

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA BİLİYER ATREZİ VE HEPATİT AYIRICI
TANISINDA ^{99m}Tc-MİBİ’NİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İsmail KÖKSAL
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Ersoy KEKİLLİ**

MALATYA – 2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA BİLİYER ATREZİ VE HEPATİT AYIRICI
TANISINDA ^{99m}Tc-MİBİ’NİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İsmail KÖKSAL
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Ersoy KEKİLLİ**

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ndan etik
kurul onayı almıştır (Etik kurul no: 2012/A-62).**

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp eğitimimde büyük katkısı olan ve tezimi hazırlamamda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Hocam Yard. Doç. Dr. Ersoy KEKİLLİ'ye, mesleki tecrübeleri ile eğitimime önemli katkısı olan Yard. Doç. Dr. Reyhan KÖROĞLU'na, tezimin deney modeli oluşturulmasında katkıda bulunan Doç. Dr. Abdurrahman KARAMAN'a ve Doç. Dr. Alaattin POLAT'a, yardımlarından dolayı İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi çalışanlarına, istatistiksel değerlendirilmede katkılarından dolayı Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, meslektaşlarım ve değerli abilerim Uzm. Dr. Ömer Murat AYDIN'a, Uzm. Dr. Mustafa Arif ALUÇLU'ya, Uzm. Dr. İlker TAŞBENT'e, Uzm. Dr. Fatih BATI'ya, Dr. Vedat SUBAŞI'na, bölümümüzde acısıyla tatlısıyla yaklaşık dört sene beraber mesai yaptığımız ve tezimin deney kısmında yardımcı olan Uzm. Kim. Battal YILDIRIM'a, Uzm. Kim. Erman KARACA'ya, teknisyenlerimiz Arzu TUTAL KARAASLAN'a, Hasan Basri BELEDE'ye, Serdar KAYA'ya, Sinan TAŞKIRAN'a, Burak YILDIRIM'a, hemşiremiz Nimet TEKEREKOĞLU'na, sekreterlerimiz Sevinç YILDIRIM'a ve Nazlı TUNCEL'e, bugünlere gelmemde katkısı büyük olan babam Şerafettin KÖKSAL'a, annem Medine KÖKSAL'a ve kardeşim Hatice KÖKSAL'a, bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Sümeyye DİNLER KÖKSAL'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Karaciğer ve Safra Yolları Embriyolojisi.....	3
2.2 Karaciğer ve Safra Yolları Histolojisi.....	5
2.3 Karaciğer ve Safra Yolları Anatomisi.....	7
2.3.1 Karaciğerin Bağları	7
2.3.2 Karaciğerin Lobları	8
2.3.3 Karaciğerin Vasküler Anatomisi	11
2.3.4 Karaciğerin İnervasyonu	12
2.3.5 Safra Yolları Anatomisi.....	12
2.4 Karaciğer Fizyolojisi ve Safra Oluşumu	13
2.5 Yenidoğanlarda Kolestaz Nedenleri	17
2.6 Yenidoğan Kolestazında Ayırıcı Tanıda Kullanılan Tetkikler	19
2.6.1 Biyokimyasal Tetkikler	20
2.6.2 Ultrasonografi (USG)	20
2.6.3 Karaciğer Biyopsisi.....	21
2.6.4 Duodenal Aspirat.....	21
2.6.5 Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP).....	21
2.6.6 Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP).....	22
2.6.7 Safra Yolları Sintigrafisi (Genel bilgiler)	22
2.7 Gama Kameralar	22
2.7.1. Kollimatör	23
2.7.2 Kristal.....	24
2.7.3. Fotomultiplier tüp (PMT veya fototüp).....	24
2.7.4. Preamflikatör	25
2.7.5. Amflikatör	25
2.8 Ratlarda Karaciğer Fizyolojisi ve Anatomisi.....	25

2.9 CCl ₄ Kimyasal Özellikleri	29
2.10 Nükleer Tıp tetkiklerinden ^{99m} Tc ile işaretli İminodiasetik asit (İDA) deriveleri ile yapılan hepatobiliyer sintigrafi	30
2.10.1 Teknesyum-99m sesta MİBİ (^{99m} Tc- sesta MİBİ)	30
2.10.2. Teknesyum-99m İminodiasetik Asit (İDA) Deriveleri	31
2.10.3. Hasta Hazırlığı	33
2.10.4. Çekim Prosedürü	34
2.10.5. Normal Sintigrafik Bulgular	35
2.10.6. Anormal sintigrafi bulguları	37
3. MATERYAL ve METOD	41
3.1 Anestezi Uygulaması	42
3.2 Radyofarmasötik Hazırlığı	42
3.3 Çekim Protokolü	42
3.4 Kantitatif Değerlendirme	43
3.5 İstatistik Metod	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	75
7. ÖZET	77
8. ABSTRACT	79
9. KAYNAKLAR	81
10. ÖZGEÇMİŞ	91

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1. Karaciğer Anatomik Segmentleri ve İsimlendirilmesi	10
Tablo 2. Yenidoğan Kolestazı Sınıflandırması – Obstrüktif Kolestaz Nedenleri	18
Tablo 3. Yenidoğan Kolestazı Sınıflandırması – Hepatosellüler Kolestaz Nedenleri.....	19
Tablo 4. Safra Yolları Sintigrafisi Klinik Endikasyonları	35
Tablo 5. Erişkin ve 5 Yaşında Çocuk İçin Radyasyon Dozu	35
Tablo 6. Dördüncü ve 10. İmajlardan Karaciğer, Kalp, Sol Böbrek Ve Mesane Üzerinden Elde Edilmiş İlgili Alanların “Ortalama Sayım” Değerleri	63
Tablo 7. Dördüncü ve 10. imajlardan hesaplanmış “Karaciğer/Kalp Oranı”, “Karaciğer/Böbrek oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/Karaciğer Oranı” Değerleri	64
Tablo 8. Dördüncü imajlardan hesaplanan “Karaciğer/Kalp Oranı”, “Karaciğer/ Böbrek oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/Karaciğer Oranı” değerleri ve Gruplar arasında farklılık	65
Tablo 9. Onuncu imajlardan hesaplanan “Karaciğer/Kalp Oranı”, “Karaciğer/Böbrek oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/Karaciğer Oranı” değerleri ve Gruplar arasında farklılık	65
Tablo 10. Dördüncü imajlardan hesaplanan “Karaciğer/Kalp oranı” ve “Mesane/Kalp Oranı” için Grupların ikili karşılaştırmaları.....	66
Tablo 11. Her bir grubun 4. ve 10. imajından elde edilen “Karaciğer/Kalp Oranı”, “Karaciğer/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı”, “Mesane/Karaciğer Oranı” ortalama ve standart hataları ile arasındaki değişimin istatistiksel karşılaştırması	67
Tablo 12. Her bir grubun 4. ve 10. imajından elde edilen “Karaciğer/Kalp Oranı”, “Karaciğer/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı, “Mesane/Kalp Oranı”, “Mesane/ KC Oranı” arasındaki değişimin istatistiksel karşılaştırması	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Karaciğer segment anatomisi.....	10
Şekil 2.	Normal intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları anatomisi	13
Şekil 3.	Hepatositler ve kolanjiyositlerdeki transport mekanizmaları	15
Şekil 4.	Gama kamara şeması	23
Şekil 5.	^{99m} Tc-sesta MİBİ	31
Şekil 6.	2,6-dimetilasetanilidoiminodiasetik asit (HİDA, lidofenin) bileşiğinin kimyasal yapısı (^{99m} Tc- Lidofenin).....	32
Şekil 7.	4. İmajda Gruplar Arasında KC/Kalp Oranı Değişimi	68
Şekil 8.	4. İmajda Gruplar Arasında Mesane/Kalp Oranı Değişimi	69

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. A. Karaciğer Tomurcuğunun Oluşumu B. Epitelyal Karaciğer Kordlarının Septum Transversuma Penetrasyonu	4
Resim 2. A. Karaciğerin Abdominal Bölgeye İnerek Büyümesi B. Visseral Peritonun ve Diyaframın Oluşması.....	5
Resim 3. Karaciğer Lobülü	6
Resim 4. Bismuth Sistemine Göre Karaciğerin Segmental Anatomisi	11
Resim 5. Erkek Rat Anatomisi	26
Resim 6. Dişi Rat Anatomisi.....	27
Resim 7. Ratlarda Karaciğer Lobları.....	28
Resim 8. Kaudat Lob.....	29
Resim 9. Normal Sınırlarda İzlenen Safra Yolları Sintigrafisi	36
Resim 10. Biliyer Atrezi. Konsantrasyon ve Ekskresyon Fazında Radyofarmasötik Geçiş İzlenmemektedir (A), 4.Saat SPECT Görüntüleri (B) ve 24.Saat Geç Planar Görüntüleme (C) Bağırsağa Aktivite Geçiş Tespit Edilmemiştir	37
Resim 11. Neonatal Hepatit (A) 4.Saat Geç Görüntüde Bağırsağa Geçen Aktivite İzlenmektedir (B).....	38
Resim 12. 3 Aylık Biliyer Atrezi Tanılı Bebekte Kasai Operasyonu Sonrası 2.Haftada Çekilmiş Olan Hepatosintigrafi Filmi. Yapılan Portoentrostomi Sonrası Karaciğerden İncebağırsağa Belirgin Radyofarmasötik Geçiş İzlenmektedir	39
Resim 13. 11 Haftalık Portoenterostomi Yapılmış İnfantta Safra Kaçağı Komplikasyonu.....	40
Resim 14. Ratlarda Jugüler Ven'e ^{99m} Tc-MİBİ Enjeksiyonu.....	43
Resim 15. Ratlarda Karaciğer, Kalp, Sol Böbrek ve Mesane Üzerine 10*10 Pixellik Kare İlgi Alanları Yerleştirilmesi.....	44
Resim 16. Kontrol Grubu Ratlarında KC Kanlanması (Anterior İmajlar)	46
Resim 17. Kontrol Grubu Ratlarında KC Kanlanması (Posterior İmajlar)	46
Resim 18. Kontrol Grubu Ratlarında KC Radyofarmasötik Konsantrasyonu ve Erken Ekskresyonu Görüntüleri (Anterior Dinamik İmajlar)	47
Resim 19. Kontrol Grubu Ratlarında KC Radyofarmasötik Konsantrasyonu ve Erken Eksresyonu Görüntüleri (Posterior Dinamik İmajlar)	48
Resim 20. Kontrol Grubu Ratlarında (rat 3) KC Radyofarmasötik Konsantrasyonu Ve Erken Eksresyonu Görüntüleri (Anterior Dinamik İmajlar).....	48

Resim 21. Kontrol Grubu Ratlarında KC Radyofarmasötik Konsantrasyonu ve Erken Eksresyonu Görüntüleri (Posterior Dinamik İmajlar)	49
Resim 22. Kontrol Grubu Ratlarında Geç Statik İmajlarda Bağırsaklara (Kalın Okbaşı) Radyofarmasötik Geçışı (Anterior Görüntüler)	50
Resim 23. Kontrol Grubu Ratlarında (rat2) Geç Statik İmmjlerde Bağırsaklara (Kalın Okbaşı) Radyofarmasötik Geçışı (Anterior Görüntüler)	50
Resim 24. Kontrol Grubu Ratlarında (rat3) Geç Statik İmajlarda Bağırsaklara (Kalın Okbaşı) Radyofarmasötik Geçışı (Anterior Görüntüler)	51
Resim 25. Kontrol Grubu Ratlarında (rat3) Geç Statik İmajlarda Bağırsaklara (Kalın Okbaşı) Radyofarmasötik Geçışı (Posterior Görüntüler)	51
Resim 26. Biliyer Atrezi Grubunda Kanlanma İmajları.....	52
Resim 27. Biliyer Atrezi Grubunda Konsantrasyon ve Erken Ekskresyon İmajları	53
Resim 28. Biliyer Atrezi Grubunda Geç Statik İmajlarında Bağırsaklara Radyofarmasötik Geçışı İzlenmemekte	54
Resim 29. Biliyer Atrezi Grubunda (rat 3) Diğer Bir Ratta Geç Statik İmajlarında Bağırsaklara Radyofarmasötik Geçışı İzlenmemekte	54
Resim 30. Biliyer Atrezi Grubunda (rat 4) Diğer Bir Ratta Geç Statik İmajlarında Bağırsaklara Radyofarmasötik Geçışı İzlenmemekte	55
Resim 31. Biliyer atrezi grubunda (rat 5) diğer bir ratta geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçışı izlenmemekte	55
Resim 32. Karbon Tetraklorür Grubunda Kanlanma İmajları (Anterior)	56
Resim 33. Karbon Tetraklorür Grubunda Kanlanma İmajları (Posterior)	57
Resim 34. Karbon Tetraklorür Grubunda (rat 1) Konsantrasyon ve Erken Ekskresyon İmajları	58
Resim 35. Karbon Tetraklorür Grubunda (rat 2) Konsantrasyon ve Erken Ekskresyon İmajları	58
Resim 36. Karbon Tetraklorür Grubunda (rat 3) Konsantrasyon ve Erken Ekskresyon İmajları	59
Resim 37. Karbon tetraklorür grubunda (rat 1) geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçışı izlenmekte (kalın okbaşı)	60
Resim 38. Karbon tetraklorür grubunda (rat 2) geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçışı izlenmekte (kalın okbaşı)	60

Resim 39. Karbon tetraklorür grubunda (rat 3) geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçişi 150.dakika geç statik imajda belirgin seçilmekte (kalın okbaşı)	61
Resim 40. Karbon tetraklorür grubunda (rat 4) geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmekte (kalın okbaşı)	61
Resim 41. Karbon tetraklorür grubunda (rat 5) geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmekte (kalın okbaşı)	62

SİMGELER ve KISALTMALAR

PFIC:	Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz
İDA:	İminodiasetik asit
^{99m}Tc:	Teknesyum-99m
MİBİ:	Methoxyisobutylisonutrit
ATP:	Adenozintrifosfat
NTCP:	Na-taurokolat birlikte transport polipeptidi
OATP:	Organik anyon taşıyıcı polipeptidler
ABC:	ATP-bağlayıcı kaset
MDR1:	Multidrug resistance 1
MDR3:	Multidrug resistance 3
MRP2 :	Multidrug resistance associated protein
BSEP:	Safra tuzu boşaltım pompası
SPPG :	P-glikoprotein kardeşi
FIC 1:	Ailesel intrahepatik kolestaz 1
CFTR:	Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Regülatörü
GGT:	Gama-glutamil transferaz
ALP:	Alkalen fosfataz
EHBA:	Ekstrahepatik biliyer atrezi
AST:	Aspartat aminotransferaz
ALT:	Alanin aminotransferaz
USG:	Ultrasonografi
MRCP:	Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
ERCP:	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
MİDA:	Metiliminodiasetik asit
HİDA:	2,6-dimetilasetanilidoiminodiasetik asit, lidofenin
DİDA:	Etilfenin

PIPİDA:	İprofenin
BİDA:	Butilfenin
DISİDA:	2,6-diizopropilasetanilidoiminodiasetik asit, disofenin
BRİDA:	2,4,6-trimetil,5-bromoasetanilidoiminoasetik asit, mebrofenin
keV:	Kiloelektron volt
PMT:	Fotomultiplier tüp, foton çoğaltıcı tüpü
eV:	Elektron volt
CCl₄:	Karbon tetraklorür
Cl₃C:	Karben
MİBİ:	Methoxyisobutylisonutritile
ITLC-SA:	Siyalik asit ince tabaka kromatografisi
ITLC-SG:	Slika jel ince tabaka kromatografisi
MBq:	Megabequerel
mCi:	Miliküri
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
KC:	Karaciğer
i.v. :	İntravenöz

1. GİRİŞ ve AMAÇ

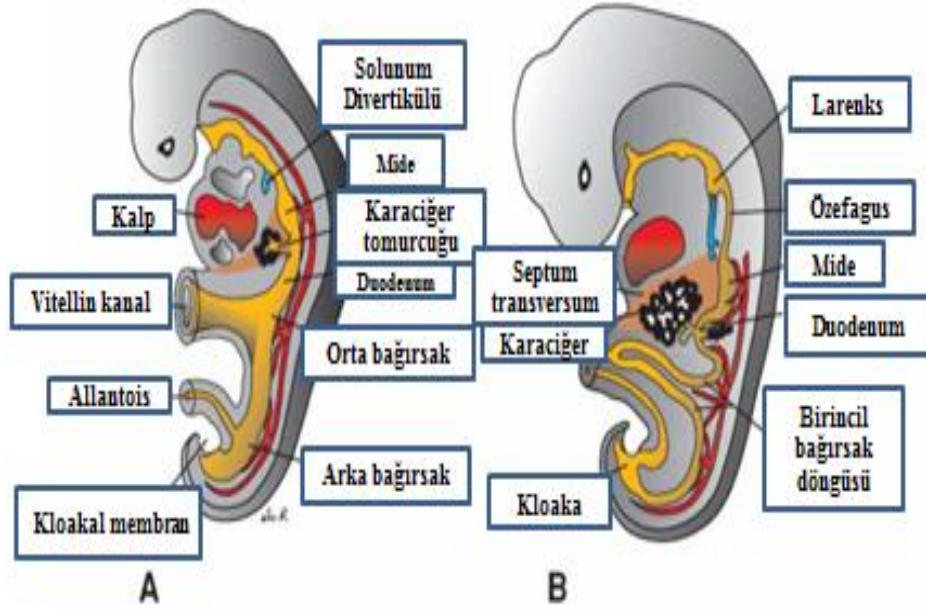
Yenidoğanlarda görülen kolestatik hastalıklar, doğumu müteakip ilk 3 ayda ortaya çıkan, safranin bağırsaklara geçişinde bozulma ile karakterize olan konjuge bilirubin yükselmesi ve sarılığın eşlik ettiği hepatobiliyer hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (1). Doğumdan sonraki ilk 14 günde bebeklerin %2,4 ile % 15'inde sarılık görülmekte olup bu bebeklerin büyük bir kısmında indirek hiperbilirubinemi tespit edilmiştir (2). Canlı doğumların 1/2500'ünde kolestatik sarılık görülmektedir (3). Yenidoğanlarda, kolestaz ile tezahür eden, klinik ve laboratuvar özellikleri benzerlik gösteren birçok hastalık vardır (4). Pediyatristlerin yaygın olarak görülen indirekt hiperbilirubinemi ile gelen hastaları daha az rastlanan kolestatik sarılıktan ayırt etmeleri, hastaların ilk tedavilerinin belirlenmesi ve ileride karşılaşılabilecek komplikasyonları önlemeleri açısından önem arz etmektedir (4). Genel olarak bakıldığında hastaların tanılarının büyük çoğunluğunu biliyer atrezi ve neonatal hepatit oluşturmaktadır. Neonatal hepatit tanıdan çok bir tanım olma özelliğini taşımaktadır ve enfeksiyöz, metabolik veya genetik birçok hastalık neonatal hepatite yol açabilmektedir. Biliyer atrezi tüm vakaların yaklaşık %25'ini oluşturur. Alagille Sendromu, Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz (PFIC) gibi intrahepatik kolestatik sendromlar %20'lik kısmı oluştururken, idiyopatik neonatal kolestaz %15'i teşkil etmektedir (4). Bu noktada karşımıza çıkan iki hastalığın, biliyer atrezi ve neonatal hepatitin ayrımının yapılması amacıyla birçok tetkike başvurulmaktadır. Bunlardan birisi de Nükleer Tıp'ta olan, iminodiasetik asit (İDA) derivelerinin kullanıldığı hepatobiliyer sistem sintigrafisidir. ^{99m}Tc işaretli İDA molekülü hepatositte tutulur, organifiye edilmeden safra kanallarına

salgılanır ve enterohepatik sirkülasyona girmez. Safra kinetiği problemlerinin teşhisinde bu nedenle idealdir (5). Ülkemizde İDA derivelerinin son yıllarda temininde zorluklar yaşanmıştır. Bunun üzerine vücuttan ana atılım yeri karaciğer olan ve aynı zamanda miyokard perfüzyon sintigrafisi radyofarmasötiği olarak kullanılan methoxyisobutylisonitrile (MİBİ)'nin, biliyer atrezi ve neonatal hepatit ayırımında kullanılıp kullanılamayacağını eksperimental olarak araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

