.10.) (75). Aktivatör olarak oksitleyici maddeler kullanılır, en sık kullanılan oksitleyici hidrojen peroksittir (H_2O_2). Katalizör olarak genellikle potasyum ferrisiyanür ($K_3[Fe(CN)_6]$), alkali ortam oluşturmak için ise sodyum hidroksit (NaOH) kullanılır. Luminolün kullanıldığı reaksiyonlarda ortama mavi ışık yayılır (76).



Şekil 2.10. Luminol reaksiyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (HADYEK) etik kurul onayı alınmıştır (08.09.2022 tarihli toplantı, protokol no:277).

İnsan vücuduna olan anatomik benzerlik ve cerrahi uygulanabilirlik göz önünde bulundurularak New Zelland White ırkı tavşanlar deney hayvanı olarak belirlendi. Bir ila üç yaş aralığında, üç ila beş kg ağırlığında, dişi cinsiyetli 12 adet tavşan Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki (GAÜNDAM) kafeslerine yerleştirildi. 12 adet tavşan rastgele her biri 3'er tavşandan oluşan dört eş gruba ayrıldı. Gruplara rastgele A,B,C ve K isimleri verildi. K grubu kontrol grubu olarak belirlendi. Gruplar içinde tavşanlar numaralandırıldı (Tablo 3.1.). Her tavşan deney süresince kendine ait kafesinde takip edildi. Deney öncesinde tavşanlar 15 gün süre ile izlendi. Bu süreçte tüm tavşanlar sağlıklı idi, beslenme bozukluğu ve hastalık belirtileri görülmedi. Tüm izlem süresince tavşanlar kafeslerinde birbirini takip eden 12 saatlik periyotlarla aydınlık ve karanlık ortamda takip edildi.

Tablo 3.1. Deney grupları

Gruplar	**Tavşanlar**		
A	A1	A2	A3
B	B1	B2	B3
C	C1	C2	C3
K	K1	K2	K3

Cerrahi öncesi tüm tavşanların kulak venlerinden kan örneklemesi yapıldı. Alınan örnekler biyokimya ve hemogram tüplerine yerleştirildi. Kan örneklerinden daha sonra istatistiksel analiz yapılmak üzere Gaziantep Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda hemogram tetkiki için Sysmex XN-1000 markalı cihaz kullanılarak, biyokimyasal tetkikler için BECKMAN COULTER marka AU5800 model cihaz kullanılarak hemogram, üre, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), c-reaktif protein (CRP),

laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri çalışıldı. Elde edilen veriler Excel programında oluşturulan veri tabanına işlendi.

Çözeltilerin hazırlanması: Deneyde kemilüminesans etkisinden yararlanmak üzere luminol ($C_8H_7N_3O_2$), ortamı alkali yapmak amacıyla sodyum hidroksit (NaOH), katalizör olarak potasyum ferrisiyanür ($K_3[Fe(CN)_6$) ve oksitleyici olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) tercih edildi. Kimyasallar temin edildi (Tablo 3.2.). Kimyasal maddelerin sterilizasyonundan sonra bu kimyasallardan oluşan farklı derişimlerde dört farklı çözelti hazırlandı. Çözelti A, 0,25 miligram (mg) luminol ve 1 mg sodyum hidroksitin 500 mL distile su içinde çözünmesi ile; Çözelti B, 0,5 mg luminol ve 1 mg sodyum hidroksitin 500 mL distile su içinde çözünmesi ile; Çözelti C, 1 mg luminol ve 1 mg sodyum hidroksitin 500 mL distile su içinde çözünmesi ile; Çözelti D, 1,25 mg potasyum ferrisiyanür ve 3 mg hidrojen peroksitin 500 mL distile su içinde çözünmesi ile elde edildi. Çözeltilerin hazırlanması ve kullanılan kimyasalların derişimlerinin belirlenmesinde, çeşitli üniversiteler ve uluslararası kuruluşlar tarafından uygulanmış ve yayınlanmış deneylerden faydalanıldı (Tablo 3.3.) (77–81).

Tablo 3.2. Deneyde kullanılan kimyasallar

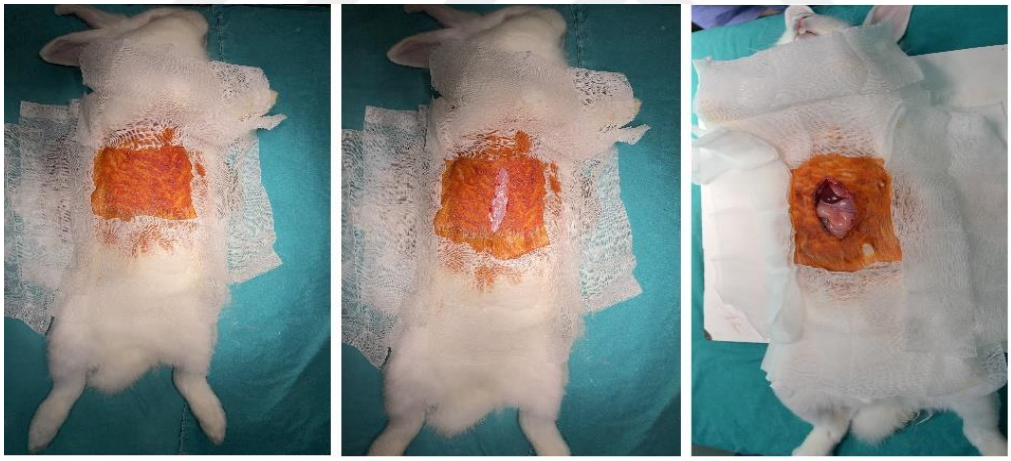
Kimyasal Adı	Kimyasal Formül	Firma	Ürün Kodu	Saflık
Luminol	$C_8H_7N_3O_2$	Sigma Aldrich	123072-2.5G	% 97
Sodyum Hidroksit	NaOH	Norateks Kimya	LB.NOR.117110.1000	% 99,9
Potasyum Ferrisiyanür	$K_3[Fe(CN)_6$	ZAG Kimya	ZK.100725	% 99,45
Hidrojen Peroksit	H_2O_2	Şifa Kimya	7722-84-1	% 3

Tablo 3.3. Çözeltilerin hazırlanması

Çözeltiler (500 mL)	Luminol	Sodyum Hidroksit	Potasyum Ferrisiyanür	Hidrojen Peroksit
Çözelti A	0,25 mg	1 mg	-	-
Çözelti B	0,5 mg	1 mg	-	-
Çözelti C	1 mg	1 mg	-	-
Çözelti D	-	-	1,25 mg	3 mg

GAÜNDAM'da uygun cerrahi alan hazırlanması ve malzeme temininin ardından deney aşamasına geçildi.

Cerrahi Prosedür: Tüm tavşanlar sırası ile sırt üstü yatar pozisyona alınarak sedasyon için intramüsküler (im) yolla ketamin (35 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu uygulandı. Tam sedasyon sağlandıktan sonra cerrahi alan tüylerden arındırılarak povidon iyot ile antisepsi sağlandı, uygun cerrahi örtünme sonrası göbek üstü orta hat insizyon ile abdomene ulaşıldı (Şekil 3.1.). Karaciğer, safra kesesi ve safra yolları eksplore edildi. Safra kesesi çift lümenli kanül ile kanüle edilerek; K grubundaki tavşanlarda 2 mL distile su, A grubundaki tavşanlarda 1 mL çözelti A ve 1 mL çözelti D, B grubundaki tavşanlarda 1 mL çözelti B ve 1 mL çözelti D, C grubundaki tavşanlarda 1 mL çözelti C ve 1 mL çözelti D eş zamanlı olarak tek bir kanülle sistik kanala bağlanan ayrı kanüllerden enjekte edildi. Enjeksiyon sırasında görüntü alınmasının ardından tüm tavşanlar için karın katları anatomisine uygun şekilde kapatılarak işleme son verildi (Şekil 3.2.).