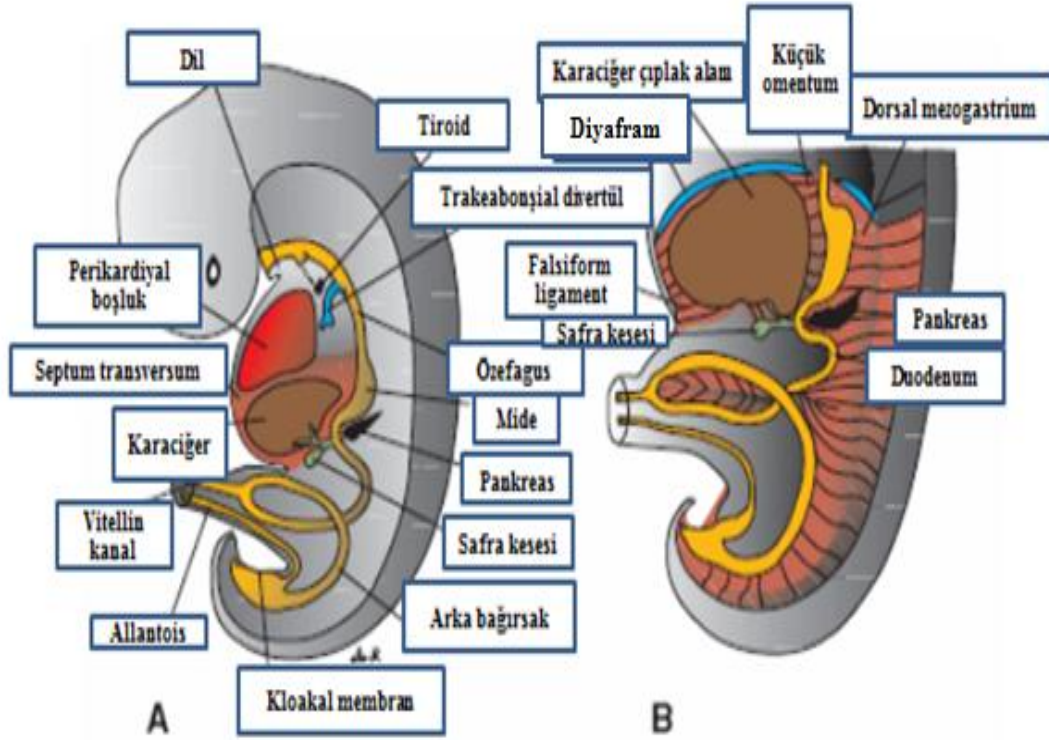
2.1 Karaciğer ve Safra Yolları Embriyolojisi

Embriyolojik hayatın üçüncü haftasında karaciğer primordiumu, ön bağırsağın distal ucunda bir endodermal epitel çıkıntısı olarak oluşur (6). Karaciğer primordiyumu, hepatik divertikül veya karaciğer tomurcuğu olarak da adlandırılır. Bu yapı hızla büyüyerek hücre dizilerini oluşturur ve perikard boşluğu ile yolk sapı arasındaki mezodermal plağı, yani septum transversum penetre eder (Resim1). Hücrelerin mezodermal plağa penetrasyonları sürerken, ön bağırsak ve hepatik divertikül arasındaki bağlantı zamanla küçülerek safra kanallarını oluşturur. Safra kesesi ve sistik kanal, bu safra kanallarından oluşan küçük bir ventral çıkıntı şeklinde meydana gelir. Gelişimin bir sonraki aşamasında, hepatik sinüzoidler, epitelyal karaciğer kordonları ile vitellin ve umblikal venlerin bir araya gelmesi ile oluşur. Safra kanallarının döşenmesi parankime farklılaşan karaciğer kordonları tarafından yapılır. Septum transversum mezodermi bağ dokusu hücrelerini, hematopoetik hücreleri ve kupfer hücrelerini meydana getirir.



Resim 1. A. Karaciğer Tomurcuğunun Oluşumu B. Epitelyal Karaciğer Kordlarının Septum Transversuma Penetrasyonu (7).

Membranöz bir hal alan septum transversum mezodermi falsiform ligamanı ve omentum minusü meydana getirir. Bununla beraber ön bağırsakla karın ön duvarındaki peritoneal yapıyı şekillendirir ve bu oluşan yapı ventral mezogastrium olarak isimlendirilir. Karaciğer dış yüzünde bulunan mezoderm tabakasından, yukarı yüzdeki küçük bir bölge dışında visseral periton oluşmaktadır. Karaciğerin septum transversum ile olan teması bu bölgede devam etmektedir. Büyük oranda mezenkimal doku halinde meydana gelen septumun bu parçası sonraki aşamada diyaframın tendinöz parçasını yapar (Resim 2). Bu bölge periton ile temas etmez ve karaciğerin diyafram ile direk temas eden yüzeyini oluşturur. Diyafram ile temas eden bu yüzey periton ile hiçbir zaman örtülmez ve “area nuda” (çıplak alan) olarak adlandırılmaktadır.



Resim 2. A. Karaciğerin Abdominal Bölgeye inerek Büyümesi B. Visseral Peritonun ve Diyaframın Oluşması (7).

Birinci trimesterin onuncu haftasında karaciğer toplam ağırlığının onda biri kadardır. Bu durum hematopoetik fonksiyonlara da bağlanmaktadır. Karaciğeri oluşturan hepatositler ile vasküler duvarlar arasında kan hücrelerinin üretildiği büyük hücre kümesi mevcuttur. Kan üretimi üçüncü trimesterin son iki ayında yavaşlar ve doğumda bu kan üreten hücrelerden çok az bir kısmı kalmaktadır. Matürasyonun tamamlandığı term bebeklerde karaciğerin ağırlığı vücut ağırlığının yirmide birine denk gelmektedir (6, 8).

Ayrıca karaciğer hücreleri intrauterin hayatın 12.haftasından itibaren safra üretmeye başlarlar. Aynı zamanda safra kesesi ve sistik kanal da oluşmuş olup hepatik kanal ile bir araya gelerek koledok kanalını oluşturur. Böylece oluşan safra bağırsağa akmaya başlar (7).

2.2 Karaciğer ve Safra Yolları Histolojisi

Erişkin insanlarda karaciğer dokusunun %80'i parankimden, %20'si ise Glisson kapsülünü de ihtiva eden destekleyici bağ dokusundan meydana gelmektedir. Portal bölgeden itibaren karaciğerin içine doğru giren ve yayılan Glisson kapsülü, karaciğeri

adlandırılan ince safra kanalları vardır. Safra taşıyan bu kanalcıklar birleşerek duktuli biliferi adını alırlar. Bunlar da biraraya gelerek duktus interlobularis olarak Portal mesafede yer alırlar (9,10).

2.3 Karaciğer ve Safra Yolları Anatomisi

Abdomende bulunan en büyük organ olan karaciğer, karında sağ üst kadranda, diyaframla temas halinde olup hipokondriyumun tümünü, epigastriyumun büyük kısmını doldurmaktadır (15). Karaciğerin büyük bir kesimi kemik ve kıkırdak kaburgaların altında bulunur ve diyafragma karaciğeri çevre dokulardan ayırır. Boyu 25-30 cm, sağ tarafının ön-arka çapı 14-16 cm boyutta ve yüksekliği 8 cm kadardır. Ağırlığı erkeklerde 1,4-1,8 kg, kadınlarda 1,2-1,4 kg kadardır. Yetişkinlerin vücut ağırlığının %2'sini, çocukların ise %5'ini oluşturur (11).

Karaciğerde facies diafragmatica ve facies visceralis olarak adlandırılan iki yüz vardır. Üst yüzü facies diafragmatika adını alır ve diyafram kubbesinin alt yüzüne karşılık gelir. Arka alt yüzü ise Facies visceralis olarak isimlendirilmiştir ve komşu organların şekline göre şekillenmiştir. Facies visceralise komşu olarak özofagusun pars abdominalisi, mide, duodenum, fleksura coli dekstra, sağ böbrek, glandula suprarenalis dekstra ve safra kesesi bulunmaktadır (12).

2.3.1 Karaciğerin Bağları

1-) Ligamentum Falsiforme Hepatis: Peritondan oluşan bu yapı umblikustan karaciğerin alt yüzüne giden ligamentum teres hepatisi sararak ligamentum falsiforme hepatis adını alır.

2-) Ligamentum Triangulare Dekstrum: Bu yapı ile karaciğer arka yüzü diyaframa bağlanmaktadır ve ligamentum coronarium hepatisin iki yaprağının birleşmesi ile oluşmaktadır.

3-) Ligamentum Triangulare Sinistrum: Bu yapı karaciğerin sol ucunu diyaframa bağlamaktadır ve ligamentum coronarium hepatisin iki yaprağının birleşmesi ile oluşmaktadır.

4-) Omentum Minus: Arka yüzü yani facies visceralisi örten periton, midenin küçük kurvaturu ve duodenumun birinci parçasına ulaşarak omentum minusu oluşturur. Omentum minus iki parçadan oluşur:

- a) Ligamentum Hepatoduodenale: Bu parça arteriya hepatikayı, vena portayı, lamina propriyayı, duktus koledokusu ve sinirleri çevreler.

- b) **Ligamentum Hepatogastricum:** Bu kısım iki parçadan oluşmaktadır. Gergin ve midenin kardiyak parçasına yakın olan sol bölümüne “Portiyo Tensa Hepatogastrika”, gevşek olan sağ bölümüne “Portiyo Flassida Hepatogastrika” denilmektedir.

5-) **Ligamentum Coronarium Hepatis:** Arka yüzde karaciğerin facies diafragmatica ve facies visceralis’ini örten periton yapraklarının diyaframa uzanması ile meydana gelir. Periton yaprakları arasında kalan karaciğerin bu kısmı diyaframa bağ dokusu ile kuvvetlice bağlanmıştır (13-17).

2.3.2 Karaciğerin Lobları

Karaciğer lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister olmak üzere iki lobdan meydana gelmektedir. Bu loblar üst ve ön taraftan ligamentum falciforme hepatis ile birbirlerinden ayrılırlar. Visseral yüzde dört lob bulunur. Lobus hepatis dexter sulcus sagittalis dextra’nın sağ tarafında, lobus hepatis sinister ise fissura sagittalis sinistra’nın solunda kalan bölümdür. Lobus quadratus sulcus sagittalis dextra ile fissura sagittalis sinistra’nın arasında ve porta hepatis’in önünde kalan kısım olarak adlandırılırken, lobus caudatus ise arkasında kalan kısım olarak adlandırılmaktadır (11).

1-Lobus Hepatis Dexter: Sağ hipokondriyumu kaplamakta olup sol lobdan önde lig. falciforme hepatis, arkada da fissura sagittalis sinistra ile ayrılmaktadır.

2-Lobus Quadratus: Lobus hepatis dexterin visseral yüzünde ve hepatik portalın önünde bulunur. Inferior tarafta yer almaktadır. Sınırları sağda fossa vesica biliaris, solda fissura ligamenti teretis, önde karaciğerin inferior sınırı, arkada hepatik portal oluşturmaktadır.

3-Lobus Caudatus: Lobus hepatis dexterin visseral yüzünde ve hepatik portalın arka tarafında bulunur. Sınırları sağda vena kava, solda ligamentum venosum fissürü ve önde hepatik portal oluşturmaktadır. Solda prosesus papillaris, sağda prosesus caudatus olarak adlandırılan iki uzantısı bulunmaktadır.

4-Lobus Hepatis Sinister: Boyutları sağ lobdan küçüktür. Karaciğer kütesinin altıda birini oluşturur. Büyük kısmı epigastriyumda bulunmaktadır. Diyafragma ile üst yüzde komşu iken mide ile alt yüzde komşuluk yapmaktadır (11,18).

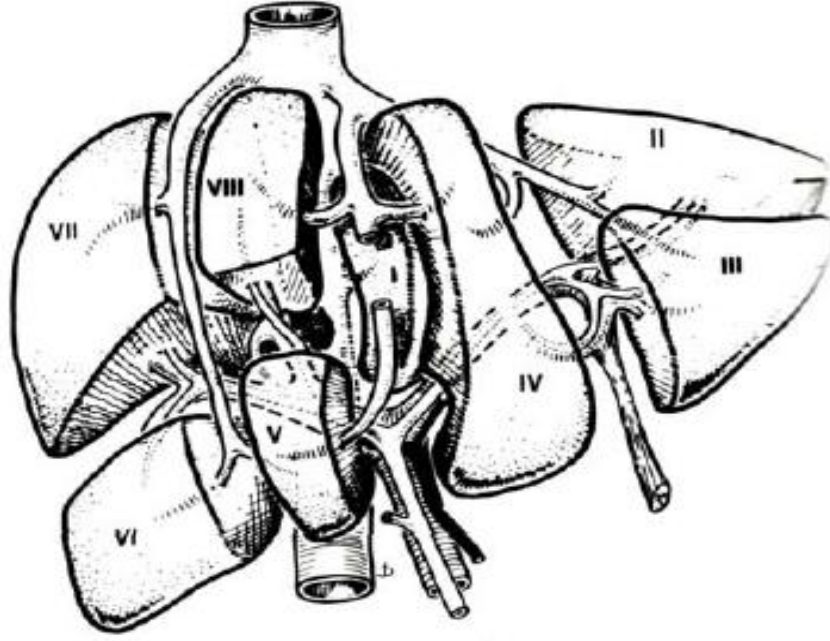
Karaciğerin Segment ve Subsegmentleri:

Goldsmith ve Woodburne 1957'de karaciğerin fonksiyonel klasifikasyonunu üç ana hepatik ven dağılımına göre yapmıştır.

- a) Sol lob sol hepatik ven ile medial ve lateral segmentlere
- b) Sağ lob sağ hepatik ven ile anterior ve posterior segmentlere
- c) Kaudat lob ayrı bir segment olarak kabul edilirken sağ ve sol loblar birbirinden orta hepatik ven ile ayrılmıştır.

Farklı bir klasifikasyon olarak karaciğerin segmentlere ve subsegmentlere ayrılması Couinaud tarafından portal ve hepatik venlerin dallanmasını göre yapılmıştır. Bununla birlikte bu iki klasifikasyonu birleştiren Bismuth, sağ ve sol portal ven dallarını referans alarak dört segmenti süperior ve inferior segmentlere ayırmıştır. Bismuth tarafından yapılan modifikasyon sonucu karaciğerin 1 segmenti ve 8 subsegmenti bulunur.