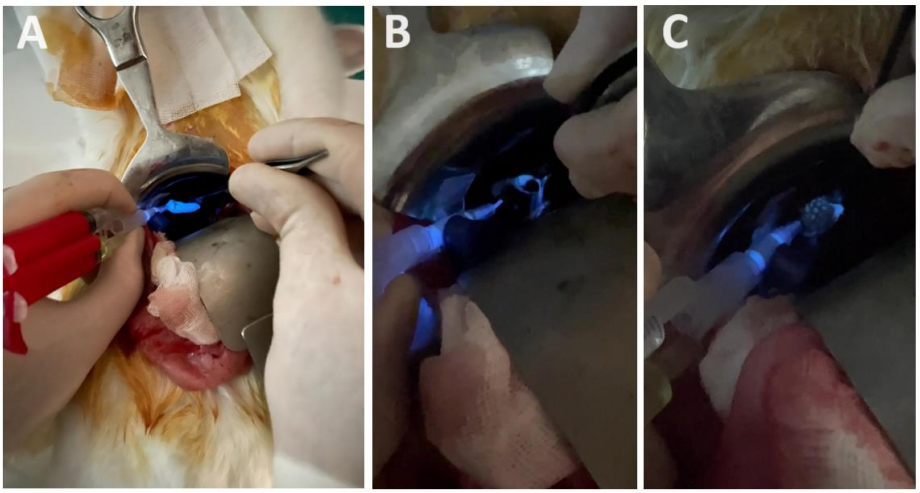


Şekil 3.1. Cerrahi hazırlık ve insizyon



Şekil 3.2. İnsizyon kapatılması

A, B ve C grubundaki tavşanlarda çözeltilerin safra kesesine enjeksiyonu sırasında tam karanlık ortamda safra yollarında ışıma görüldü. Işımalar profesyonel kamera (Canon EOS 2000D) ile kayıt altına alındı (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. Luminol ile intraoperatif safra kesesi ve safra yolu görüntülenmesi
(A); safra kesesi, (B); safra yolları, (C); hidropik safra kesesi

Tavşanlar işlem sonrası kendilerine ait kafeslere alınarak 48 saat süre ile takibe alındı. 48 saatlik takipte tavşanlarda excitus ve şiddetli hastalık belirtisi gözlenmedi. 48 saatlik takip sonrası tüm tavşanlar tekrar ameliyata alındı, aynı prosedürler izlenerek abdomen eksplore edildi. İkinci kez kan örneklemesi yapılarak daha önce çalışılan hemogram ve biyokimyasal parametreler ile kıyas yapılması amacı ile tekrar çalışıldı. Histopatolojik inceleme yapmak amaçlı tüm tavşanlardan karaciğer, safra yolları, duodenum, böbrek ve pankreastan doku örneklemesi yapıldı. Alınan doku örnekleri formaldehit içinde saklandı. Tavşanlar deney tamamlandıktan sonra kansız bırakma tekniği ile sakrifiye edildi.

3.1. Kandaki Parametrelerin Ölçümü

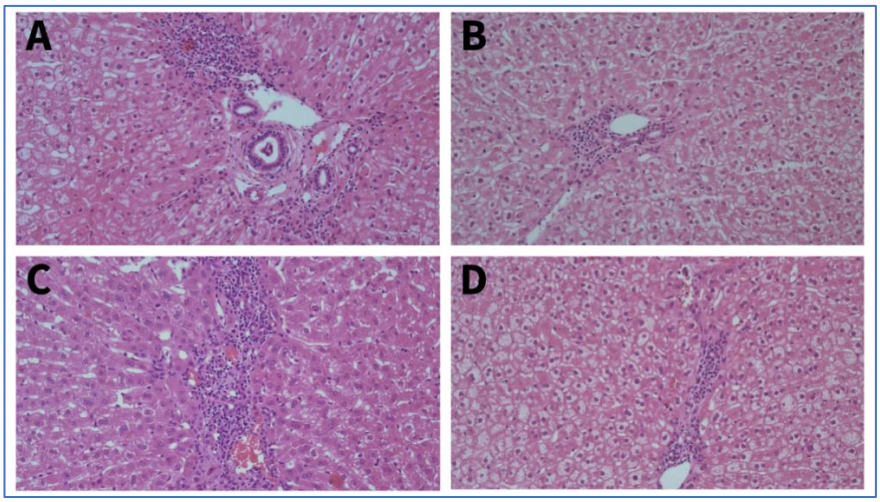
Tavşanlardan deney öncesinde ve 48 saatlik izlemin sonunda hemogram, üre, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, LDH değerleri ölçüldü. Tüm kan analizleri Gaziantep Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Hemogram tetkiki için Sysmex XN-1000 markalı cihaz, biyokimyasal tetkikler için BECKMAN COULTER marka AU5800 model cihaz kullanıldı. Ölçüm sonuçları kaydedildi.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Gaziantep Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında % 10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edilen spesimenler otomatik doku takip cihazında takip işlemleri gerçekleştirildikten sonra sırasıyla gömme, kesme ve boyama işlemlerinin ardından değerlendirilmeye uygun preparatlar olarak hazırlandı. Histomorfolojik değerlendirme Nicon E600 model ışık mikroskobu kullanılarak uzman bir patolog eşliğinde yapıldı. Karaciğer dokusundaki hasar "histolojik aktivite indeksi" kriterleri baz alınarak incelendi (Tablo 3.4.) (82). Örneklenen tüm karaciğer spesimenlerinde olası doku hasarı modifiye histolojik aktivite indeksi kriterleri ışığında skorlandı (Şekil 3.4.) (Tablo 3.5.).

Tablo 3.4. Histolojik aktivite indeksi

Modifiye HAİ derecelendirmesi **Nekroinflamatuvar skorlar**	**Skor**
A. Periportal veya periseptal interface hepatitis ("piecemeal" nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların % 50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların % 50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz+seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz+çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Parasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal ("spotty") Nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (bazı veya tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (bazı veya tüm portal alanlarda)	4



Şekil 3.4. Karaciğer spesimenlerinin mikroskobik görüntüleri

(A) A3 tavşanı; (B) B2 tavşanı; (C) C3 tavşanı; (D) K2 tavşanı (Hematoksilen-Eozin boyama, 200x büyütme)

Tablo 3.5. Histolojik aktivite indeksi, skorlama

Tavşan	Histolojik Aktivite İndeksi Skoru
A1	7
A2	6
A3	6
B1	4
B2	4
B3	3
C1	6
C2	7
C3	6
K1	5
K2	6
K3	4

Tüm tavşanlardan alınan, pankreas, safra yolları ve duodenum dokuları da aynı işlemlere tabi tutularak histopatolojik olarak değerlendirildi, tüm spesimenlerde inflamasyon bulgusuna rastlanmadı. Tavşanlar arasında pankreas, safra yolları ve duodenumdan alınan örneklerde doku hasarı açısından farklılık saptanmadı. Ayrıca olası nefrotoksik etkilerin mevcudiyeti için renal parankim örnekleri interstisyel nefrit açısından değerlendirildi, hiçbir tavşanda nefrit bulgusuna rastlanmadı.

3.3. İstatistiksel Analiz ve Yöntem

Veriler, IBM SPSS.23 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktarılarak istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi, varyans homojenlikleri ise Levene's Testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. 3 ve üzeri normal dağılım gözlenmeyen kıyaslamalarda ise Kruskal Wallis-H Testi uygulandı. Kategorik verilerin analizinde Ki kare testi uygulanmıştır. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

3.4. Güvenlik ve Toksisite

Luminol, uygun bir oksitleyici ajan ile karıştırıldığında kemilüminesans sergileyen kimyasal moleküldür. Birçok polar organik çözücüde çözünür, ancak suda çözünmez, rengi beyazdan soluk sarıya değişen toz halinde bulunur. Luminol gastrointestinal sistemden emilir, hızla metabolize olur ve idrarla atılır. Ayrıca luminol ve metabolitleri dokularda birikmez. Enteral yolla alınan luminolün % 90'ı idrarla, geri kalanı feçesle olmak üzere tamamı 24 saat içinde vücuttan uzaklaştırılır (83).

Potasyum ferrisiyanür, başlıca boya endüstrisi, fotoğrafçılık ve maden sanayiinde kullanılmaktadır. İnsanda düşük toksisiteye sahiptir, toksik etkileri bileşiğin derişik çözeltilerine direk temas halinde ortaya çıkmakla birlikte; geçici ve basit önlemler alınarak engellenebilir (84,85).

Hidrojen peroksit, ilaç ve gıda endüstrisinde sıklıkla kullanılan FDA tarafından güvenli kabul edilmiş bir kimyasaldır. Genellikle % 3 derişimli çözeltiler halinde kullanılır. Yüksek derişimli çözeltiler oral alım sonrası insan sağlığı açısından tehlike oluşturabilir (86).

Sodyum hidroksit, suda çözünen bazik bir kimyasaldır. Solunması halinde öksürük, boğaz ağrısı; cilt ile teması halinde ciltte kızarıklık, ağrı; göz ile teması halinde bulanık görme, gözde kızarıklık; yutulması halinde kusma, karın ağrısı ve ciddi yan etkiler oluşturabilir (87–89).

Deneyde kullanılacak kimyasal maddeler Gaziantep Üniversitesi Merkezi Sterilizasyon Ünitesi'nde etilen oksit tekniği ile sterilize edildi. Kimyasal çözeltilerin

hazırlanması ve deney tavşanlarına uygulanması esnasında kimyasal maddelerin olası toksik etkilerine karşı koruyucu gözlük, önlük ve çeşitli koruyucu ekipmanlar kullanıldı. Deney öncesi deneyin gerçekleştirileceği ortam cerrahi koşullara ve sterilizasyon kurallarına uygun şekilde hazırlandı. Kullanılacak tüm kimyasal maddelerin olası toksik etkileri göz önünde bulundurularak gerekli tedbirler alındı (83–89) (Tablo 3.6).

Tablo 3.6. Kimyasal maddelerin toksik etkileri ve LD50 değerleri

Kimyasal	**Toksik Etki**	**LD50 (mg/kg)**	**Temas Şekli**
Luminol ($C_8H_7N_3O_2$) (SigmaAldrich) (Saflık: % 97) Ürün kodu: 123072-2.5G	Temas halinde cilt, göz ve solunum yolları tahrişine neden olabilir	>500 (sıçan)	Oral
Sodyum Hidroksit (NaOH) (Norateks Kimya) (Saflık: % 99,9) Ürün kodu: LB.NOR. 117110.1000)	Solunması halinde öksürük, boğaz ağrısı; cilt ile teması halinde ciltte kızarıklık, ağrı; göz ile teması halinde bulanık görme, gözde kızarıklık; yutulması halinde kusma ve karın ağrısına neden olabilir	40 (fare) 2000 (rat)	İntraperitoneal Oral
Potasyum Ferrisiyanür ($K_3[Fe(CN)_6]$) (ZAG Kimya) (Saflık: % 99,45) Ürün kodu: ZK.100725	Direkt temas halinde gözde ve ciltte tahriş oluşturabilir, solunduğu takdirde hafif öksürük ve boğaz ağrısı, deri ve göz ile teması halinde kırmızılık ve ağrı, yutulduğu takdirde karın ağrısı, mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir	2970 (fare)	Oral
Hidrojen Peroksit (H_2O_2) (Şifa Kimya) (Saflık: % 3) Ürün kodu: 7722-84-1	Yüksek derişimli çözeltileri oral alımda toksik etki oluşturabilir (çalışmamızda düşük derişimli çözelti kullanıldı).	2000 (fare) 820 (tavşan)	Oral

4. BULGULAR

Çalışmada toplamda 12 tavşan kullanıldı, tavşanlar üçer tavşan olacak şekilde dört eş gruba ayrıldı. Kontrol grubuna K, diğer gruplara A, B, C isimleri verildi. Tavşanların histolojik aktivite indeksine bakıldığında beş tavşanın (% 41,7) histolojik aktivite indeksi 6 çıktı, üç tavşanın (% 25) histolojik aktivite indeksi 4 çıktı (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Deney grupları ve histolojik aktivite indeksi dağılımı

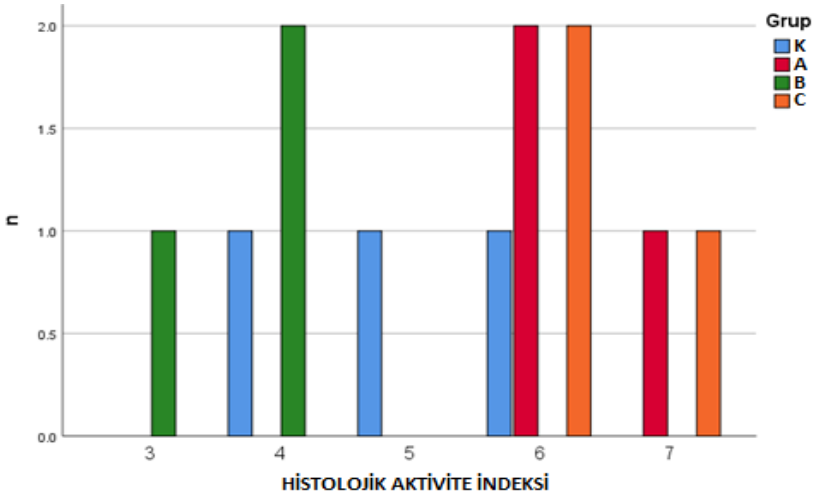
Grup	**n**	**%**
K	3	25,0
A	3	25,0
B	3	25,0
C	3	25,0
Histolojik Aktivite İndeksi		
3	1	8,3
4	3	25,0
5	1	8,3
6	5	41,7
7	2	16,7

Gruplara göre histolojik aktivite indeksine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05). B grubundaki 2 tavşanın (% 66,7) histolojik aktivite indeksi 4, A grubu ve C grubundaki 2'şer tavşanın (% 66,7) histolojik aktivite indeksi 6 bulundu. B grubundaki tavşanların histolojik aktivite indeksi, A grubu ve C grubundaki tavşanlara göre düşüktü (Tablo 4.2.) (Şekil 4.1.).