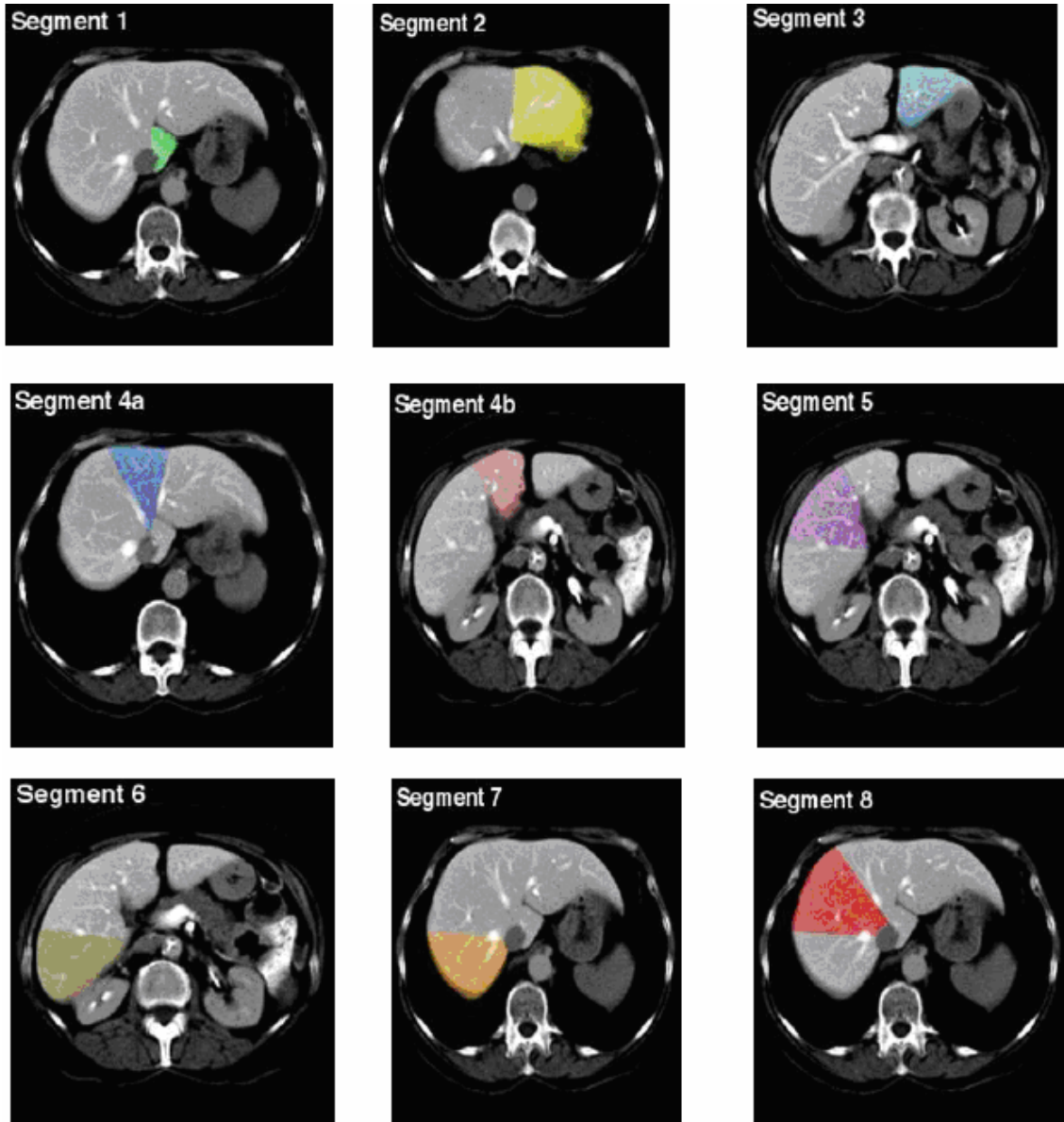
Birinci segment Kaudat Lob'dur. Üç ayrı dikey düzlem kullanılarak diğer subsegmentler belirlenir. Birinci segment dışındaki diğer segmentler sağ ve sol ana portal dallar seviyesinden geçen bir yatay hat ile süperior ve inferior subsegmentlerine ayrılır. Böylelikle karaciğerde bir segment (birinci segment) ile üç dikey ve bir yatay hat tarafından meydana getirilen ve II, III, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII olarak isimlendirilen sekiz adet subsegment tanımlanmıştır (Şekil 1)(Resim 4). 8 segment ön taraftan saat yönünde olacak şekilde numaralandırılırken, kraniyo-kaudal hatta ise vena kava inferior'dan başlayarak saat yönünün tersi şeklinde numaralandırılmıştır (13-17). Yukarıda anlatılan üç tanımlanma Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Karaciğer Segment Anatomisi (14).

Tablo 1. Karaciğer Anatomik Segmentleri ve İsimlendirilmesi (14).

Anatomik Segmentler	Couinaud	Bismuth	Goldsmith ve Woodburne
Kaudat lob	I	I	Kaudat lob
Sol lateral superior segment	II	II	Sol lateral segment
Sol lateral inferior segment	III	III	
Sol medial segment	IV	IVa, IVb	Sol medial segment
Sağ anterior inferior segment	V	V	Sağ anterior segment
Sağ anterior superior segment	VIII	VIII	
Sağ posterior inferior segment	VI	VI	Sağ posterior segment
Sağ posterior superior segment	VII	VII	



Resim 4. Bismuth Sistemine Göre Karaciğerin Segmental Anatomisi (19).

2.3.3 Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Karaciğer kanın yaklaşık olarak %70'ini vena porta ile %30'unu hepatik arter ile almaktadır. Trunkus çölyakusun dalı olan hepatik arter portal hilusta sol ve sağ terminal dallarını vermektedir. Tekrarlayan dallarını veren hepatik arter, interlobüler arterleri meydana getirir. Bir kısmı sinüzoidlere dökülüp arteriollerini oluşturan interlobüler arterler aynı zamanda portal yapıları da beslemektedir. Gastrointestinal sistemden gelen venöz kan süperior ve inferior mezenterik venler ile splenik venin birleşmesinden oluşan portal ven ile karaciğere ulaştırılmaktadır. Portal ven portal hilusta sol ve sağ ana venlere ayrılır. Daha sonra tekrarlayan dallar ile interlobüler dalları ve sinüzoidlere dökülen venülleri oluşturur. Santral venler sinüzoidler tarafından meydana getirilir.

Sırasıyla santral venler birleşerek sublobüler venleri, sublobüler venler de birleşerek hepatik venleri oluşturur. Hepatik venler de tüm karaciğerin kanını vena kava inferiora aktarırlar (10,20). Vücuttaki bütün lenf sıvısının yaklaşık olarak %33-50'sini karaciğer üretmektedir. Karaciğerdeki lenf damarları karaciğerden çıktıktan sonra portal hilusta bulunan lenf nodlarına akarlar. Portal hilustaki lenf nodları da çölyak lenf nodlarına dökülürler. Küçük miktardaki lenfatik ise periton bulunmayan area nuda'dan diyaframı aşarak posterior mediasten lenf nodlarına drene olurlar (13-18,20).

2.3.4 Karaciğerin İnnervasyonu

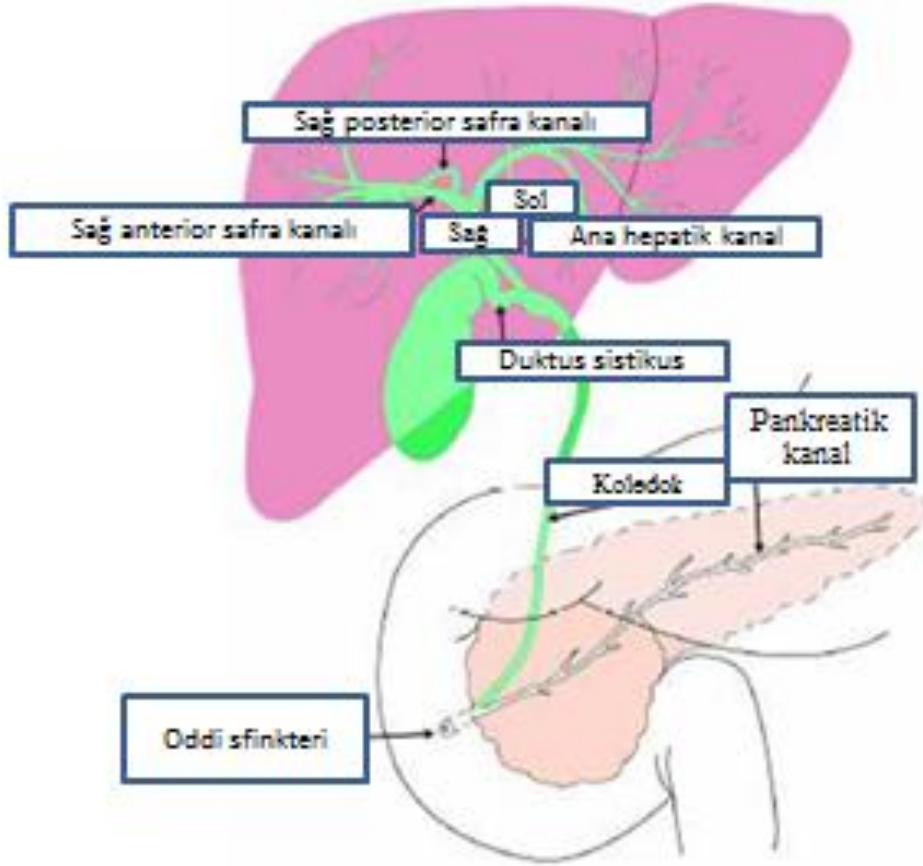
Pleksus çöliyakustan ayrılan parasempatik ve sempatik lifler karaciğeri innerve etmektedirler. Pleksus çöliyakustan gelen bu sinir lifleri karaciğer etrafında birleşerek hepatik pleksusu oluştururlar ve karaciğerdeki damarların etrafında karaciğere dağılarak karaciğer hücrelerine kadar ulaşırlar. Bununla beraber vagal trunkustan da direkt gelen ve karaciğeri innerve eden büyük bir dal daha bulunmaktadır (13-18).

2.3.5 Safra Yolları Anatomisi

En küçük safra yolu olarak tanımlanabilecek olan safra kanalikülleri, terminal duktüllere yani hering kanallarına drene olmaktadırlar. Terminal duktüller bir araya gelerek tek katlı yassı epitel ile döşenmiş olan interlobuler safra kanallarını meydana getirirler. İnterlobuler safra kanalları da bir araya gelerek içerisini kolumnar epitelin döşediği sol ve sağ lobar safra kanallarını, daha sonra bu kanallarda portal hilusta bir araya gelerek ekstrahepatik ana safra kanalı meydana getirirler.

Sağ lobdaki dört segmentten çıkan sağ safra kanalları bulundukları yere göre; posteroinferior, anteroinferior, posterosüperior ve anterosüperior olarak isimlendirilir ve bunların bir araya gelmesi ile sağ anterior ve posterior segment kanalları meydana gelir. Segment V - VIII'i derene eden sağ anterior safra kanalı ile segment VI - VII'yi drene eden sağ posterior safra kanalı portal venin sağ dalı yukarısında bir araya gelerek sağ safra kanalını meydana getirir. Sol lobun medial ve lateral segment safra kanallarının bir araya gelmesi ile oluşan sol safra kanalı segment II, III, IV'ün drenajında görev almaktadır. Porto hepatisten çıktıktan hemen sonra bir araya gelen sağ ve sol safra kanalları ana safra kanalını meydana getirirler. Bir araya geldikleri bu yapıya konfluens denilmektedir. Kaudat lobda oluşan safra ise sağ ve sol safra kanallarına açılan birkaç adet duktus ile ekskrete edilmektedir. Safra kesesinin devamı olan duktus sistikus ile

ana safra kanalı bir araya gelerek ortak safra kanalı olan koledoku meydana getirirler (Şekil 2). Sol ve sağ safra kanalının ekstrahepatik kısmına kadar olan safra yolları intrahepatik safra kanalları olarak isimlendirilirken, sol ve sağ safra kanalının ekstrahepatik kısımları, duktus sistikus ve koledok ise ekstrahepatik safra kanalları şeklinde isimlendirilmektedir. Bu yukarıda anlatılan normal anatominin yaklaşık olarak yüz insandan elli sekizinde görüldüğü tespit edilmiştir (20).



Şekil 2. Normal İntrahepatik ve Ekstrahepatik Safra Yolları Anatomisi (21).

2.4 Karaciğer Fizyolojisi ve Safra Oluşumu

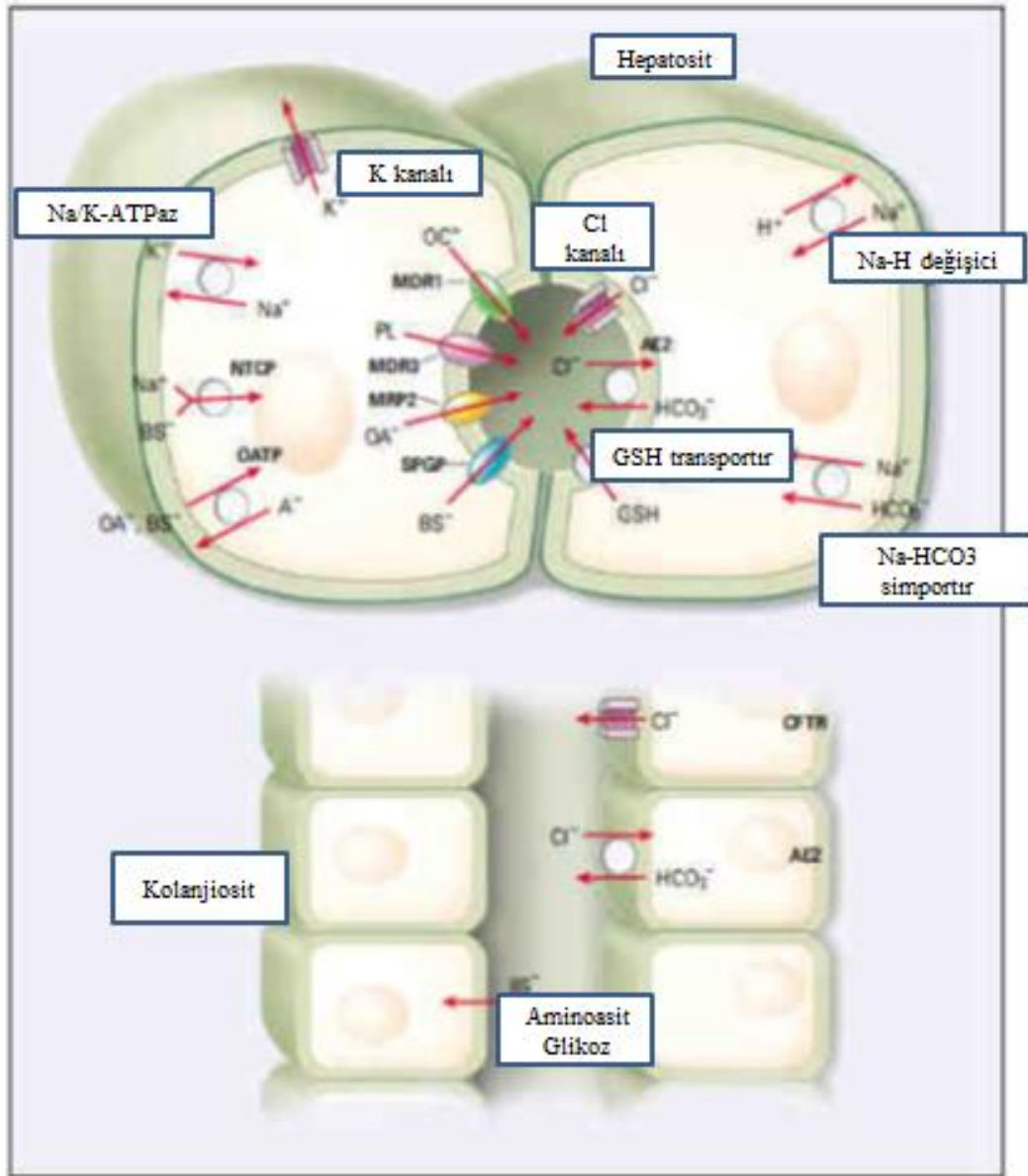
Vücutta bulunan en büyük organ olarak karşımıza çıkan karaciğerin çok sayıda önemli fonksiyonları vardır (22).

Karaciğerin ana fonksiyonlarına baktığımızda bağırsaklardan dönen kanın toplanması, vücut metabolizmasının büyük kısmının düzenlenmesi ve safra sentezi ile safranın bağırsaklara ulaştırılması olarak sıralanabilmektedir (22-24).

Metabolik fonksiyonları: Karbonhidrat metabolizması olarak bağırsaklardan emilen monosakkaritlerden glikojen sentezi ve depolanması; monosakkaritlerinin birbirlerine dönüştürülmesi; hipoglisemi durumlarında glikojenden, aminoasitlerden ve

lipitlerden glikoz sentezini yapmaktadır. Bu kritik işlevler ile karaciğer kan glikoz seviyesinin fizyolojik sınırlarda kalmasını sağlamaktadır. Lipid metabolizmasında ise hızlı bir şekilde yağ asitlerinin beta oksidasyon ve asetoasit oluşumu, fosfolipitlerin ve kolesterolün yapımı ve karbonhidrat ve proteinlerin yağa çevrilmesi işlemleri yapılmaktadır. Karaciğerde sentezlenmiş olan kolesterolün 4/5'i safra tuzlarına çevrilir ve safra ile ekskrete edilir. Yağ dokusunda depolanmak üzere lipoproteinler ile birleştirilen fosfolipidler de benzer şekilde karaciğerde meydana getirilir. Aminoasitlerin deaminasyonu ile açığa çıkan amonyağın üreye dönüştürülmesi, plazma proteinlerinin sentezi (albümin, transferrin, alfa 1 antitripsin, kompleman, fibrinojen, immünglobulinler) ve vücutta gerekli olan maddelerin birbirlerine dönüştürülmesi protein metabolizmasında karaciğerin aldığı görevlerdir. Gama globülinlerin bir bölümü hariç bütün plazma proteinlerinin yapıldığı karaciğerde ortalama günlük 50 gr protein üretilmektedir (24,25).

Karaciğerin en temel görevlerinde biri de safra sentezidir. Safra işlev olarak bağırsaktan yağların emilmesini, bilirubin, kolesterol benzeri bileşiğin ve metabolitin salgılanmasını, ilaçlar ve toksik maddeler gibi eksojen maddelerin atılmasını ve eliminasyonunu sağlamaktadır. Safra asitlerinin salınımı ve resirkülasyonu safra akımında en önemli faktördür (26). Safra esas olarak hepatositlerin kanaliküler ve sinüzoidal çeperlerinde yer alan adenozintrifosfat (ATP) bağımlı taşıyıcılar tarafından, fosfolipidlerin, safra tuzlarının, kolesterolün ve diğer organik anyonların safra kanaliküllerine ekskrete edilmesi ile oluşmaktadır (Şekil 3) (27).



Şekil 3. Hepatositler ve Kolanjiyositlerdeki Transport Mekanizmaları (28).

Hepatik taşıyıcıların görevleri safra prekürsörlerinin hücre içerisine aktarıldığı bazolateral çeperde başlamaktadır. İki tane önemli transport sistemi burada bulunmaktadır. İlki normal fizyolojik koşulları sağlayan ve intra-ekstraselüler iyon düzeylerini ayarlayan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz sistemidir (29). Bu sistem vasıtasıyla H^+ hücreden dışarı aktarılırken, HCO_3^- hücre içerisine alınır ve böylece meydana gelen elektriksel ve kimyasal potansiyel ile konjuge safra asitlerinin hücre içine Na^+ aracılı aktarılması gerçekleşir (30). Na^+ aracılı bu transport Na-taurokolat birlikte transport polipeptidi (NTCP) şeklinde isimlendirilmektedir (31). Organik anyon taşıyıcı polipeptidler (OATP/SLC10) olarak adlandırılan bazolateral çeperde bir başka transport sistemi daha

vardır. Organik anyonlar, albumine bağlanmış olan birçok lipofilik bileşik ve konjuge olmayan safra tuzları plazmadan hepatositlere bu sistem aracılığı ile aktarılmaktadır (32).