Tablo 4.2. Gruplara göre histolojik aktivite indeksi dağılımı

	Grup				
	K	**A**	**B**	**C**	
Histolojik Aktivite İndeksi	**n (%)**				**p**
3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	
4	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	
5	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,435
6	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	2 (66,7)	
7	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	

p<0,05



Şekil 4.1. Gruplara göre histolojik aktivite indeksi dağılımı

Laboratuvar değişim sonuçlarına bakıldığında AST, ALT, üre, kreatinin, platelet ortalama değerlerinde artış olurken; ALP, total bilirubin, LDH, CRP, WBC ve hemoglobin ortalama değerlerinde azalma olduğu saptandı. Direkt bilirubin değer ortalaması aynı bulundu (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Deney öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçlarındaki değişimler

	Ort	**SS**	**Medyan**
AST Değişim	63,83	154,18	1,50
ALT Değişim	94,75	206,55	-10,00
ALP Değişim	-19,67	41,74	-3,50
GGT Değişim	0,08	4,08	0,00
Total Bilirubin Değişim	-0,21	0,39	-0,06
Direkt Bilirubin Değişim	0,0	0,02	0,00
LDH Değişim	-76,500	753,33	147,50
CRP Değişim	-0,04	0,05	-0,05
ÜRE Değişim	14,08	40,17	-4,00
Kreatinin Değişim	0,49	0,80	0,13
WBC Değişim	-0,43	3,54	-0,48
Hemoglobin Değişim	-0,75	0,71	-0,90
Platelet Değişim	112,42	158,85	103,50

Gruplara göre laboratuvar değer medyan değişimlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi (p>0,05) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Gruplara göre laboratuvar sonuçlarındaki değişimler

	Grup												
	K			**A**			**B**			**C**			
	ort	SS	Medyan	ort	SS	Medyan	ort	SS	Medyan	ort	SS	Medyan	p
AST Değişim	26,67	101,37	-1,00	-25,00	59,66	-30,00	-43,33	54,56	-31,00	297,00	35,37	288,00	0,261
ALT Değişim	25,33	116,00	-34,00	-19,33	4,93	-17,00	-45,00	76,27	-4,00	418,00	50,59	441,00	0,083
ALP Değişim	0,67	12,90	-3,00	-36,00	53,33	-18,00	-17,67	35,10	-1,00	-25,67	65,26	-4,00	0,721
GGT Değişim	-2,67	4,16	-4,00	-1,00	3,61	-2,00	-0,67	1,15	0,00	4,67	3,79	3,00	0,089
Total Bilirubin Değişim	0,01	0,17	-0,04	-0,31	0,51	-0,04	-0,44	0,61	-0,26	-0,09	0,05	-0,07	0,721
Direkt Bilirubin Değişim	0,02	0,03	0,01	-0,01	0,02	-0,01	-0,01	0,01	-0,02	0,01	0,02	0,00	0,180
LDH Değişim	215,67	150,61	241,00	-211,33	891,54	-11,00	-825,00	860,73	-701,00	514,67	207,42	558,00	0,083
CRP Değişim	0,00	0,04	-0,01	-0,06	0,01	-0,06	-0,07	0,09	-0,07	-0,03	0,05	-0,04	0,083
ÜRE Değişim	1,00	21,00	10,00	-11,67	3,51	-12,00	-11,00	9,54	-16,00	78,00	3,00	78,00	0,083
Kreatinin Değişim	0,53	1,26	0,36	-0,03	0,03	-0,04	0,07	0,16	-0,01	1,40	0,21	1,51	0,083
WBC Değişim	4,07	2,96	3,89	-1,46	1,34	-0,93	-3,84	2,91	-5,51	-0,49	0,52	-0,48	0,261
Hemoglobin Değişim	-0,27	1,27	-0,90	-0,63	0,25	-0,60	-1,10	0,60	-1,10	-1,00	0,26	-0,90	0,721
Platelet Değişim	85,00	59,27	96,00	180,00	71,63	175,00	230,33	222,10	303,00	-45,67	120,35	12,00	0,083

$p<0,05$

5. TARTIŞMA

İntraoperatif safra yolu görüntüleme teknikleri uluslararası kılavuzlarca önerildiği üzere safra yollarının iyatrojenik yaralanmalarının önlenmesinde kullanılan etkili yöntemlerdir. Literatür detaylı olarak tarandığında üç farklı görüntüleme tekniği ile karşılaşılmaktadır: İKG, İKÖ ve LUS (5,8). Genel cerrahlar özellikle zorlu kolesistektomilerde bu tekniklere sıklıkla başvururlar. Bu tekniklerin birbirlerine olan avantajları ve cerrahın tecrübesi cerrahın seçimini belirler.

Literatür incelendiğinde, başta intraoperatif kolanjiyografi olmak üzere tüm görüntüleme tekniklerinin safra yolu yaralanmalarını ve sağlık maliyetlerini azaltmadaki etkinliği yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (69,90–92). Rysted ve ark. (93) tarafından yayınlanan, iki milyonun üzerinde hastanın değerlendirildiği geniş çaplı bir meta-analizde intraoperatif kolanjiyografinin safra yolu yaralanmalarını tespit etmedeki etkinliği ve bu yönüyle sağlık maliyetlerini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu nedenle Rysted ve arkadaşları intraoperatif kolanjiyografinin kolesistektomide rutin olarak uygulanmasını önermişlerdir. Laparoskopik ultrasonografi ve intraoperatif kızılötesi görüntüleme ek cihaz gereksinimi nedeni ile yüksek maliyetli tekniklerdir. Bizim çalışmamızda kullandığımız luminol kimyasalının (Sigma Aldrich, saflık: % 97, ürün kodu: 123072-2.5G) piyasa değerinin 66,7 Euro olduğunu, intraoperatif kolanjiyografide kullanılan kontrast maddenin (Omnipaque 300 mg/ml, 50 ml, HealthCare) piyasa değerinin yaklaşık 55 Amerikan Doları olduğunu görmekteyiz (94,95). Luminolün bu fiyat karşılığında elde edilen miktarının yüzlerce hastada tekniğin uygulanmasına yeterli olacağını düşündüğümüzde, uyguladığımız tekniğin maliyet yönünden intraoperatif kolanjiyografiye göre daha az maliyetli olduğunu görmekteyiz. Uygulama kolaylığı, ulaşılabilirlik, cihaz gereksinimi olmaması, X ışını maruziyeti olmaması gibi avantajlarından dolayı bu tekniğin ileride intraoperatif kolanjiyografiye alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Laparoskopik ultrasonografinin pratikte kullanımı oldukça sınırlıdır, yalnızca belli merkezlerde tekniğin becerisine sahip cerrahlar tarafından uygulanmaktadır. Dili ve ark. (96) yayınladıkları bir meta-analizde laparoskopik ultrasonografinin zorlu biliyer anatomiye sahip olan hastalarda intraoperatif kolanjiyografiye göre daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Hublet ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmada

laparoskopik ultrasonografi safra taşlarının tespitinde ve safra yolu yaralanmalarının önlenmesinde intraoperatif kolanjiyografiye üstün bulunmuştur. İntraoperatif kızılötesi görüntüleme oldukça maliyetli ve kullanımı oldukça sınırlı olan bir diğer intraoperatif safra yolu görüntüleme tekniğidir. Liu ve ark. (98) tarafından yapılan 2221 hastanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında intraoperatif kızılötesi görüntülemenin kontrol grubu ile kıyaslandığında daha kısa ameliyat süresi, safra yollarını tanımlamadaki üstünlüğü, açık cerrahiye dönüşte ve hastanede yatış süresinde azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Lim ve ark. (99) yedi çalışmanın ve 481 hastanın dahil edildiği çalışmada kızılötesi görüntüleme ile intraoperatif kolanjiyografiyi kıyaslamışlar, kızılötesi görüntülemenin daha güvenli ve safra yollarını göstermede daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Laparoskopik ultrasonografi ve intraoperatif kızılötesi görüntüleme ile çalışmamızda uyguladığımız teknik arasında kıyaslama yapılabilmesi için tekniğin insanda uygulanması ve daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Ancak laparoskopik ultrasonografinin uygulamadaki kısıtlılığı ve öğrenme güçlüğü, intraoperatif kızılötesi görüntülemenin uygulamadaki kısıtlılığı ve yüksek maliyeti de akılda tutulmalıdır. Bu nedenle bu yöntemlerin günümüzde rutin kullanıma girmesi pek mümkün olmamıştır.

Literatürde luminolün toksikolojisi üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ratlar üzerinde yapılan çalışmada LD50 değeri >500 mg/kg olarak hesaplanmıştır (83). Sanders ve ark. (100) ratlarda luminol metabolizması ve toksikolojisi üzerine yaptıkları çalışmada ratlara değişik dozlarda (0,5/5/50 mg/kg) ve farklı yollarla luminol uygulayarak; ratlarda oral ve intravenöz yolla verilen luminolün verilen dozdan bağımsız hemen tamamının gastrointestinal sistemden hızla emilerek idrarla (% 90) ve feçesle (% 10) vücuttan uzaklaştırıldığını ve dokularda birikim olmadığını, luminol metabolizmasının insanda benzer olduğundan dolayı insanda kayda değer toksik etki beklemediklerini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda tamamı yaklaşık üç kg ağırlığındaki A grubundaki tavşanlara 0,0005 mg, B grubundaki tavşanlara 0,001 mg, C grubundaki tavşanlara 0,002 mg luminolü intrabiliyer olarak enjekte ettik. Sanders ve arkadaşlarının uyguladığı en düşük doz ile çalışmamızdaki luminol dozları kıyaslandığında, çalışmamızda en az 1000 kat düşük doz luminol uygulandığını görmekteyiz. Dolayısıyla çalışmamızda luminol kaynaklı toksik etki ve dokularda birikim olmasını beklemeyerek luminol uyguladık.

Sakorafas ve ark. (101) 72 hastayı Bickel ve ark. (102) 1034 hastayı dahil ettikleri çalışmalarda laparoskopik kolesistektomiden sonra karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı artış olmadığı sonucuna varılmıştır. Hasukic ve ark. (103) tarafından yapılan bir çalışmada laparoskopik kolesistektomiden sonra total bilirubin, ALP, GGT ve LDH değerlerinin değişmediğini, AST ve ALT değerlerinin ılımlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Güven ve ark. (104) tarafından yapılan bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda AST, ALT, GGT ve LDH düzeylerindeki artışın pnömoperitoneuma bağlı olarak açık tekniğe oranla daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Saber ve ark. (105) yayınladıkları çalışmada AST ve ALT değerlerinin laparoskopik kolesistektomide açık tekniğe oranla daha fazla artış gösterdiğini, bu artışın karaciğer yetmezliği olmayan hastalarda klinik olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Wewelwala ve ark. (106) intraoperatif kolanjiyografinin postoperatif karaciğer fonksiyon testleri (ALT, ALP, GGT) üzerine etkisini araştırdıkları ve 177 hastayı dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada, laparoskopik kolesistektomide intraoperatif kolanjiyografi uygulanan hasta grubunda ALT ve GGT'nin intraoperatif kolanjiyografi uygulanmayan hastalara göre daha fazla artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda deney hayvanlarında cerrahi sonrası AST, ALT değerlerinde ortalama olarak artış, ALP değerlerinde ortalama olarak azalış oldu, GGT değerlerinde ise değişim olmadı. Tüm bu değerler için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptamadık.

Mattila ve ark. (107) intraoperatif kolanjiyografi uygulanan 324 hastayı dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada, X ışınlarına bağlı hastaların maruz kaldığı radyasyon dozunun ihmal edilecek kadar düşük seviyede olduğunu bildirmişlerdir. İntraoperatif kolanjiyografide kontrast madde ilişkili nefropati ihmal edilebilecek düzeydedir. Shinoura ve ark. (108) tarafından yapılan bir çalışmada kontrastlı bilgisayarlı tomografiyi takiben 72 saat içinde kontrast madde ile safra yolu görüntülenmesinin nefropati ile ilişkili olduğu özellikle kreatinin değeri işlem öncesinde yüksek olan hastalarda bu riskin arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte literatürde nadir olarak kolanjiyografi ilişkili akut tübüler nekroz olgularına da rastlanılmaktadır (109,110). Çalışmamızda tüm tavşanlardan cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 48. saatte alınan serum örneklerinde çalışılan üre ve kreatinin değerlerinde ortalama olarak artış oldu fakat deney grupları arasında istatistiksel