Normal fizyolojik şartlarda hepatositlerde kanaliküler çeperde safra oluşumunda hız kısıtlayıcı basamak solütlerin aktif transportudur (33,34). ATP-bağlayıcı kaset (“ATP-binding cassette”, ABC) grubundan biri olan ATP bağımlı membran transport pompaları bu basamakta görev alır. Birincisi lipofilik özellikte olan katyonların yanında siklosporin A, kalsiyum kanal blokörleri gibi ilaçlar ve sitotoksinler benzeri bileşiklerin kanalikülere salgılanmasını gerçekleştiren multidrug resistance 1 (MDR1) adlı glikoproteindir. MDR1’in safra sentezindeki görevi tam olarak ortaya konamamıştır fakat ince bağırsaklar ve böbrekler gibi diğer dokularda da sentezlenmesi ilaç emilimi, dağılımı ve etkinliği gibi görevleri olduğunu göstermektedir (34). MDR1 gibi vücutta diğer bölgelerde sentezlenmeyen ve primer görevi karaciğerde olan multidrug resistance 3 (MDR3)’ün safra sentezindeki konumu belirlenmiştir. MDR3 fosfolipid taşıyıcısı olarak fosfatidilkolini kanaliküler membranın iç zarından dış zarına transfer etmektedir (35). Multidrug resistance associated protein 2 (MRP2) kanalikülerin çeperindeki bir başka pompadır. Glukuronidler ve glutatyon sulfat konjugatları benzeri birçok organik anyon kanaliküler çeperinden MRP2 ile salgılanır (36). Safra tuzu boşaltım pompası (BSEP, “Bile salt excretory pump”), fizyolojik koşullarda ATP bağımlı transport sistemlerinden önemli görevi olanlardan biri olarak bilinmektedir. Glisin ve taurinle veya konjuge edilmiş deoksikolat, kolat ve kenodeoksikolat gibi birçok konjuge safra asidinin hücrelerden salgılanması BSEP tarafından gerçekleştirilmektedir (37). Buna benzer şekilde ailesel intrahepatik kolestaz 1 (FIC1, Familial intrahepatic cholestasis 1) proteininin de kolanjiyositlerde, enterositlerde ve hepatositlerin apikal ve kanaliküler çeperlerinden üretilen enterohepatik safra havuzunun düzenlenmesini ve enterohepatik dolaşımdan hidrofobik safra asitlerinin eliminasyonunda görevli olduğu bilinmektedir (34). ATP bağımlı olan transport sistemlerinin yanında ATP bağımlı olmayan transport sistemleri de safranin sentezine katkı yaparlar. ATP bağımlı olmayan sistemler olarak peptidaz ve nükleotidaz gibi enzim faaliyetleri, hücrelerin maddeleri bir yüzeyden almaları ve diğer yüzeyden atmaları (transsitoz) ve subkanaliküler veziküllerde gerçekleşen ekzositoz, safra kanaliküllerinde meydana gelen ritmik kontraksiyon, iyon kanalları ve kolanjiyositler ile hepatositlerdeki elektrolit taşıyıcıları sıralanabilir (28). Safra salgısının başlıca inorganik anyonun olan klor kolanjiyositlerdeki Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Regülatörü (CFTR) kanalları aracılığıyla salgılanmaktadır.

Safra içeriği, kanalcıklardaki klor ile yer değiştirerek kolanjiyositlerden salınan bikarbonatın katılması ile tamamlanmış olur (38).

2.5 Yenidoğanlarda Kolestaz Nedenleri

Kolestaz temel olarak safra üretiminde meydana gelen bir aksaklıkla veya safranin bağırsaklara aktarılmasında engel olabilecek herhangi bir durumda ortaya çıkmaktadır. Kolestazı oluşturan nedenler geniş bir yelpazede ele alınabilir. Bunlar intrahepatik veya ekstrahepatik safra yollarının yapısal anomalileri, enfeksiyöz nedenler, metabolik veya toksik harabiyet sonucu hepatositlerde safra üretimini engelleyen fonksiyonel bozukluklar olarak sıralanabilir.

Kolestaz gelişen bir yenidoğan genelde uzamış sarılık ile hekimin karşısına çıkmaktadır. Bununla birlikte koyu renkli idrar ve açık renkli dışkı da izlenebilmektedir. Yenidoğan sarılığı olan hastaların büyük çoğunluğu sarılık görüldüğü sırada iyi kilo alan, genel itibarıyla sağlıklı görünen ve sarılık haricinde başka rahatsızlığı olmayan bebeklerdir. Erken dönemlerde büyüme geriliği izlenmeyebilir. Böyle bir durum hastayı ilk muayene eden doktoru yanıltabilir ve tanısal çalışmalar erken dönemde yapılamayabilir. Hastalarda K vitamini yetersizliğine bağlı hafif bir ekimozdan mortalitesi yüksek intrakranial kanamaya kadar hemorajik hadiseler gelişebilmektedir. Kolestazın nedenine göre bulgular farklılık göstermektedir. Metabolik hastalığı olanlarda “akut hasta” görünümlü bebekler olabilirken, idiyopatik neonatal hepatitlilerde sarılık haricinde bulgu görülmeyebilir. Sıklıkla muayenede hepatomegali ve splenomegali vardır (39). Yenidoğanlarda görülen kolestaz sınıflaması Tablo 2’de ve Tablo 3’de gösterilmiştir.

Neonatal kolestazın sebepleri içerisinde ilk sırada yer alan biliyer atrezi, doğumu müteakip ekstrahepatik safra yollarında meydana gelen, tıkanıklık oluşturan, ilerleyici enflamasyon ve fibrozis sonucu meydana gelen kolanjiyopati olarak tarif edilmektedir (41). Fibrozisin eşlik ettiği enflamasyon sonucu oluşan tıkanıklık safra akımının bozulmasına ve kronik kolestaza neden olur. Bu kronik durum da hepatoselüler hücre hasarına ardından da fibrozisin eşlik ettiği siroza neden olur (42). Tam olarak etiyojisi bir çerçeveye oturtulamamış olan biliyer atrezinin sebepleri arasında annenin yaşı, annenin diyabet hastalığı ve hamilelik sırasında geçirdiği enfeksiyonlar sıralanabilmektedir. Yenidoğanlarda 18.000 de 1 sıklıkla karşımıza çıkan biliyer atrezi, çocukluk döneminde karaciğer transplantasyon nedenleri içerisinde ilk sırada yer

almaktadır. Erken teşhis ve cerrahi işlemin başarılı olması prognozda en önemli parametrelerdir (43).

Tablo 2. Yenidoğan Kolestazı Sınıflandırması – Obstrüktif Kolestaz Nedenleri (40).

Obstrüktif kolestaz
I. Biliyer atrezi
II. Koledok kistleri
III. Safra kanal darlığı
IV. Safra kanal hipoplazisi
Sendromik: Alagille Sendromu,
Non-sendromik
V. Koledokopankreatikoduktal bileşim anomalisi
VI. Koyulaşmış safra
VII. Biliyer sisteme bası yapan kitle
VIII. Neonatal sklerozan kolanjit
IX. Kistik Fibrozis

Tablo 3. Yenidoğan kolestazı sınıflandırması – Hepatosellüler kolestaz nedenleri (40)

Hepatosellüler kolestaz

I. İdiyopatik neonatal hepatit**II. Enfeksiyonla ilişkili kolestaz**

CMV, rubella, herpes, sepsis, idrar yolu enfeksiyonları, sifiliz, listeriozis

III. Metabolik-endokrin nedenler

Tirozinemi, Niemann-Pick hastalığı, Gaucher hastalığı, Galaktozemi, Fruktozemi, Glikojen Depo Hastalığı IV, Safra asit biyosentez defektleri, Dubin-Johnson Sendromu, Rotor Sendromu, Mitokondriyal hepatopatiler, Progresif familial intrahepatik kolestaz, α 1 antitripsin eksikliği, Kistik fibrozis, Panhipopituiterizm, Hipotiroidi, Yenidoğan bakır depo hastalığı, Hemofagositik lenfositik lenfositik

IV. Toksik

Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz, İlaça bağlı kolestaz

V. Kromozomal nedenler

Trizomi 18, Trizomi 21

VI. Sistemik

Şok, kalp yetmezliği

VII. Diğer

Artrogripozis-Renal Risfonksiyon Kolestaz Sendromu, Konjenital Glikozilasyon Defekti

Neonatal kolestaz nedenleri içerisinde, obstrüktif kolestaz başlığı altında sınıflanan biliyer atrezi dışında, hepatosellüler nedenler içerisinde sınıflanan idiyopatik neonatal hepatit de kolestaz nedenlerinin %15'inden sorumludur (4). İdiyopatik neonatal hepatitin büyük bir kısmını oluşturduğu hepatosellüler kolestaz nedenleri içerisinde enfeksiyonlar, metabolik-endokrin nedenler, toksik nedenler, kromozomal nedenler ve sistemik nedenler sıralayabiliriz (40).

2.6 Yenidoğan Kolestazında Ayırıcı Tanıda Kullanılan Tetkikler

Neonatal kolestaz nedenlerinden öne çıkan iki ana neden biliyer atrezi ve neonatal hepatit hastalıklarının teşhis ve tanısında birçok tetkik kullanılmaktadır.

2.6.1 Biyokimyasal Tetkikler

En çok kullanılan tetkikler gama-glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubindir. GGT serum aktivitesi 1981 yılından itibaren ekstrahepatik biliyer atrezi (EHBA) nedeniyle oluşan kolestatik hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (45). Sialoglikoprotein grubundan bir protein olan GGT gamaglutamil grubunun transferini katalize etmekle görevlidir. Bu işlevi gamaglutamil peptidlerden diğer peptidlere veya L-aminoasitlere transfer sırasında gerçekleştirir (44). Safra kanalı epiteli ve hepatositte lokalizedir. Hepatobiliyer hastalıklarda yaygın olarak yükselen GGT en yüksek seviyesine çoğunlukla biliyer tıkanıklık hadiselerinde ulaşır (44). GGT seviyesinin 300 U/L'den yüksek olması veya günlük 6 U/L'lik artış göstermesi EHBA'lı 10 haftadan daha küçük bebeklerde tanı açısından anlamlı bulunmuştur (46). ALP çinko metalloprotein olarak fosforik esterlerin hidrolizine katalizör etki yapar (48). Karaciğer dışında böbrek, kemik, plasenta ve bağırsaklarda da yer alabilir. Hepatositlerin ve kolanjiyositlerin apikal yüzeyinde, kanaliküler membranda bulunan ALP büyük miktarda safraya aktarılır. Bu nedenle tıkanıklıkla seyreden hastalıklarda yükselir (47). Karaciğerde görülen safra epiteli dejenerasyonunda ve D vitamini eksikliğinde de yükselebilir (48). İndirek bilirubin ve direk bilirubin değerleri önemlidir. Çünkü bir hastada direk bilirubin yüksekliği saptanmışsa bu hastada biliyer atrezi düşünülmelidir. 1 mg/dl'den daha yüksek ya da total bilirubinin %15'inden fazlasını meydana getiren direk hiperbilirubinemi patolojiktir ve araştırılmalıdır. İndirek bilirubin artışı bilirubin yapımının artması durumlarında ortaya çıkar. Hemoliz bu durumlara örnek verilebilir. Hemolizde karaciğerin bilirubini konjuge etme kapasitesi aşılar ve indirek bilirubin kanda artar. Hipotiroidide ve bilirubin metabolizmasının konjenital hastalıklarında (Criggler-Najjar) da indirek bilirubin artar (47). Ayrıca aminotransferazlar (AST, ALT) karaciğer hasarını gösteren, hepatositlerdeki nekroz sonucu yükselen testlerdir ve birçok karaciğer hastalığı gibi kolestatik hastalıklarda da yüksek saptanabilir (47, 48).

2.6.2 Ultrasonografi (USG)

Görüntüleme metodları arasında USG, kolestatik hastaya yaklaşımda kolay bir yöntem olması, ucuz olması ve hastaya ekstra radyasyon vermemesi açısından ilk tercih edilen yöntem olmaktadır (49). Anatomik anormallikleri, örneğin koledok kistlerini, göstermede yararlıdır. Duyarlılığı düşük olmakla birlikte safra kesesinin kontrakte görülmesi veya hiç görülmemesi biliyer atreziyi düşündürmektedir. Bununla birlikte

“triangular cord sign” tespit edilmesi ile biliyer atrezi tanısı için özgüllüğünün %100, duyarlılığının %85 olduğunu gösteren yayınlar vardır (52).

2.6.3 Karaciğer Biyopsisi

En önemli tanısal testtir. Etkin, hızlı ve her yaşta uygulanabilir. Bu tetkikle histolojik ve biyokimyasal incelemeler için yeterli doku örneği alınabilir. Histolojik olarak fibrozis derecesi ve siroz varlığı; glikojen, lipid, bakır, demir ve alfa 1 antitripsin depolanmalarının varlığı araştırılabilir. Biliyer atrezi, neonatal hepatit ve konjenital hepatik fibrozis ayırıcı tanısının yapılmasını, enzimatik çalışmaların (genetik – metabolik hastalıklar açısından) yapılmasını sağlar (47). Diğer kolestatik hastalıklardan ekstrahepatik biliyer atreziyi ayırmadaki duyarlılığı %89-99, özgüllüğü %83-98 olarak tespit edilmiştir (53). Biliyer atreziye ait bulgular kanaliküllerde proliferasyon, safra tıkaçları ile tıkanmış küçük safra kanalları ve portal alanlarda fibrozis olarak sıralanmaktadır (54). Bunun yanında biyopsi ile safra kanal azlığı, metabolik hastalıklar, depo hastalıkları, enfeksiyon ve dev hücreli hepatit benzeri tanılar da belirlenebilir. Duyarlılığın çocukluk çağı karaciğer hastalıkları konusunda tecrübeli bir patolog tarafından değerlendirildiğinde yüksek olacağı belirtilmektedir (55).

2.6.4 Duodenal Aspirat

Duodenumdaki sıvıda bilirubin oranı tespit edilir. Duodonal entübasyon ile duodenal aspiratta safra pigmenti varlığının araştırılması, biliyer atrezi tanısı şüpheli vakalarda oldukça güvenilir bir test olarak kullanılmakta olup 1979 yılından beri literatürde yer almaktadır (50,51). Alınan numunedeki değer serumdakinden daha düşük bilirubin düzeyine sahipse obstrüksiyon vardır denir. Basit, hızlı ve ucuz olmakla birlikte sık kullanılmamaktadır, çünkü invaziv bir yöntemdir (40).

2.6.5 Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP)

Yayınlarda MRCP'nin biliyer atreziyi göstermedeki başarısının %100 olduğu belirtilmektedir. Yalnız birçok merkezde bulunmaması ve hastaların çekim sırasında genel anesteziye olmaları gerektiğinden rutin olarak tavsiye edilmemektedir (56). Sağ ve sol safra kanallarının MRCP'de görülmesi ile biliyer atrezi ile neonatal hepatit ayırımı yapılabilmektedir (57).

2.6.6 Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)

ERCP yenidoğanlarda uygulanabilir bir tetkik olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha ileri invaziv girişimleri engelleyebileceği ve diğer görüntüleme tetkiklerinden sonuç alınamadığında faydalı olabileceği belirtilmektedir (58). Rutin olarak önerilmeyen ERCP'nin yenidoğanda kolestaz vakalarında tanısıl olarak fayda verebileceği ve güvenle kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (59).

2.6.7 Safra Yolları Sintigrafisi (Genel bilgiler)

1955 yılından itibaren hepatobiliyer sistem görüntülemesi yapılmaktadır. İlk kullanılan madde George Taplin tarafından rose bengal boyası olmuştur. Bu boyanın hepatositler tarafından safraya salgılandığını tespit etmiştir. Ardından iyot-131 ile işaretli rose bengal boyasını kullanmıştır. Bu radyofarmasötik ile 1970'lere kadar safra yolları görüntülemesi yapılmıştır. 1970'li tarihlerde İDA derivelerinin keşfi ile radyofarmasötikler ile hepatobiliyer sistem görüntülemesi bir adım daha ileriye gitmiştir.

İlk kullanılan İDA derivelerinden biri de 2,6-dimetilasetanilidoiminodiasetik asittir (HİDA, lidofenin). Ardından etilfenin (DİDA), iprofenin (PIPİDA), butilfenin (BİDA), 2,6-diizopropilasetanilidoiminodiasetik asit (disofenin)(DISİDA) ve 2,4,6-trimetil,5-bromoasetanilidoiminoasetik asit (mebrofenin)(BRİDA) bulunmuş ve kullanılmıştır. Tüm bu İDA kompleksleri içerisinde en sık kullanılanlar mebrofenin ve DISİDA'dır (60).

İDA deriveleri ile yapılan hepatobiliyer sintigrafi çalışması biliyer atrezi tanısında yaygın kullanılan bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hepatobilyer sintigrafinin sensitivitesinin çok yüksek olmasına karşın spesifitesinin düşük olması nedeniyle günlük pratikte kullanımı sınırlıdır (61). Barbitüratlar veya ursadeoksikolik asit kullanımı gibi çeşitli teknikler ile hepatobiliyer sintigrafinin spesifitesi arttırılmaya çalışılmıştır (62). Seksen bir çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında hepatobiliyer sintigrafinin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %98,7 (%98,1–99,2) ve %70,4 (%68,5–72,2) olarak saptanmıştır (63).