olarak anlamlı değişim olmadı. Ayrıca cerrahiden 48 saat sonra tüm tavşanların böbreklerinden alınan doku örneklerinde tüm gruplarda nefropati lehine bulgu saptamadık. Bununla birlikte kontrol grubu ile birlikte tüm deney gruplarında ılımlı kreatinin ve üre artışlarının cerrahi stres ve cerrahi sonrası nütrisyonel değişikliklere bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Butt ve ark. (111) tarafından yayınlanan ve laparoskopik kolesistektomi yapılan 54 hastanın dahil edildiği bir çalışmada cerrahi sonrası hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerinde düşüş, lökosit değerlerinde ise yükseliş olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada lökosit sayısının artışı travmaya cevap ile ilişkilendirilmiştir. Biz çalışmamızda deney hayvanlarında hemoglobin ve lökosit değerlerinde ortalama olarak azalış, platelet değerinde ortalama olarak artış olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte deney grupları arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Zarrinpar ve ark. (112) tarafından yapılan çalışmada 37 hasta üzerinde indosiyanin yeşilinin farklı dozları ile intraoperatif kızılötesi görüntüleme yapılmış ve buna bağlı gelişen komplikasyon bildirilmemiştir. Esposito ve ark. (113) yaptıkları prospektif çalışmada laparoskopik kolesistektomi uygulanan 43 hastayı incelemişler ve kızılötesi görüntüleme yapılan grupta hiçbir komplikasyon bildirmemişlerdir. Shaaban ve ark. (114) yaptıkları çalışmada laparoskopik ultrasonografinin tamamen güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Alvarez ve ark. (115) tarafından yapılan ve laparoskopik kolesistektomide rutin intraoperatif kolanjiyografi uygulanan 11423 hastada intraoperatif kolanjiyografi ile ilişkili hiçbir komplikasyon ve organ hasarı gelişmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm gruplardaki tavşanlardan deney öncesi ve deney sonrası 48. saatte hemogram, üre, kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, LDH değerlerini ölçtük. Hiçbir laboratuvar değerinde luminol uygulanan gruplardaki tavşanlarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadı. Ayrıca cerrahi sonrası 48. saatte tüm deney tavşanlarından pankreas, karaciğer, safra yolları, duodenum ve böbrekten alınan doku örnekleri histopatolojik incelemeye tabi tutuldu, kontrol grubu ve luminolün farklı dozlarının ve diğer kimyasalların uygulandığı gruplar arasında doku hasarı açısından histopatolojik olarak anlamlı fark saptamadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile kolesistektomide mevcut intraoperatif görüntüleme tekniklerine alternatif olabilecek özgün bir teknik geliştirmeyi hedefledik. Deney tavşanlarında luminol isimli kimyasalın kemilüminesans etkisinden yararlanarak intraoperatif safra yolu görüntülemeyi başardık. Yapılan istatistiksel çalışma ile luminol ile birlikte diğer kimyasal maddelere maruz kalan tavşanlar ile kontrol grubundaki tavşanlar arasında doku hasarı açısından laboratuvar sonuçları ve histopatolojik olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda uyguladığımız teknik oldukça düşük maliyetli, ulaşılması ve uygulanması kolaydır; bu yönüyle mevcut tekniklere alternatif avantaj oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri; çalışmamız istatistik temelli bir çalışma olmayıp özgün bir cerrahi tekniğin ön çalışması niteliğindedir. Çalışmamızda kullanılan kimyasalların tavşanlar üzerindeki olası toksik etkilerine dair literatürde yeterli veri bulunamamıştır, ayrıca 3R (Replacement, Reduction, Refinement) ilkesi göz önünde bulundurulduğunda en az sayıda deney hayvanının zarar görmesi adına denek sayısı oldukça düşük tutulmuştur. Dolayısıyla istatistiksel sonuçlar yetersizdir. Ayrıca tavşanlar çalışmanın etkinliği açısından deney sonrası 48 saat süre ile izlenmiş olup, bu süre uzun dönem sonuçlar açısından yetersiz sayılabilir. Tüm bunlara rağmen mevcut sonuçlar çalışmanın daha geniş hayvan gruplarında güvenle uygulanabileceği sonucunu ve tekniğin gelecekte insanda kullanılması açısından ümit verici olduğunu ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Housset C, Chrétien Y, Debray D, et al. Functions of the Gallbladder. Compr Physiol. 2016;6:1549-77.
2. Lam R, Zakko A, Petrov JC, et al. Gallbladder Disorders: A Comprehensive Review. Disease-a-Month. 2021;67:101130.
3. Hassler KR, Collins JT, Philip K, et al. Laparoscopic Cholecystectomy. StatPearls. 2022. Erişim linki: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448145/. Erişim tarihi: Şubat 2023.
4. Sanford DE, An Update on Technical Aspects of Cholecystectomy. Surg Clin North Am. 2019;99:245-58.
5. Brunt LM, Deziel DJ, Telem DA, et al. Safe Cholecystectomy Multi-society Practice Guideline and State of the Art Consensus Conference on Prevention of Bile Duct Injury During Cholecystectomy. Ann Surg. 2020;272:3-23.
6. Schreuder AM, Busch OR, Besselink MG, et al. Long-Term Impact of Iatrogenic Bile Duct Injury. Dig Surg. 2020;37:10-21.
7. Pesce A, Palmucci S, La Greca G, et al. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:121-8.
8. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. World J Emerg Surg. 2021;16:30.
9. Hookman P, Unger SW, Barkin JS. Laparoscopic cholecystectomy should be routinely performed with intraoperative cholangiography. Am J Gastroenterol. 2000;95:3299-302.
10. Aziz O, Ashrafian H, Jones C, et al. Laparoscopic ultrasonography versus intra-operative cholangiogram for the detection of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of diagnostic accuracy. Int J Surg. 2014;12:712-9.
11. Shibata H, Aoki T, Koizumi T, et al. The Efficacy of Intraoperative Fluorescent Imaging Using Indocyanine Green for Cholangiography During Cholecystectomy and Hepatectomy. Clin Exp Gastroenterol. 2021;14:145-54.
12. Abou-Khalil JE, Bertens KA. Embryology, Anatomy, and Imaging of the Biliary Tree. Surgical Clinics of North America. 2019;99:163-74.
13. Esrefoglu M, Taslıdere E, Cetin A. Development of Liver and Pancreas. Bezmialem Science.2016;5:30-5.
14. Aguiar JA, Riaz A, Thornburg B. Biliary Anatomy. Semin Intervent Radiol. 2021;38:251-4.
15. Assignment Point. Gallbladder. Erişim linki: https://assignmentpoint.com/gallbladder/. Erişim tarihi: Ağustos 2023.

16. Themes UFO. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System. Basicmedical Key. 2016. Erişim linki: https://basicmedicalkey.com/gallbladder-and-the-extrahepatic-biliary-system/. Erişim tarihi: Ağustos 2023.
17. The Rabbit Liver in Health and Disease. House Rabbit Society. 2022. Erişim linki: https://rabbit.org/2011/06/the-rabbit-liver-in-health-and-disease/. Erişim tarihi: Nisan 2023.
18. Dave HD, Shumway KR, Obaidi NMA. Physiology, Biliary. StatPearls. StatPearls Publishing. 2022. Erişim linki: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537107/. Erişim tarihi: Mart 2023.
19. Boyer JL, Soroka CJ. Bile formation and secretion: An update. J Hepatol. Temmuz 2021;75:190-201.
20. Jones MW, Small K, Kashyap S, et al. Physiology, Gallbladder. StatPearls. 2022. Erişim linki: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482488/. Erişim tarihi: Mart 2023.
21. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. Journal of Midwifery & Women's Health. 2019;64:289-97.
22. Gallaher JR, Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. JAMA. 2022;327:965-75.
23. Ukegjini K, Schmied BM. Diagnosis and treatment of acute cholecystitis. Ther Umsch. 2020;77:133-46.
24. Zhang J, Ling X. Risk factors and management of primary choledocholithiasis: a systematic review. ANZ J Surg. 2021;91:530-6.
25. Podboy A, Gaddam S, Park K, et al. Management of Difficult Choledocholithiasis. Dig Dis Sci. 2022;67:1613-23.
26. Baiu I, Hawn MT. Choledocholithiasis. JAMA. 2018;320:1506.
27. Klekowski J, Piekarska A, Góral M, et al. The Current Approach to the Diagnosis and Classification of Mirizzi Syndrome. Diagnostics (Basel). 2021;11:1660.
28. Jones MW, Weir CB, Ferguson T. Porcelain Gallbladder. StatPearls.. 2022. Erişim linki: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518979/. Erişim tarihi: Mart 2023.
29. Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone Disease: Cholecystitis, Mirizzi Syndrome, Bouveret Syndrome, Gallstone Ileus. Surg Clin North Am. 2019;99:231-44.
30. Guillén-Paredes MP, Martínez-Fernández J, Flores-Funes D, et al. Bouveret syndrome management. Cir Esp (Engl Ed). 2022;100:784.
31. Su HL, Tsai MJ. Bouveret syndrome. QJM. 2018;111:489-90.
32. Brabender D, Sheikh MR, Zielsdorf S. Bouveret's Syndrome. J Gastrointest Surg. 2022;26:258-60.
33. Onuchina EV. Gallbladder polyps: modern approaches to diagnostics and treatment. Ter Arkh. 2021;93:100-7.