2.7 Gama Kameralar

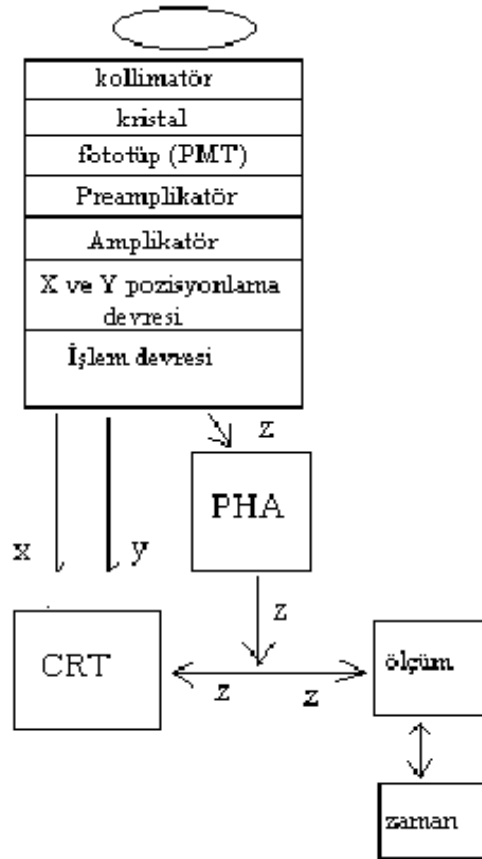
1959 yılında toplam 7 adet foton çoğaltıcı tüpü (PMT) ve NaI(Tl) kristali olan ilk gama kamera Hal Anger tarafından icat edilmiştir. Gama kamera çalışma prensibi şu şekilde tarif edilebilir. Organlardan çıkan gama fotonları kollimatör aracılığıyla

dedektör yapı maddesi olan sodyum iyodür kristali üzerine düşürülür. Kristal üzerine düşen gama ve X ışını madde ile etkileşimi sonucu kompton saçılımı ve fotoelektrik etki ile görünür ışık meydana gelir. Oluşan kompton ve fotoelektronlar foton çoğaltıcı tüpte çoğaltılır ve ardından oluşan pulslar amplikatörde büyütülür. Pulslar puls yükseklik analizörüne yönlendirilir ve enerji spektrumuna göre istenilen aralıkta olanlar bilgisayara iletilir ve ardından görüntü meydana getirilir (64).

Gama Kamera Çalışma Prensipleri:

Gama kamaraların parçaları aşağıda belirtilmiştir (Şekil 4).

- Kollimatör (kristale çarpacak ışınların alanını belirler)
- Kristal (gelen ışınlardan görünür ışık meydana getirir)
- Fotomultiplier tüpler (oluşan fotonların çoğaltıldığı tüpler)
- Puls yükseklik analizörleri
- Bilgisayar



Şekil 4. Gama Kamera Şeması (70)

2.7.1. Kollimatör:

Kurşundan yapılmış, türlerine göre yüzeyinde farklı sayıda ve şekilde delikleri bulunan, kristale gelecek ışınların geliş açısını belirleyen parça kollimatördür. Kaynaktan gelen fotonlar ile kristal üzerinde iki boyutlu bir görüntü meydana getirirler. Oluşan bir görüntünün aynen kaynağın şeklini oluşturması kristal önünde bulunan paralel delikli bir kolimatör tarafından yapılır. Delikler arasındaki kısımlara septa denilir ve kaynaktan gelip yanlış lokalizasyon oluşturan ışınların kristale gelmesini engeller. Süzgeç görevi görür.

Tek dedektörle kollimatör değişikliği yapılarak birden fazla farklı radyonüklid ile görüntüleme yapılabilir. Septa kalınlıklarına göre düşük, orta ve yüksek enerjili olarak sınıflandırılır. Düşük enerjili ile 100-200 keV (kiloelektron volt) arası, orta enerjili ile 200-300 keV arası ve yüksek enerjili ile >300 keV enerjisi olan gama ve X ışınlarını görüntülenebilir. Deliklerin boyu rezolüsyonu belirler. Kollimatörler delik boyu düşünüldüğünde genel amaçlı ve yüksek rezolüsyonlu olarak ayrılırlar. Kollimatörlerde bulunan deliklerin kristale bakış açısı düşünüldüğünde “Paralel delikli” kollimatörler, “Pin-hole” kollimatörler, “Diverjan” kollimatörler ve “Konverjan” kollimatörler vardır.

2.7.2 Kristal:

Kristal kaynaktan çıkan fotonların kollimatörden sonra durdurulduğu yerdir. Burada yaklaşık 30 eV başına bir görünür ışık meydana gelir. Alüminyum taşıyıcı içerisinde bulunur bu şekilde hidroksillenmesinin önüne geçilir. Oda ısısında saatte 3 °C çok değişiklik olduğu takdirde kristalde kırıklar oluşabilir. Bu nedenle oda ısısı sabit tutulmalıdır.

2.7.3. Fotomultiplier tüp (PMT veya fototüp):

Kristalden sonra gelen parça PMT’lerdir. Tüpler içerisinde vakum gaz doludur. Kristalden sonraki kısmında ışığa duyarlı katot, diğer tarafta da anot yer almaktadır. Katot ile anot arası bir seri (genellikle 10 adet) dinot denilen metal elektrotları ihtiva eder. Anot ve katot arasında 100 volt voltaj farkı varken dinotlar arasında 1000 volt voltaj farkı vardır. Kristalden çıkan görünür ışık PMT fotokatoduna ulaştığında en yakın dinota transfer edilir. Dinotlar bu fotoelektronu anota kadar birbirlerine transfer ederek çoğaltıp hızlandırır. Fotokatoddan giren bir fotoelektron sonuçta 10^5 - 10^{10} elektrona dönüşmektedir. Gama kameraların rezolüsyonu fotomultiplier tüp sayısı artışı ile

artmaktadır. Gama kamera çeşitlerinde altıgen şeklinde 19-91 arası PMT bulunmaktadır.

2.7.4. Preamflikatör:

PMT'den gelen pulsların yükseltilmesi ile görevlidir.

2.7.5. Amflikatör:

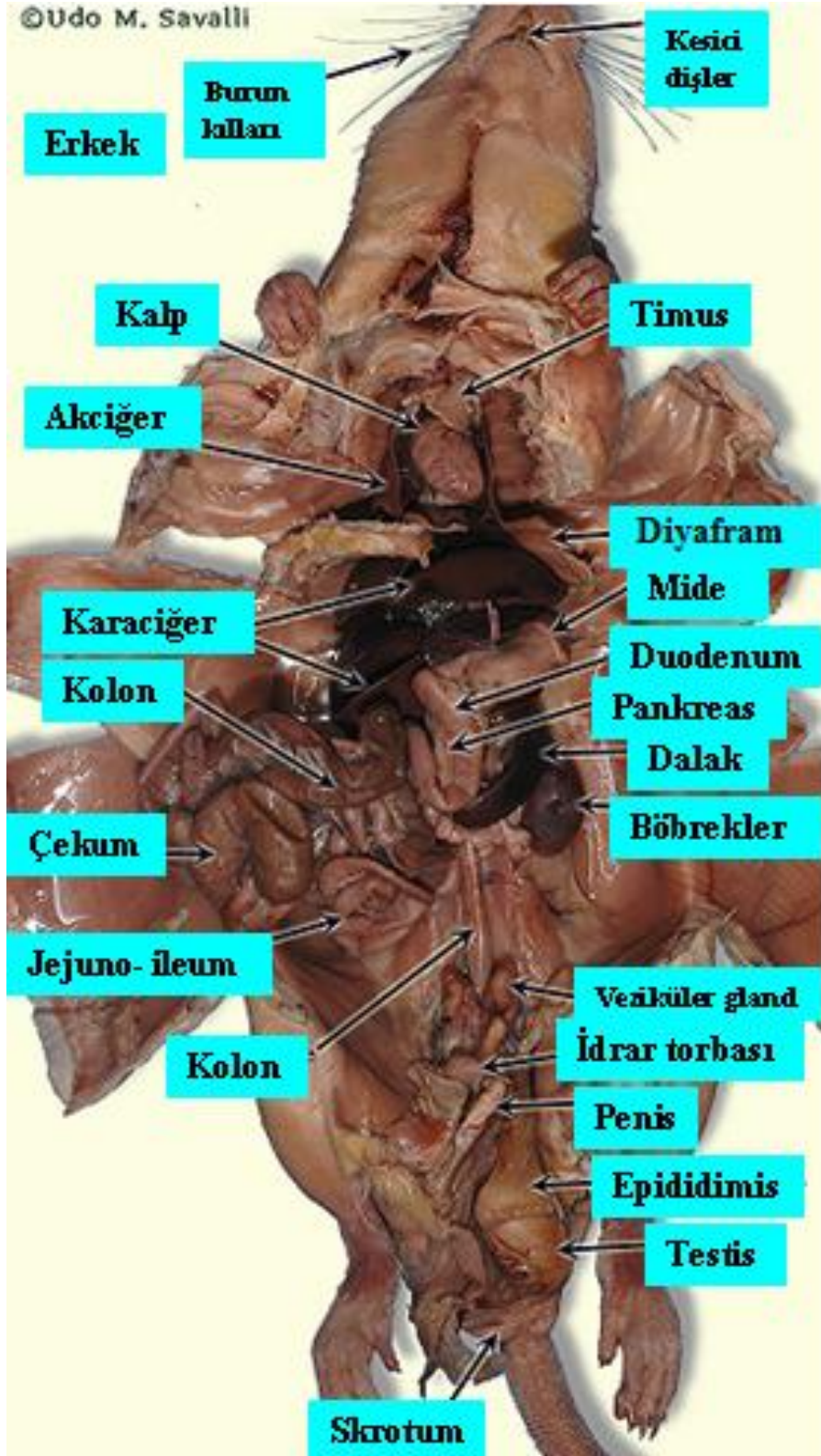
Preamflikatörden sonra bulunmaktadır ve gelen pulsu yükseltip düzgün şekil alması için çalışır (70).

2.8 Ratlarda Karaciğer Fizyolojisi ve Anatomisi

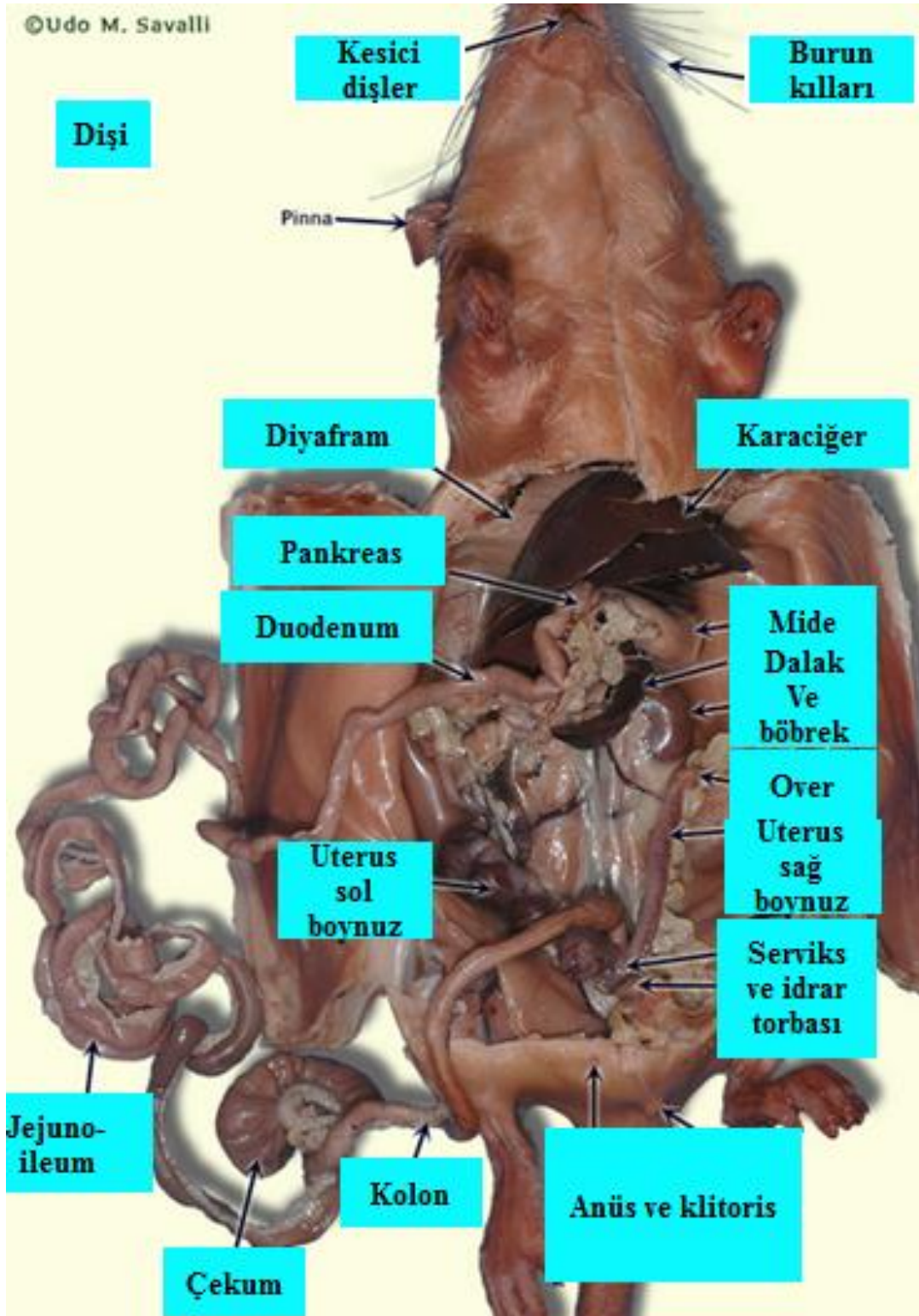
Diyafragma altında asılı vaziyette bulunan karaciğerin yağ sindiriminde yardımcı olan safra üretiminin yanında birçok metabolik fonksiyonu vardır. Bununla birlikte zararlı maddelerin detoksifikasyonunu ve safraya atılımını da yapmaktadır. Ratlarda diğer hayvanlardaki gibi safranin depolandığı bir safra kesesi bulunmamaktadır (65). Ratlarda karaciğer batında geniş bir alanı kaplamakta olup resim 5 ve resim 6 da dişi ve erkek ratlarda konumu ve lobları gösterilmiştir (66,67). Üretilen safra karaciğerden salgılandığında ilk olarak median lobun parçalarının arkasında devam eden safra yolu ile duodenuma ulaşmaktadır.

Ratların karaciğeri 4 adet lobdan oluşmaktadır (Resim 7 ve 8) (67) .

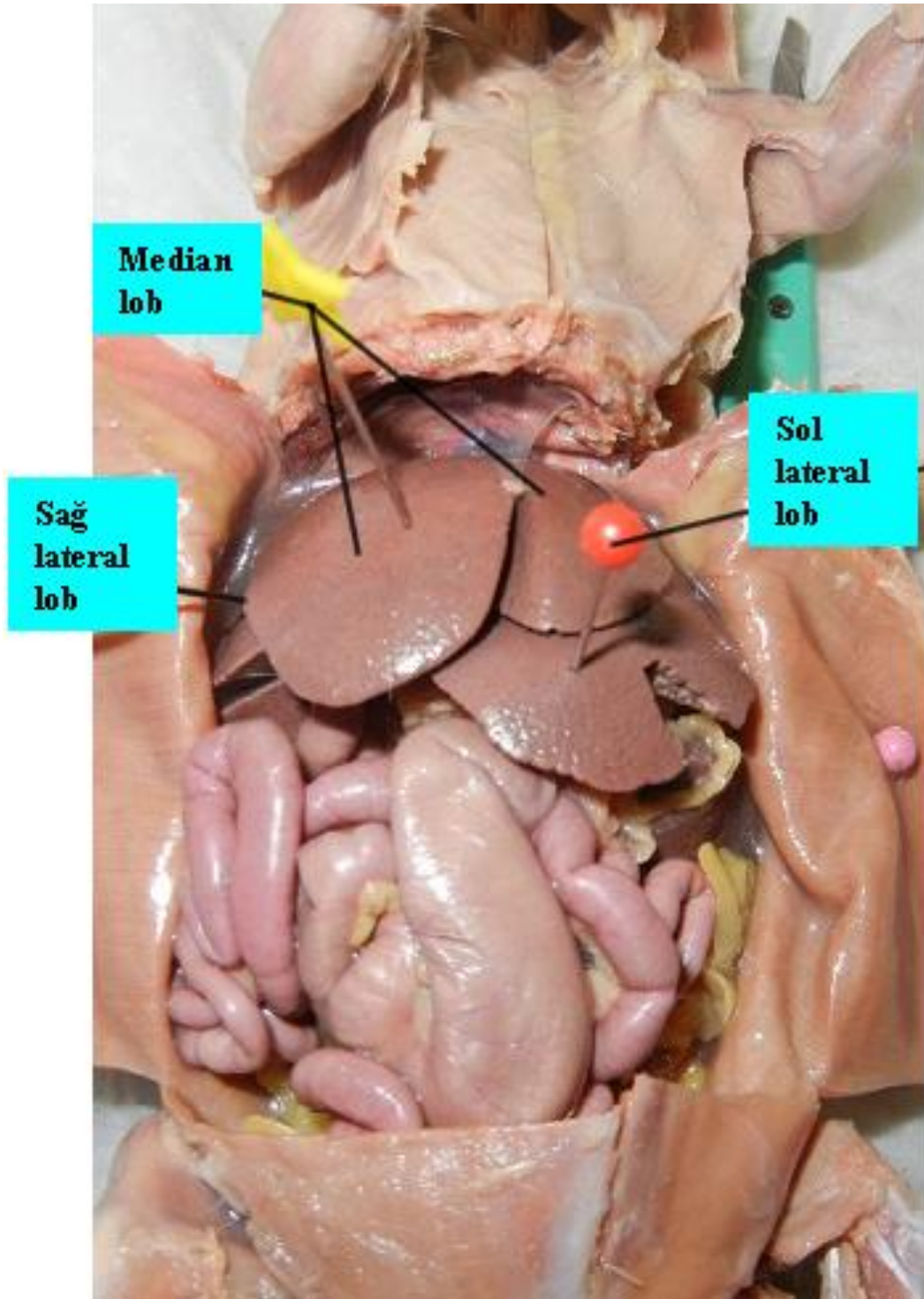
- 1- Medyan (Kistik) lob
- 2- Sol lateral lob
- 3- Sağ lateral lob
- 4- Kaudat lob



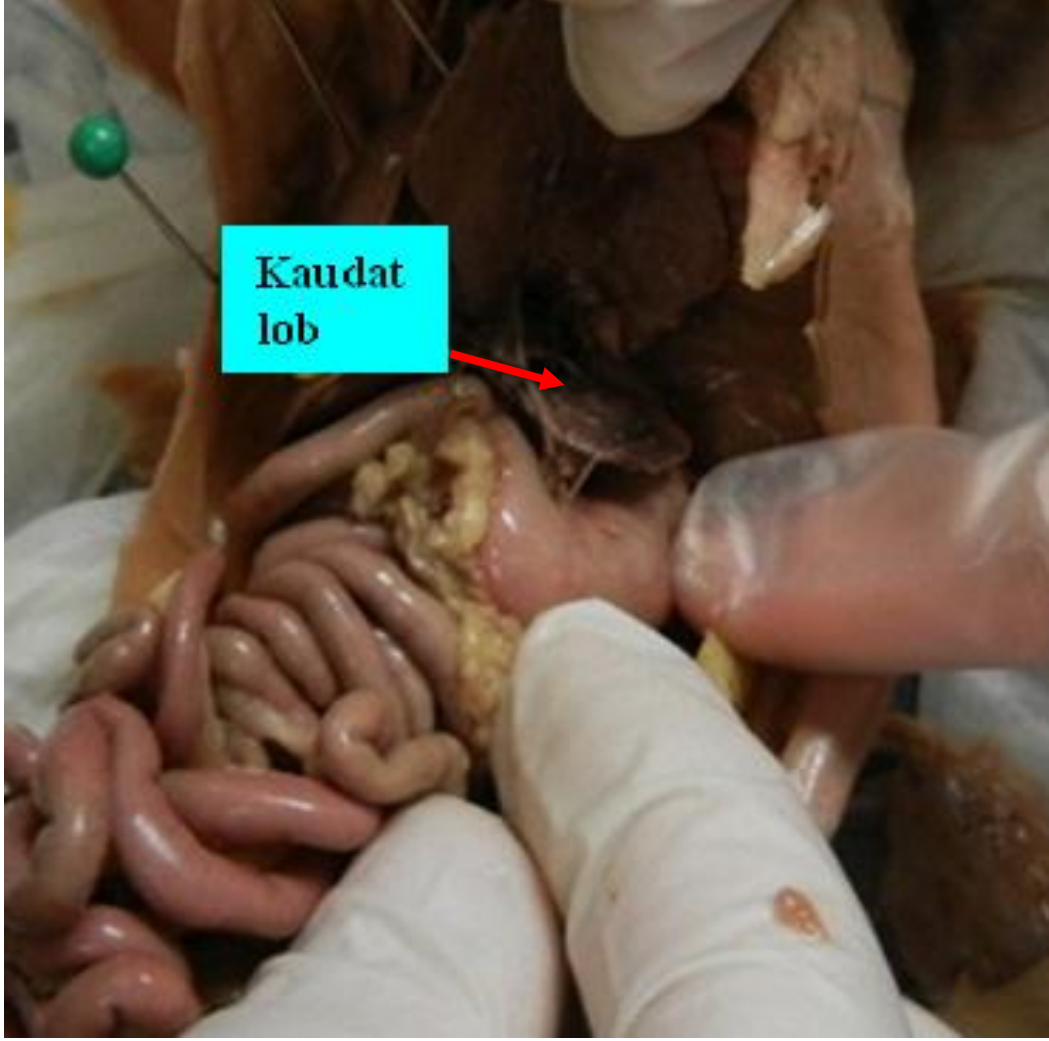
Resim 5. Erkek rat Anatomisi (66)



Resim 6. Dişi Rat Anatomisi (66)



Resim 7. Ratlarda Karaciğer Lobları (67) .



Resim 8. Kaudat Lob (67).

2.9 CCl₄ Kimyasal Özellikleri:

Karbon tetraklorür (CCl₄) (tetraklorometan) uzun yıllardır çözücü madde olarak kullanılmaktadır. Sıvı halojenli hidrokarbonlar grubundan olan CCl₄ bu grupta en zehirli ve en sık kullanılan madde olarak karşımıza çıkmaktadır. Önemli sayıda zehirlenmelere ve ölümlere sebep olmaktadır. Karbon tetraklorür havadan ağırdır ve alev almama özelliği vardır. Kaynama noktası ve özgül ağırlığı sırasıyla 76,7°C ve 1,589 (25°C’de) dur. CCl₄ yangın söndürücü ve insektisit sprelerinde kullanılmaktadır. İnhalasyon yolu ile insanlardaki akut toksik doz 65 ppm’iken oral yolla bu değer 4 ml olarak belirlenmiştir. Absorbsiyonu solunum yolu, gastrointestinal sistem ve deri yolu ile gerçekleşebilmektedir. Absorbsiyon gerçekleştikten sonra CCl₄ tüm vücuda dağılır. En fazla yağ oranı yüksek dokularda birikir. Maruziyet sonrası 2-6 gün içerisinde yavaş bir şekilde dokulardan ayrılarak büyük oranda akciğerlerden ve az miktarda da

böbreklerden atılır. Karaciğerde oluşturduğu toksik etki biyoaktivasyonu ile izah edilebilir.

Sitokrom P-450 ile reaksiyona giren CCl_4 , $\text{CCl}_4 \rightarrow \text{CCl}_3 + \text{Cl}$ tepkimesini verir ve triklorometil ile serbest klor radikallerini oluşturur. Bu oluşan serbest radikaller çift bağlı yağ asitleri ile reaksiyona girerek endoplazmik retikulumda yağ asitlerinin sekonder serbest radikallerini meydana getirirler. Bu oluşan radikal yağ asitleri ise membran ve enzim hasarına neden olurlar. Triklorometil bileşiğinin aktivitesinin düşük olduğu ve öncelikle oksijen ile reaksiyona girip ($\text{CCl}_3 + \text{O}_2 \rightarrow \text{Cl}_3\text{COO}$) triklorometilperoksi bileşiğini oluşturduktan sonra lipid peroksidasyonuna neden olduğunu söyleyen otörler de vardır. Ayrıca anaerobik koşullarda karben (Cl_3C) gibi bir makro molekül oluşumu ile ($\text{CCl}_4 \rightarrow \text{Cl}_3\text{C}$) de doku harabiyetine neden olduğu düşünülmektedir.

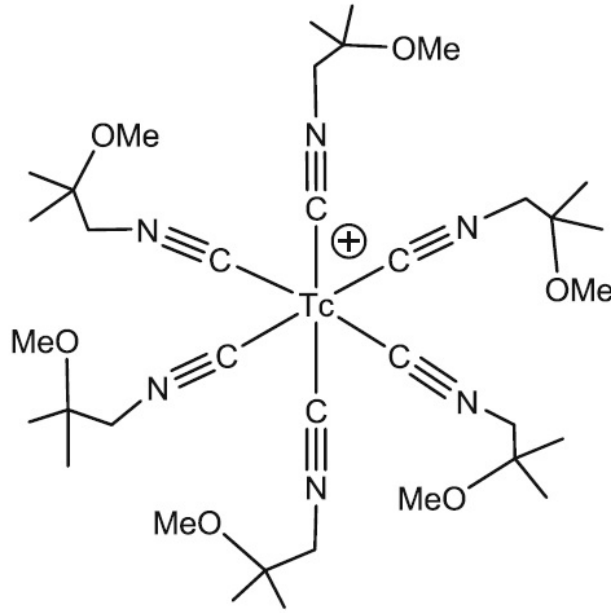
CCl_4 'ün, oksijenli ortamda kovalan bağlanması ve hepatotoksitesini, triklorometil serbest radikali veya triklorometil peroksi serbest radikali metabolitleri ile oluşturduğu düşünülürken, anaerobik ortamda ise Cl_3C aktif metabolitinin hepatotoksite yaptığı düşünülmektedir (68).

2.10 Nükleer Tıp tetkiklerinden $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile işaretli İminodiasetik asit (İDA) deriveleri ile yapılan hepatobiliyer sintigrafi

2.10.1 Teknesyum-99m sesta MİBİ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - sesta MİBİ):

İsonitril grubu içeren katyonik bir komplekstir. MİBİ açılmış haliyle methoxyisobutylisonitrile olarak yazılmaktadır. Kit bağlanırken ilk önce $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sitrat oluşmaktadır. Ardından ligant exchange ile $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sesta MİBİ meydana gelmektedir. Kiti tetrakis (2-MİBİ) tetrafluoroborate'ın bakır tuzu + kalay klorid + sodyum sitrat + mannitol + 1-sistein hipoklorid monohidrat içerir. Kite perteknetat ilave edildikten sonra 10 dakika kaynatılmalıdır. Oluşan solüsyonun pH'sı 5,5'dir. %90'dan fazla bağlanım vardır. 15-30 °C'de saklanır. 6 saat sonrasında stabilitesi devam etmektedir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sesta MİBİ +1 yüke sahiptir. Kitin kalite kontrolünde solvent olarak etanol ($R_f=0,5$) kullanılmaktadır. Hidrolize ve serbest teknesyum için Al_2O_3 ince tabaka kromatografisinden yararlanılır. Hidrolize ve serbest teknesyum strip'in tabanında yer alır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sesta MİBİ kandan hızlı bir şekilde temizlenir, pasif difüzyonla hücre içine

yayılır ve mitokondri iç zarındaki elektriksel potansiyel sayesinde mitokondriye lokalize olur (70,78). ^{99m}Tc -sesta MİBİ'nin moleküler yapısı şekil 5'de gösterilmektedir (69).

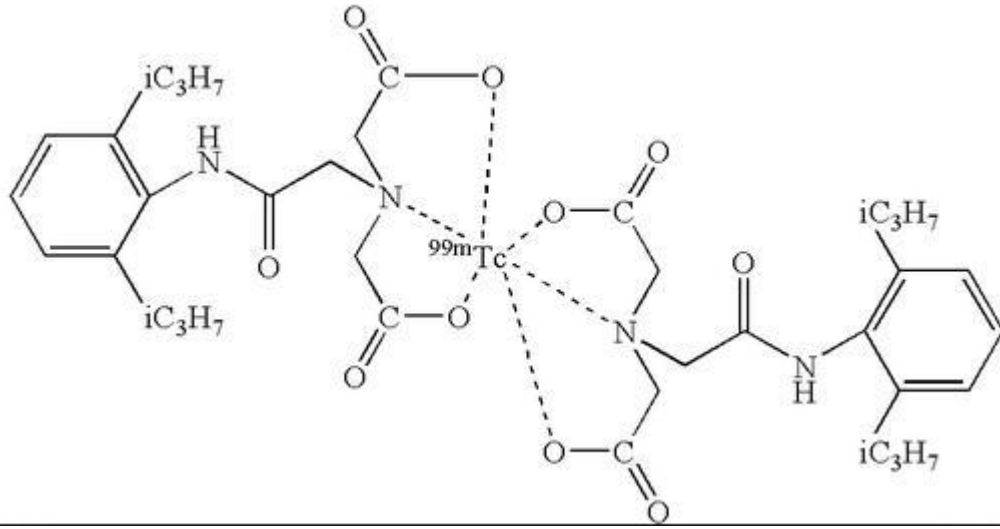


Tc-99m-sestamibi

Şekil 5. ^{99m}Tc -sesta MİBİ (69).

2.10.2. Teknesyum-99m İDA Deriveleri:

1970'li yılların ortalarından itibaren kullanılmaya başlanan İDA deriverlerinden ilk üretilenler MİDA ve HİDA bileşikleridir. Bu iki bileşik araştırmacılar tarafından kalp görüntüleme amacıyla kullanılırken tesadüfi olarak karaciğer atılımları tespit edilmiş ve karaciğer görüntülenmesinde kullanılabilirliği üzerine yoğunlaşmıştır. Bu iki bileşik dışında dietil analogu olan DİDA, paraizopropil analogu olan PIPİDA, parabütil analogu olan BİDA, diizopropil analogu olan DISİDA, trimetilbrom analogu olan BRİDA (mefrofenin) de kullanılmaktadır (71).



Şekil 6. 2,6-Dimetilasetanilidoiminodiasetik Asit (HİDA, lidofenin) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı (^{99m}Tc -Lidofenin) (71).

^{99m}Tc -HİDA bileşiğinde ^{99m}Tc iki adet HİDA molekülü ile dimer oluşturmaktadır (Şekil 6). ^{99m}Tc -HİDA'nın bu dimerik yapısı bileşiğin kararlılığına da katkı yapmaktadır. Yapılan deneyler fizyolojik pH seviyesinde ^{99m}Tc 'nin HİDA'dan çok yavaş bir şekilde ayrıldığını göstermiştir. Bu özelliği göz önüne alınarak ^{99m}Tc -HİDA enjekte edilmiş hayvanların idrar torbalarından ve safra keselerinden alınan ^{99m}Tc -HİDA'ların molekül yapılarını koruduğu ve tekrar kullanılabilir olduğu gösterilmiştir. Bozulmamış ve metabolize olmamış ^{99m}Tc -HİDA'nın safra yolları görüntülemeye iyi bir ajan olduğu bu şekilde anlaşılmıştır. ^{99m}Tc -HİDA %70 den fazla oranda karaciğerden safra yollarına salgılandığı gösterilmiştir. Diğer ^{99m}Tc -İDA deriveleri de HİDA gibi davranmaktadır (71). Karaciğerde hepatositler tarafından anyon aktif transport sistemi ile bilirübine benzer şekilde uptake edilir. Bilurubin ile yarışmaktadır ve hepatositler tarafından tutulup safra yollarına salgılanır. Kandan hızlı bir şekilde temizlenirler. Yarılanma süreleri 3 dakika kadardır. Konjugasyona uğramadan safraya atılır. % 80-90'nı safra yoluyla atılırken % 10-20'si idrar ile atılır. Safraya geçişte bilirübinele yarışır. İncebağırsaklar ve kolon bilirübini <2,5 mg/dl hastalarda radyasyon hedef organdır. Hiperbilirubinemi (>10 mg/dl) ise mesane radyasyon hedef organıdır. HİDA ilk kullanılan İDA derivativesi olmuştur. Ardından DİDA, PİPİDA, BİDA, DİSİDA ve BRİDA kullanılmıştır. İDA derivativesinin dışında indirgeyici ajanlardan kalay klorid, florit dihidrat da kitte mevcuttur. İşaretleme perteknetat eklenerek yapılır. %95'den fazla bağlanma elde edilir. ^{99m}Tc -HİDA ve

^{99m}Tc -DISİDA bağlandıktan sonra 6 saat içerisinde, ^{99m}Tc -BRİDA ise bağlanma sağlandıktan sonra 18 saat içerisinde kullanılmalıdır. Bağlanım öncesi ve sonrasında BRİDA ve DISİDA 15-30 °C’de, ^{99m}Tc -HİDA ise 2-8°C’de muhafaza edilmelidir. ^{99m}Tc -İDA bileşikler negatif yüke sahipken ^{99m}Tc -HİDA’da Tc +3 değerliğe sahiptir. ^{99m}Tc -İDA derivelerinde ^{99m}Tc iki adet İDA ile bileşik oluşturur. İDA’nın benzen halkasına alkil zincirleri eklemek koşuluyla bileşik uzatılır ve böylece böbreklerden ve safra yollarında atılım arttırılır. Bilürübin seviyesi çok yüksek durumlarda mebrofenin kullanılmalıdır. Kalite kontrol işleminde bağlanmamış serbest teknesyumun oranını görebilmek için siyalik asit –ince tabaka kromatografisi (ITLC-SA), solvent olarak da serum fizyolojik ($R_f=0,33$) kullanılır. Bağlanmamış serbest teknesyum stripin tepesinde görülür. Hidrolize teknesyumu görebilmek için slika jel ince tabaka kromatografisi (ITLC-SG) kullanılırken su ($R_f=0,5$) da solvent olarak görev alır. Hidrolize teknesyum stripin tabanında izlenmektedir (70).

Yukarıda sayılan İDA derivelerinden lidofenin, disofenin ve mebrofenin ticari firmalar tarafından üretilip kullanıma sunulmuştur (71).

^{99m}Tc -İDA bileşikler 3 ila 15 mCi (111-555 MBq)/1,73 m² dozda intravenöz (i.v.) yoldan verilmektedir. Yüksek bilürübin değerlerine sahip hastalarda daha yüksek miktarda verilmelidir. Çocuklara verilecek aktivite miktarı 0,05-0,07 mCi/kg (1,85-2,59 MBq/kg) veya 5,0 mCi/1,73 m² (185 MBq/1,73 m²) formülüyle hesaplanmaktadır. Çocuklara verilecek minimum doz 0,3 mCi (1,11 MBq) olmalıdır. Kontrendikasyon ve bilinen yan etki tespit edilmemiştir. Morfin sülfat kullanımına bağlı alerji sorgulanmalıdır (73).

2.10.3. Hasta Hazırlığı

Hasta hazırlığında erişkinde 6 saat açlık (çocuklarda 2-4 saat) gerekmektedir. Yenidoğanda 2 saatlik açlık yeterli bulunmaktadır. Hastada uzun süreli (24 saat ve üstü) oral alım yoksa çalışmadan önce 20-30 ml serum fizyolojik içinde 0,02 µg/kg kolesistokininin analogu i.v. verildikten 30 dakika sonra radyofarmasötik enjeksiyonu yapılması uygundur. Zorunluluk halinde yağsız sıvı gıdaların alımı önerilebilir. Meperidin ve morfin benzeri oddi sfinkterini üzerine etkili ve kasılmaya neden olan, safra kesesi boşalmasını engelleyen ilaçlar kullanılmamalıdır. Neonatal hiperbilürübinemisi olan vakalarda 3 gün öncesinden oral fenobarbital verilmesi testin duyarlılığını yükseltir. Çekim esnasında gerekebileceğinden morfin, kolesistokininin ve

yağlı gıdalar (çikolata vb) hazır tutulmalıdır. Hasta ve yakınları çekim hakkında bilgilendirilmelidir. Yenidoğanda geç imajlar alınabileceği (24.saat) belirtilmelidir (73).