34. Kalbi DP, Bapatla A, Chaudhary AJ, et al. Surveillance of Gallbladder Polyps: A Literature Review. Cureus. 2021;13:e16113.

35. Riddell ZC, Corallo C, Albazaz R, et al. Gallbladder polyps and adenomyomatosis. Br J Radiol. 2023;96:20220115.

36. Valibouze C, El Amrani M, Truant S, et al. The management of gallbladder polyps. J Visc Surg. 2020;157:410-7.

37. Chowdhury MM, Khan AS, Karim R, et al. Porcelain Gallbladder: A Case Report. Mymensingh Med J. 2019;28:694-8.

38. Matsuura H, Matsushita H, Imamura R. Porcelain Gallbladder. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:A30.

39. Krell RW, Wei AC. Gallbladder cancer: surgical management. Chin Clin Oncol. 2019;8:36.

40. Baiu I, Visser B. Gallbladder Cancer. JAMA. 2018;320:1294.

41. Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. Chin Clin Oncol. 2019;8:31.

42. Roa JC, García P, Kapoor VK, et al. Gallbladder cancer. Nat Rev Dis Primers. 2022;8:69.

43. Jones MW, Guay E, Deppen JG. Open Cholecystectomy. StatPearls. 2023. Erişim linki: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448176/. Erişim tarihi: Nisan 2023.

44. Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. World J Gastrointest Surg. 2019;11:62-84.

45. The SAGES Safe Cholecystectomy Program. Strategies for Minimizing Bile Duct Injuries. 2023. Erişim linki: https://www.sages.org/safe-cholecystectomy-program/. Erişim tarihi: Ağustos 2023.

46. Alexander HC, Bartlett AS, Wells CI, et al. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. HPB. 2018;20:786-94.

47. Feng XC, Phillips E, Shouhed D. Management of Postcholecystectomy Complications. Surg Clin North Am. 2021;101:889-910.

48. de Castro SMM, Reekers JA, Dwars BJ. Delayed intrahepatic subcapsular hematoma after laparoscopic cholecystectomy. Clinical Imaging. 2012;36:629-31.

49. Schrenk P, Woisetschläger R, Rieger R, et al. Mechanism, management, and prevention of laparoscopic bowel injuries. Gastrointestinal Endoscopy. 1996;4:572-4.

50. Pesce A, Fabbri N, Feo CV. Vascular injury during laparoscopic cholecystectomy: An often-overlooked complication. World J Gastrointest Surg. 2023;15:338-45.

51. Townsend C, Beauchamp R, Evers M, et al. Sabiston Textbook of Surgery, The Biogical Basis of Modern Surgical Practice. 19th ed. Amsterdam, Elseiver; 2012.

52. Feng X, Dong J. Surgical management for bile duct injury. Biosci Trends. 2017;11:399-405.

53. van de Graaf FW, Zaïmi I, Stassen LPS, et al. Safe laparoscopic cholecystectomy: A systematic review of bile duct injury prevention. Int J Surg. 2018;60:164-72.

54. Vikipedi. Kolanjiyografi. 2020. Erişim linki: https://tr.wikipedia.org /w/index.php?title=Kolanjiyografi&oldid =21342452. Erişim tarihi: Ağustos 2023

55. Thacoor A, Pike TW, Pathak S, et al. The role of intraoperative cholangiography in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis: is magnetic resonance cholangiopancreatography needed? Ann R Coll Surg Engl. 2019;101:428-31.

56. Donnellan E, Coulter J, Mathew C, et al. A meta-analysis of the use of intraoperative cholangiography; time to revisit our approach to cholecystectomy? Surg Open Sci. 2020;3:8-15.

57. Slim K, Regimbeau JM. Intraoperative cholangiography: A century-old practice and still debated. ANZ Journal of Surgery. 2021;91:1633-1633.

58. Turco J, Ballal M, Fletcher D. What is the role of intraoperative cholangiography at cholecystectomy in the modern era? ANZ Journal of Surgery. 2021;91:1329-30.

59. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, et al. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Surg Endosc. 01 Ekim 2010;24:2368-86.

60. Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. Langenbecks Arch Surg. 2015;400:429-53.

61. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. Journal of Hepatology. 2016;65:146-81.

62. Eikermann M, Siegel R, Broeders I, et al. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). Surg Endosc. 2012;26:3003-39.

63. Brunt LM. Should We Utilize Routine Cholangiography? Adv Surg. 2022;56:37-48.

64. Rystedt JML, Montgomery AK. Author response to: Routine versus selective intraoperative cholangiography during cholecystectomy: a systematic review, meta-analysis, and health economic model analysis of iatrogenic bile duct injury. BJS Open. 2022;6:zrac054.

65. Gentek. Floresan Görüntüleme Sistemleri. 2023. Erişim linki: http://gentek.com.tr /karl-storz/endoskopik-goruntuleme-sistemleri/floresan-goruntuleme-sistemleri/. Erişim tarihi: Ağustos 2023.

66. Yoshiya S, Minagawa R, Kamo K, et al. Usability of Intraoperative Fluorescence Imaging with Indocyanine Green During Laparoscopic Cholecystectomy After Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage. World J Surg. 2019;43:127-33.

67. Iacuzzo C, Bressan L, Troian M, et al. The Added Value of Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging in Elective Laparoscopic Cholecystectomy. Surg Innov. 2022;29:716-22.

68. Dip F, Aleman J, DeBoer E, et al. Use of fluorescence imaging and indocyanine green during laparoscopic cholecystectomy: Results of an international Delphi survey. Surgery. 2022;172:S21-8.

69. Serban D, Badiu DC, Davitoiu D, et al. Systematic review of the role of indocyanine green near-infrared fluorescence in safe laparoscopic cholecystectomy (Review). Exp Ther Med. 2022;23:187.

70. Quaresima S, Balla A, Palmieri L, et al. Routine near infra-red indocyanine green fluorescent cholangiography versus intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a case-matched comparison. Surg Endosc. 2020;34:1959-67.

71. Atstupens K, Mukans M, Plaudis H, et al. The Role of Laparoscopic Ultrasonography in the Evaluation of Suspected Choledocholithiasis. A Single-Center Experience. Medicina (Kaunas). 2020;56:246.

72. Deziel DJ. Laparoscopic Ultrasound for Bile Duct Imaging during Cholecystectomy: Clinical Impact in 785 Consecutive Cases. J Am Coll Surg. 2022;234:849-60.

73. PubChem. Luminol. Erişim linki: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10638. Erişim tarihi: Eylül 2023.

74. Chandel ALS, Khan SA, Kher RS, et al. Investigation on the chemiluminescence reaction of the phenylhydrazine-luminol–peroxide system. Luminescence. 2012;27:455-8.

75. Wint N, Barrett Z, Williams G, et al. The Study of AA2024 De-Alloying Using Luminol Electrogenerated Chemiluminescence Imaging. Journal of The Electrochemical Society. 2019;166:C3417-30.

76. Kricka LJ. Chemiluminescence. Cold Spring Harb Protoc. 2018.

77. Fleming D. The Chemiluminescence of Luminol. 2023. Erişim linki: https://www.chm. bris.ac.uk/webprojects2002/fleming/experimental.htm. Erişim tarihi: Ekim 2023.

78. Chemiluminescence (Blue Light!). Science World. Erişim linki: https://www.scienceworld.ca/resource/chemiluminescence-blue-light/. Erişim tarihi: Ekim 2023.