Farmakolojik girişimlerin başında morfin sülfat uygulaması gelmektedir. Akut kolesistit düşünülen vakalarda 30-60 dakika içinde ana safra yolları veya safrakesesi görülmüyorsa oddi sfinktesini kasarak kesenin ve ana safra yollarının vizüalizasyonu için 0,04 mg/kg dozunda morfin sülfat i.v. verilir. Morfin verildikten 30 dakika sonra sintigrafi çekimi bitirilmelidir. Çocuklarda bariz kontrendikasyonlar kafa içi basıncı artışı, şiddetli solunum depresyonu, morfin bağımlılığı ve morfin allerjisi olarak sıralanabilmektedir. Akut pankreatit ise görece kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Fenobarbital neonatal hiperbilürubinemisi olan vakalarda 3-5 gün öncesinde 5 mg/kg/gün dozda (günde iki defa) oral verilir. Böylece mikrozomal enzimleri indükleyerek safra akımını artışından dolayı testin duyarlılığı arttırılır. Yağlı gıdaların verilmesi ise safra kesesi izlendikten sonra duodenuma aktivite geçişi gözlenmiyorsa, safra kesesini kasarak aktivite akışını hızlandırmak için uygulanır. Uzun süre aç kalmış vakalar ile total parenteral beslenme uygulanan vakalarda safra kesesinin dolu olmasından dolayı aktivitenin keseye doluşu gecikeceğinden safra kesesi gözlenmeyebilir. Bu tür vakalarda kese görünümünü artırmak için radyofarmasötik enjeksiyonundan 15-30 dakika önce 0,01-0,04 µg/kg i.v. kolesistokin verilir (75).

2.10.4. Çekim Prosedürü

Çekim prosedürü şu şekilde tarif edilmektedir. 2-5 saniye aralıkla kanlama görüntüsünün ardından 30 saniye-2 dakika aralıklarla konsantrasyon fonksiyonu dinamik imajlama ile görüntülenmektedir. Taşsız kolesistit ayırıcı tanısına katkıda bulunmak için 30.dakikada yağlı gıdalar veya 0,02 mg/kg i.v. yavaş doz kolesistokin verilmektedir. Kese vizüalizasyonunu morfin uygulanması (0,04 mg/kg) ile artırılır. Çekim süresi böylelikle kısalmır. Karaciğer kanlanması için önce 64x64 matriksten 3 saniyelik 20 görüntü ile kanlanma değerlendirilir. Bunun ardından 64x64 matriksten 1-2 dakikalık (60-120 dakika süresince) anterior dinamik görüntüler alınır. Gereklik halinde 24.saat geç statik imaja kadar aralıklı görüntü (256x256 matriksten 300-500 bin sayımlık anterior ve sol anterior oblik statik imaj) alınabilir. Enerji penceresi ^{99m}Tc için 140 keV ve %20 pencereye ayarlanıp düşük enerjili, genel amaçlı paralel delikli kollimatör kullanılır. ^{99m}Tc işaretli İDA deriveleri ile çekim yapılan hastalarda alınan radyasyon dozu ve hedef organ tablo 4'de belirtilmiştir (75).

Aşağıdaki formül ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanmaktadır.

$$EF = \frac{\text{Dolu kese sayımı (max)} - \text{boşalmış kese sayımı (min)}}{\text{Dolu kese sayımı (max)}} \times 100$$

Hepatobiliyer sintigrafi çekimi için birçok klinik endikasyon vardır (Tablo 5).

Tablo 4. Safra Yolları Sintigrafisi Klinik Endikasyonları (72).

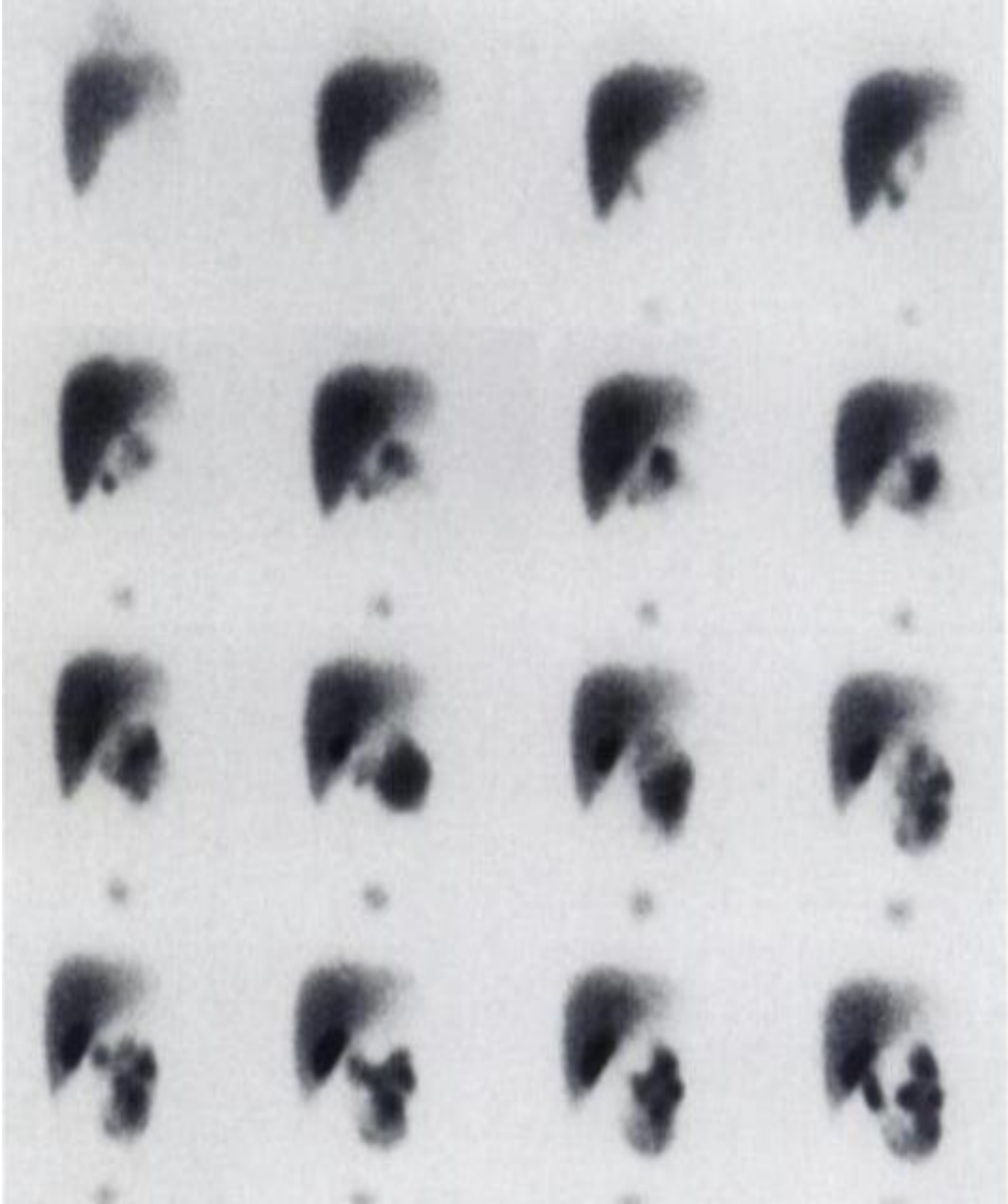
Kolesintigrafi için klinik endikasyonlar
Biliyer obstrüksiyon
Oddi sfikteri disfonksiyonu
Kronik kolesistit
Posttransplant komplikasyonları
Safra kaçağı
Enterogastrik safra reflüsü
Biliyer stent değerlendirilmesi
Biliyer atrezi

Tablo 5. Erişkin ve 5 Yaşında Çocuk İçin Radyasyon Dozu (75).

Radyofarmasötik	Verilen aktivite MBq (mCi)	Effektif Doz mSv/MBq (rem/mCi)	Organa verilen en yüksek radyasyon dozu mGy/MBq (rad/mCi)
^{99m} Tc-Disofenin	50 – 200 i.v.	0.11 Kese duvarı(0.41)	0.024 (0.089)
^{99m} Tc-Mebrofenin	(1.5 – 5.0)		

2.9.5. Normal Sintigrafik Bulgular

İDA deriveleri ile çekilmiş olan normal sınırlarda izlenen hepatobiliyer sintigrafi çalışmasında karaciğerde 5.dakikada maksimum radyofarmasötik akümüasyonu izlenirken 10.dakikada da safra kesesi görünür hale gelmektedir. Bağırsaklara aktivite geçişi de 30.-40.dakikalarda beklenmektedir (Resim 9) (76). Normal EF >% 92 iken hepatik aktivitenin yarılanması için geçen süre (T1/2) 37 dakikadan az olmalıdır (77).



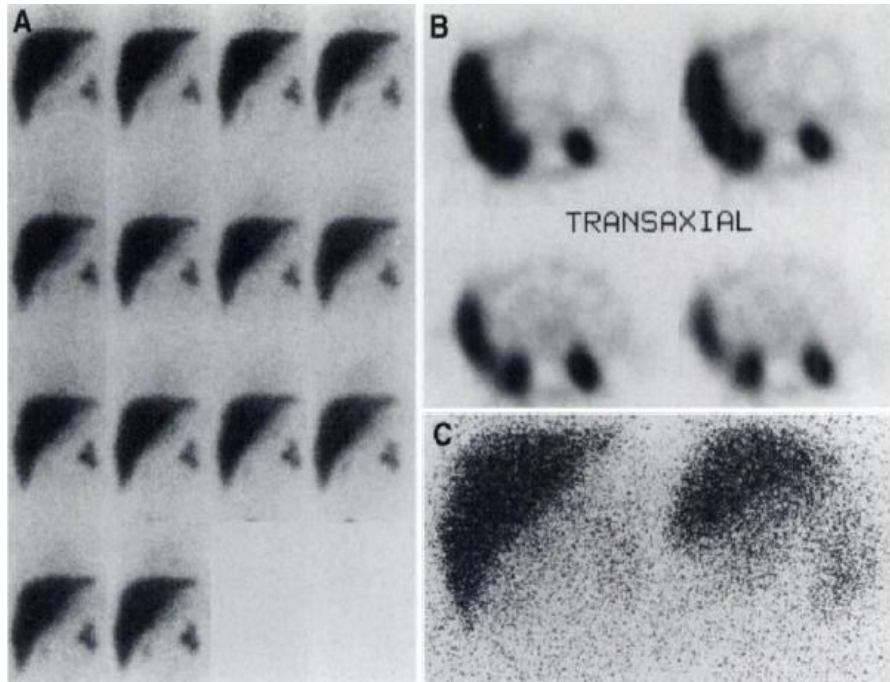
Resim 9. Normal Sınırlarda İzlenen Safra Yolları Sintigrafisi (76).

2.10.6. Anormal Sintigrafi Bulguları

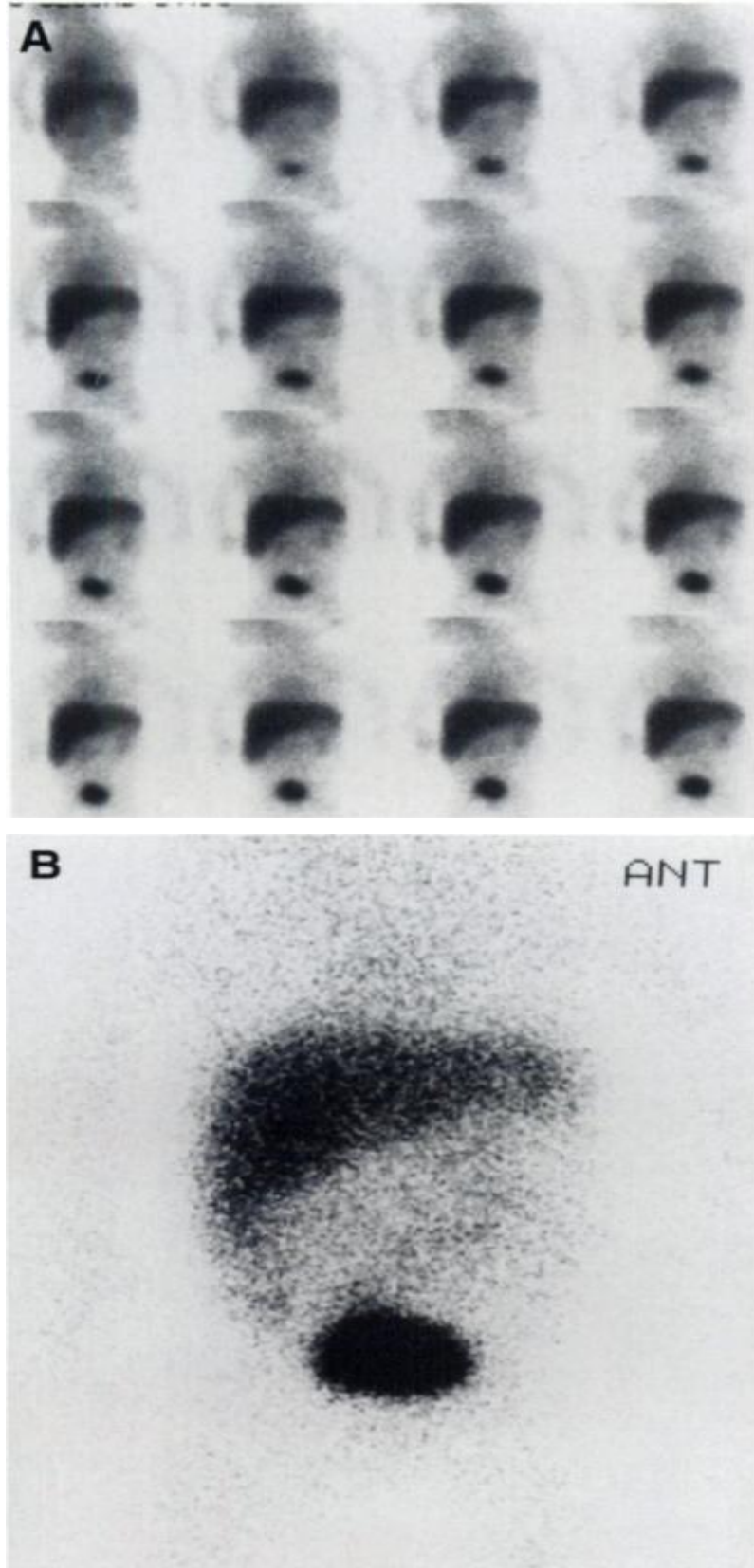
Hepatobiliyer sintigrafi ile kolestaza neden olan diğer nedenler ve biliyer atrezi ayrımı etkili bir şekilde yapılabilmektedir. Karaciğerde radyofarmasötik tutulumunun uzun sürmesi, safra kesesinin görüntülenememesi, 1. - 4. - 24.saatlerde bağırsağa aktivite geçişi olmaması nedeniyle biliyer atrezi tanısı rahatlıkla sintigrafi ile konabilmektedir (Resim 10) (74) .

Neonatal hepatitli hastalarda EF belirgin azalmıştır. Gecikmiş radyofarmasötik atılımına uzamış kardiyak kan havuzu aktivitesi eşlik eder. Alınan 4. veya 24. saat geç görüntülerde bağırsağa geçiş izlenmesi ile neonatal hepatit ve biliyer atrezi ayrımı yapılabilmektedir (Resim 11) (76,77).

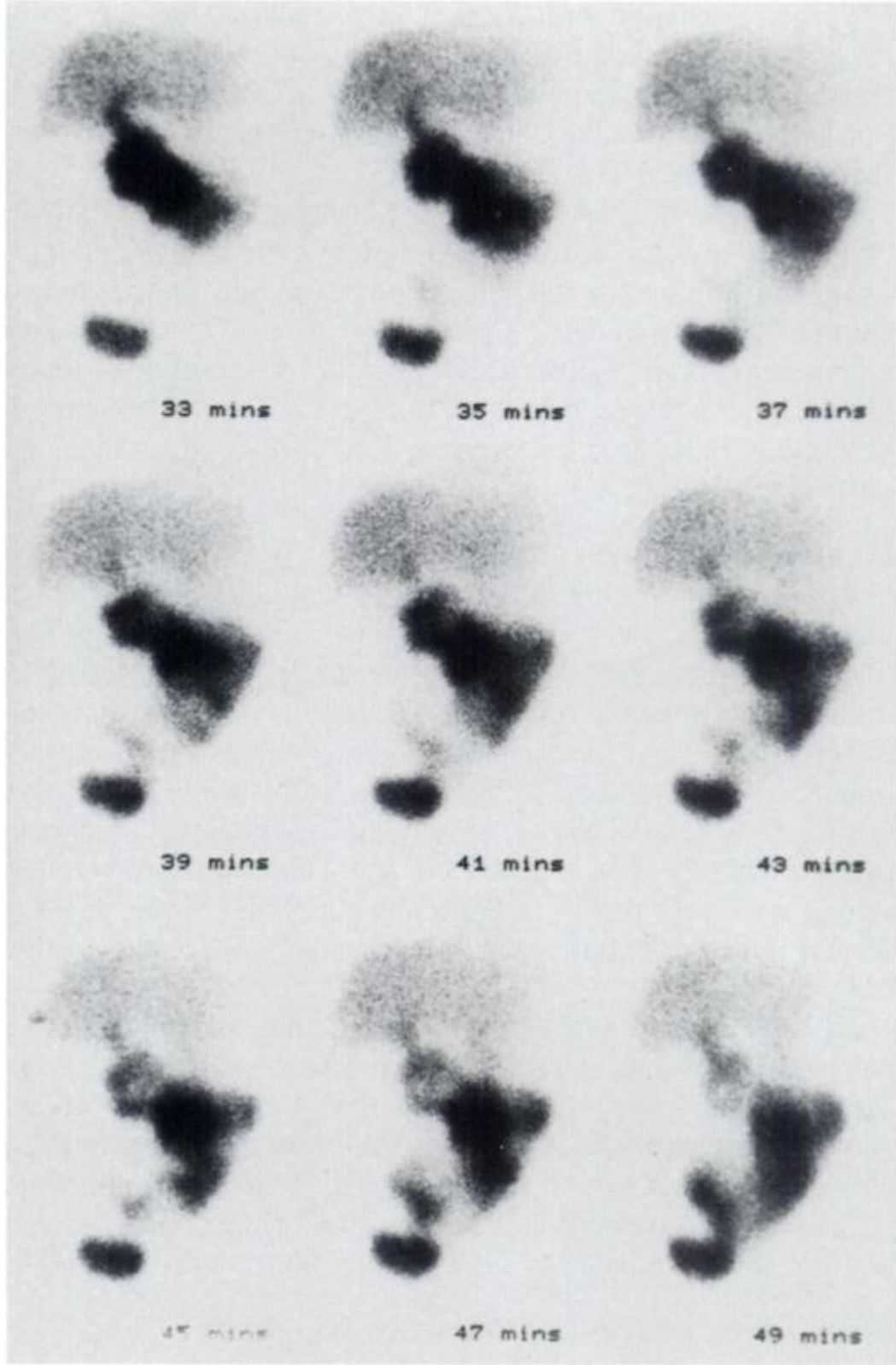
Postoperatif karaciğer safra akımı değerlendirilmesi amacıyla da hepatobiliyer sintigrafi çekilmektedir. Yapılan çalışma ile karaciğerden bağırsaklara radyofarmasötik geçişi değerlendirilip herhangi bir komplikasyon olup olmadığı araştırılır. Biliyer atrezili yenidoğanlarda portoenterostomi operasyonu sonrası bağırsaklara radyofarmasötik geçişi beklenmektedir (Resim 12). Bununla birlikte yapılan operasyon sonrası komplikasyon olarak peritona safra kaçağı da tespit edilmektedir (Resim 13) (76).