79. Carolina S. How to Make Luminol Glow: Glowing Reaction Activity. Carolina Knowledge Center. 2022. Erişim linki: https://knowledge.carolina.com/discipline/physical-science/how-to-make-luminol-glow-glowing-reaction- activity/. Erişim tarihi: Ekim 2023.

80. Luminol and Chemiluminescence. PhysicsOpenLab. Erişim linki: https://physicsopenlab.org/2019/02/06/luminol-2/. Erişim tarihi: Ekim 2023.

81. Chemistry LibreTexts. Luminol. 2013. Erişim linki: https://chem.libretexts.org/Ancillary_Materials/Demos_Techniques_and_Experiments/Lecture_Demonstrations/Luminol. Erişim tarihi: Ekim 2023.

82. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, ve ark. Türk Patoloji Dergisi. 2023. Erişim linki: https://www.turkjpath.org/text.php3?id=131. Erişim tarihi: Ağustos 2023.

83. Larkin T, Gannicliffe C. Illuminating the health and safety of luminol. Science & Justice. 2008;48:71-5.

84. Chambers M. ChemIDplus - 0013746662 - Potassium ferricyanide - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. Erişim linki: https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/13746-66-2. Erişim tarihi: Mayıs 2021.

85. ICSC 1132 - Potassıum Ferrıcyanıde. Erişim linki: https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_version=2&p_card_id=1132. Erişim tarihi: Mayıs 2021.

86. PubChem. Hydrogen Peroxide. Erişim linki: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/784. Erişim tarihi: Nisan 2023.

87. PubChem. Sodium hydroxide. Erişim linki: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14798. Erişim tarihi: Mayıs 2021.

88. CDC-Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH): Sodium hydroxide-NIOSH Publications and Products. 2018. Erişim linki: https://www.cdc.gov/niosh/idlh/1310732.html. Erişim tarihi: Mayıs 2021.

89. CDC-Yaşam veya Sağlık İçin Anında Tehlikeli Konsantrasyonlar (IDLH): Sodyum hidroksit-NIOSH Yayınları ve Ürünleri. 2018. Erişim linki: https://www.cdc.gov/niosh/idlh/1310732.html. Erişim tarihi: Nisan 2023.

90. Palomba G, Dinuzzi VP, Sorrentino G, et al. Iatrogenic biliary leak treated by performing exploratory laparoscopic using indocyanine green (ICG) fluorescence. A case report and review of literature. Ann Ital Chir. 2022;11:S22.

91. Rystedt JML, Tingstedt B, Montgomery F, et al. Routine intraoperative cholangiography during cholecystectomy is a cost-effective approach when analysing the cost of iatrogenic bile duct injuries. HPB (Oxford). 2017;19:881-8.

92. Huesch MD, Romley J. Intraoperative Cholangiography During Cholecystectomy. JAMA. 2013;310:2673-4.

93. Rystedt JML, Wiss J, Adolfsson J, et al. Routine versus selective intraoperative cholangiography during cholecystectomy: systematic review, meta-analysis and health economic model analysis of iatrogenic bile duct injury. BJS Open. 2021;5:032.

94. Omnipaque Prices, Coupons & Savings Tips - GoodRx. Erişim linki: https://www.goodrx.com/omnipaque?form=bottle-of-infusion&dosage=50ml-of-240mg-ml&quantity=1&label_override=omnipaque. Erişim tarihi: Ekim 2023.

95. Luminol-97-521-31-3. Erişim linki: https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/aldrich/123072. Erişim tarihi: Ekim 2023.

96. Dili A, Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. World J Gastroenterol. 2017;23:5438-50.

97. Hublet A, Dili A, Lemaire J, et al. Laparoscopic ultrasonography as a good alternative to intraoperative cholangiography (IOC) during laparoscopic cholecystectomy: results of prospective study. Acta Chir Belg. 2009;109:312-6.

98. Liu Y, Peng Y, Su S, et al. A meta-analysis of indocyanine green fluorescence image-guided laparoscopic cholecystectomy for benign gallbladder disease. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020;32:101948.

99. Lim SH, Tan HTA, Shelat VG. Comparison of indocyanine green dye fluorescent cholangiography with intra-operative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. Surg Endosc. 2021;35:1511-20.

100. Sanders JM, Chen LJ, Burka LT, et al. Metabolism and disposition of luminol in the rat. Xenobiotica. 2000;30:263-72.

101. Sakorafas G, Anagnostopoulos G, Stafyla V, et al. Elevation of serum liver enzymes after laparoscopic cholecystectomy. N Z Med J. 2005;118:U1317.

102. Bickel A, Weiar A, Eitan A. Evaluation of liver enzymes following elective laparoscopic cholecystectomy: are they really elevated? J Gastrointest Surg. 2008;12:1418-21.

103. Hasukic S, Kosuta D, Muminhodzic K. Comparison of postoperative hepatic function between laparoscopic and open cholecystectomy. Med Princ Pract. 2005;14:147-50.

104. Guven HE, Oral S. Liver enzyme alterations after laparoscopic cholecystectomy. J Gastrointestin Liver Dis. 2007;16:391-4.

105. Saber AA, Laraja RD, Nalbandian HI, et al. Changes in liver function tests after laparoscopic cholecystectomy: not so rare, not always ominous. Am Surg. 2000;66:699-702.

106. Wewelwala C, Cashin P, Blamey S, et al. Effect of contrast injection into the biliary tract during intraoperative cholangiogram on postoperative liver function tests. Asian J Endosc Surg. 2015;8:158-63.

107. Mattila A, Larjava H, Helminen O, et al. Intraoperatıve Cholangiography During Cholecystectomy Results in Low Exposure to Radiation: A Retrospective Cohort Study. Radiat Prot Dosimetry. 2020;188:73-8.

108. Shinoura S, Tokushige A, Chinen K, et al. Association between contrast-induced nephrotoxicity and contrast enhanced computed tomography followed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Eur J Radiol. 2020;129:109074.

109. Mohan A, Paturi A, Schlein A, et al. Acute Renal Failure Associated with Use of Contrast in the Biliary Tree in an 82-Year-Old Woman. Journal of the American Geriatrics Society. 2010;58:1806-7.

110. Gregory MC. Acute renal failure after percutaneous cholangiography. Arch Intern Med. 1984;144:1288-9.

111. Ashraf Butt AU, Sajjad A, Malik AR, et al. Changes in Hematological Parameters and Liver Enzymes During Laparoscopic Cholecystectomy. Cureus. 2021;13:e13098.

112. Zarrinpar A, Dutson EP, Mobley C, et al. Intraoperative Laparoscopic Near-Infrared Fluorescence Cholangiography to Facilitate Anatomical Identification: When to Give Indocyanine Green and How Much. Surg Innov. 2016;23:360-5.

113. Esposito C, Settimi A, Cerulo M, et al. Efficacy of indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography to improve intra-operative visualization during laparoscopic cholecystectomy in pediatric patients: a comparative study between ICG-guided fluorescence and standard technique. Surg Endosc. 2022;36:4369-75.

114. Shaaban H, Welch A, Rao S. Laparoscopic ultrasound for the diagnosis of choledocholithiasis: quick, safe, and effective. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2014;24:274-6.

115. Alvarez FA, de Santibañes M, Palavecino M, et al. Impact of routine intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy on bile duct injury. Br J Surg. 2014;101:677-84.