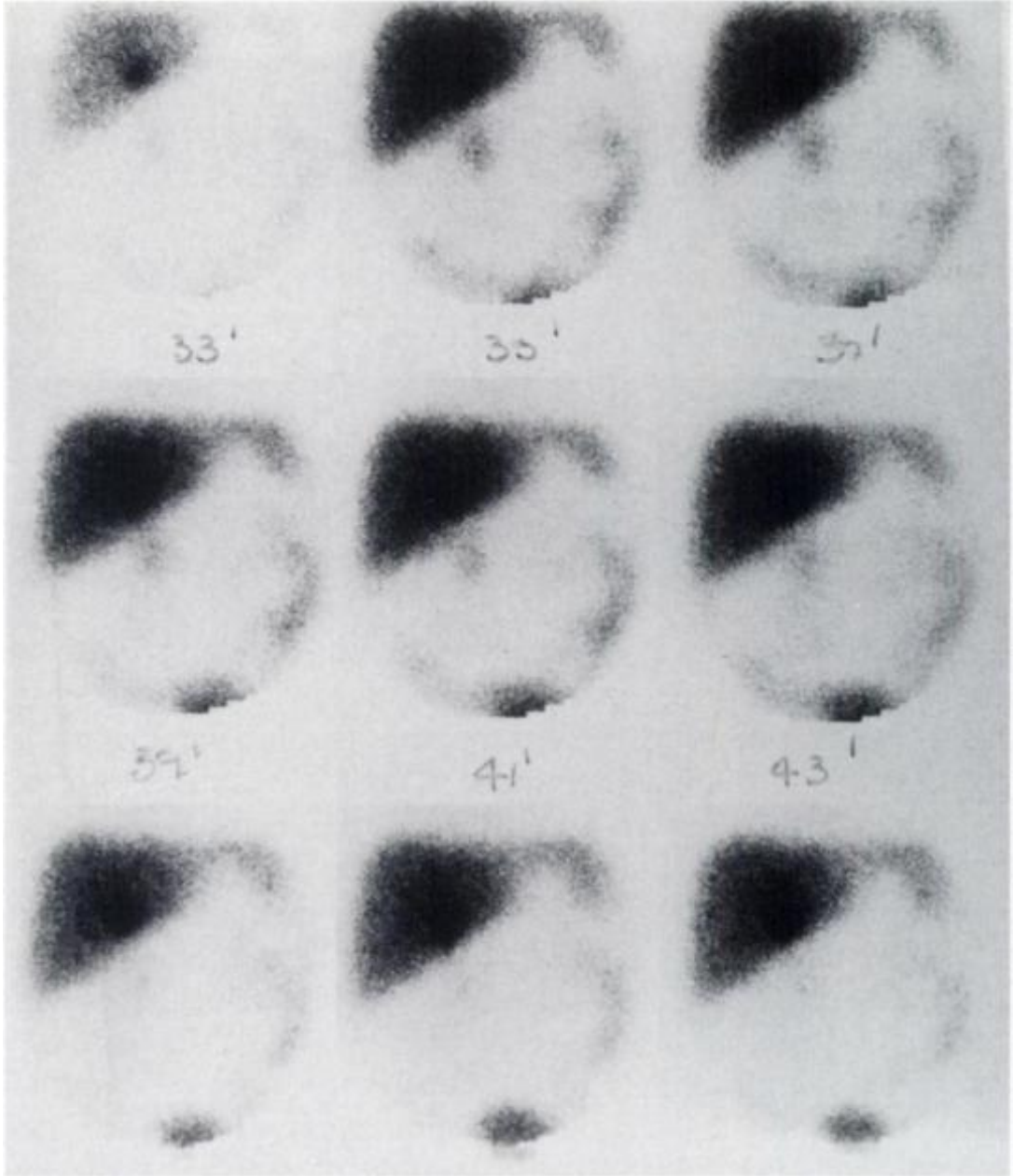
Resim 10. Biliyer Atrezi. Konsantrasyon ve Ekskresyon Fazında Radyofarmasötik Geçiş İzlenmemektedir (A), 4.Saat SPECT Görüntüleri (B) ve 24.Saat Geç Planar Görüntülemelerde (C) Bağırsağa Aktivite Geçiş Tespit Edilmemiştir (76).



Resim 11. Neonatal Hepatit (A) 4.Saat Geç Görüntüde Bağırsağa Geçen Aktivite İzlenmektedir (B) (76).



Resim 12. 3 Aylık Biliyer Atrezi Tanılı Bebeğe Kasai Operasyonu Sonrası 2.Haftada Çekilmiş Olan Hepatosintigrafi Filmi. Yapılan Portoentrostomi Sonrası Karaciğerden İncebağırsağa Belirgin Radyofarmasötik Geçişİ İzlenmektedir (76).



Resim 13. 11 Haftalık Portoenterostomi Yapılmış İnfantta Safra Kaçağı Komplikasyonu (76).

3. MATERYAL ve METOD

Tez çalışmamız için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2012/A-62 nolu etik kurul onayı alındı. Çalışmamıza, ağırlıkları 200-350 gr arasında değişen erkek cinsiyette toplam 20 adet wistar albino cinsi rat dâhil edildi. Ratlar İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. 1.grup kontrol grubu, 2.grup sham grubu, 3.grup biliyer atrezi modeli grubu, 4.grup CCl₄ ile oluşturulmuş hepatit (kimyasal) grubunu oluşturmaktaydı.

1. Grup (5 adet): “Kontrol grubu” ratlarına herhangi bir işlem yapılmadan radyofarmasötik enjeksiyonunu müteakip çekim protokolüne uygun sintigrafileri çekildi ve bu sintigrafileri üzerinden daha sonra ilgili kantitasyon işlemleri yapıldı.

2. Grup (5 adet): “Sham grubu” hayvanlarına deneyden 6 saat önce beslenmeleri kesilerek sadece su içmelerine olanak sağlandı. 40/2 mg/kg dozunda intraperitoneal verilen ketamin/ksilazin ile anestezisi sağlandıktan sonra batinları % 1 povidon-iodin ile silinip temizlendi. Ratların spontan solunumları deney boyunca takip edildi. Orta hat insizyonu ile batına girildi ve ardından batin usulüne göre tekrar 4/0 prolen ile kapatıldı. Deney bitiminden 4 saat sonrasında tüm ratlar standart rat yemi ve su ile beslenmeye başlandı. Bu işlemin ardından 14 gün sonra radyofarmasötik enjeksiyonunu müteakip çekim protokolüne uygun sintigrafileri çekildi ve bu sintigrafileri üzerinden daha sonra ilgili kantitasyon işlemleri yapıldı (79).

3. Grup (5 adet): “Biliyer atrezi grubu” hayvanların deneyden 6 saat önce beslenmeleri kesilerek sadece su içmelerine olanak sağlandı. 40/2 mg/kg dozunda

intraperitoneal verilen ketamin/ksilazin ile anestezi sağlandıktan sonra ratların batinları % 1 povidon-iodin ile silinip temizlendi. Ratların spontan solunumları deney boyunca takip edildi. Orta hat insizyonu ile batına girildi. Karaciğerin medial lobu hilusun görünmesi için laterale çekildi. Duodenum referans alınarak hilusa uzanım gösteren koledok kanalı görüldü. Koledok 5-0 ipekle çift bağlandıktan sonra kesildi. Daha sonra batin katları ayrı ayrı 4-0 ipekle dikildi. Deney bitiminden 4 saat sonrasında tüm ratlar standart rat yemi ve su ile beslenmeye başlandı. Bu işlemin ardından 14 gün sonra radyofarmasötik enjeksiyonunu müteakip çekim protokolüne uygun sintigrafileri çekildi ve bu sintigrafileri üzerinden daha sonra ilgili kantitasyon işlemleri yapıldı (79,80).

4. Grup (5 adet): “Kimyasal hepatit grubu” hayvanlara 14 gün boyunca intraperitoneal 72 saatte bir 1.0ml/kg dozunda 1:1 v/v oranında saf zeytin yağı ile karıştırılmış CCl₄(Carbon tetrachloride, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Almanya) enjeksiyonu yapıldı. Bu yöntem ile hepatit (kimyasal) modeli oluturuldu ve karaciğer hasarı meydana getirildi (81, 102, 103, 104). CCl₄ enjeksiyonu bittikten 14 gün sonra radyofarmasötik enjeksiyonunu müteakip çekim protokolüne uygun sintigrafileri çekildi ve bu sintigrafileri üzerinden daha sonra ilgili kantitasyon işlemleri yapıldı.

3.1 Anestezi Uygulaması

Hayvanlara intraperitoneal Ketamin (Ketalar 50mg/ml flakon, Phizer, İstanbul)/Ksilazin (Xylazin Bio %2 flakon, Bloveta Plc. Ivanovice na Hane, Çek Cumhuriyeti) 40/2 mg/kg dozunda anestezi madde enjeksiyonu yapıldı (106).

3.2 Radyofarmasötik Hazırlığı

Sesta MİBİ (Kit for the preparation of ^{99m}Tc- MİBİ, Polatom, Odwock, Polanya) kitine taze sağlanmış 40 mCi ^{99m}Tc-perteknetat ilave edildikten sonra 10 dakika 100 °C kaynatıldı. Oluşan solüsyonun pH'sı 5,5 idi. Bağlanmış radyofarmasötiğin kalite kontrolünde solvent olarak etanol (Rf=0,5) kullanıldı. Hidrolize ve serbest teknesyum için Al₂O₃ ince tabaka kromatografisinden yararlanıldı. Hidrolize ve serbest teknesyum strip'in tabanında yer aldı. Bağlı radyofarmasötik %90'dan fazlaydı.

3.3 Çekim Protokolü

Anestezi sağlandıktan sonra ratlar supin pozisyonda sabitlendi. Boyun bölgesi % 1 povidon-iodin ile silinip temizlendi. Boyun sağında supraklavikuler bölgeden 0.5x0.5

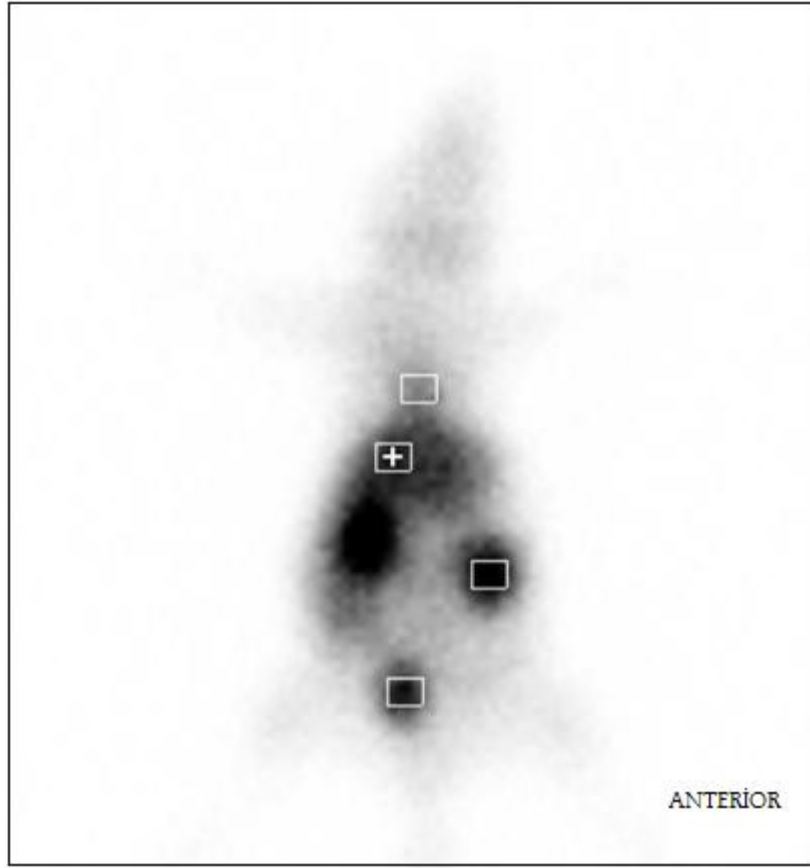
cm çapında cilt kesisi uygulanıp jugüler ven görüldü. $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ $1 \pm 0,2$ mCi ve 0,2 ml olacak şekilde juguler venden i.v. verildi (Resim 14). Hemen ardından anterior posterior görüntü alacak şekilde çift başlıklı SPECT gama kamera (Vertex V60, Adac, Milwaiki, USA) masasına yatırıldı. Çalışmada düşük enerjili, paralel delikli, yüksek rezolüsyonlu kollimatörler kullanıldı. Enerji penceresi 140 keV' ve %20 pencere aralığına ayarlandı. Anterior ve posteriordan eş zamanlı ikili dinamik çekim programı kullanılarak 4 saniyeden 20 imajlık **“kanlanma fazı”**nın ardından 30 saniyeden 20 imajlık imajlama **“konsantrasyon ve erken ekskresyon fazı”** başlatıldı. Ayrıca anterior ve posteriordan eş zamanlı ikili statik çekim programı kullanılarak 15. 30. 60. 90. ve 120.dakikalarda anterior posterior geç statik görüntüleri alındı. Bu çekim protokolü gruptaki her rata uygulandı. Bu imajlar hem görsel hem de kantitatif değerlendirmede kullanıldı.



Resim 14. Ratlarda Juguler Ven'e $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ Enjeksiyonu.

3.4 Kantitatif Değerlendirme

Beşinci-altıncı dakikalar arasındaki sayımlardan oluşan ikinci dinamik görüntülemenin 4.imajı ve 11-12. dakikalar arasındaki sayımlardan oluşan ikinci dinamik görüntülemenin 10.imajı anterior dinamik görüntüleri kantitatif değerlendirilmede kullanıldı. Bu görüntülerde karaciğer, kalp, sol böbrek ve mesane üzerine 10*10 pixellik kare ilgi alanları yerleştirilerek ilgili alanların “ortalama sayımı” elde edildi (Resim 15). Bu “ortalama sayımı” değerleri kullanılarak her bir rat için 4.imajı ve 10.imajına ait “Karaciğer/Kalp Oranı”, “Karaciğer/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/KalpOranı” ile “Mesane/Karaciğer Oranı” hesaplanarak istatistikî değerlendirilmede kullanıldı.



Resim 15. Ratlarda Karaciğer, Kalp, Sol Böbrek ve Mesane Üzerine 10*10 Pixellik Kare İlgi Alanları Yerleştirilmesi.

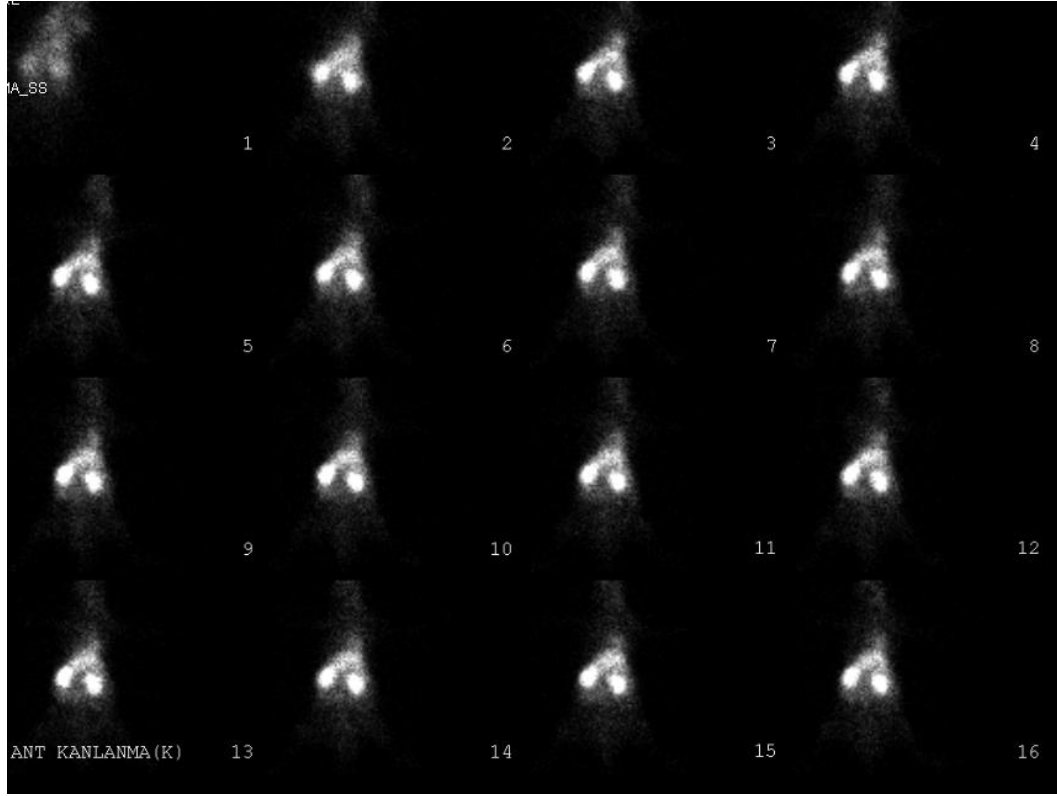
3.5 İstatistik Metod

Metabolizma dinamik imajları dördüncü imajından ve onuncu imajından elde edilen oranların gruplar arasındaki farklılığını karşılaştırmada Kruskal-Wallis Test'i kullanıldı. İstatistiksel farklılık saptanan oranların ikili gruplar olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney Test'i kullanıldı. Her bir grubun 4.imajı ile 10. imajından elde edilen oranları arasındaki değişimi karşılaştırmada Wilcoxon Signed Ranks Test'i ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak yorumlandı.

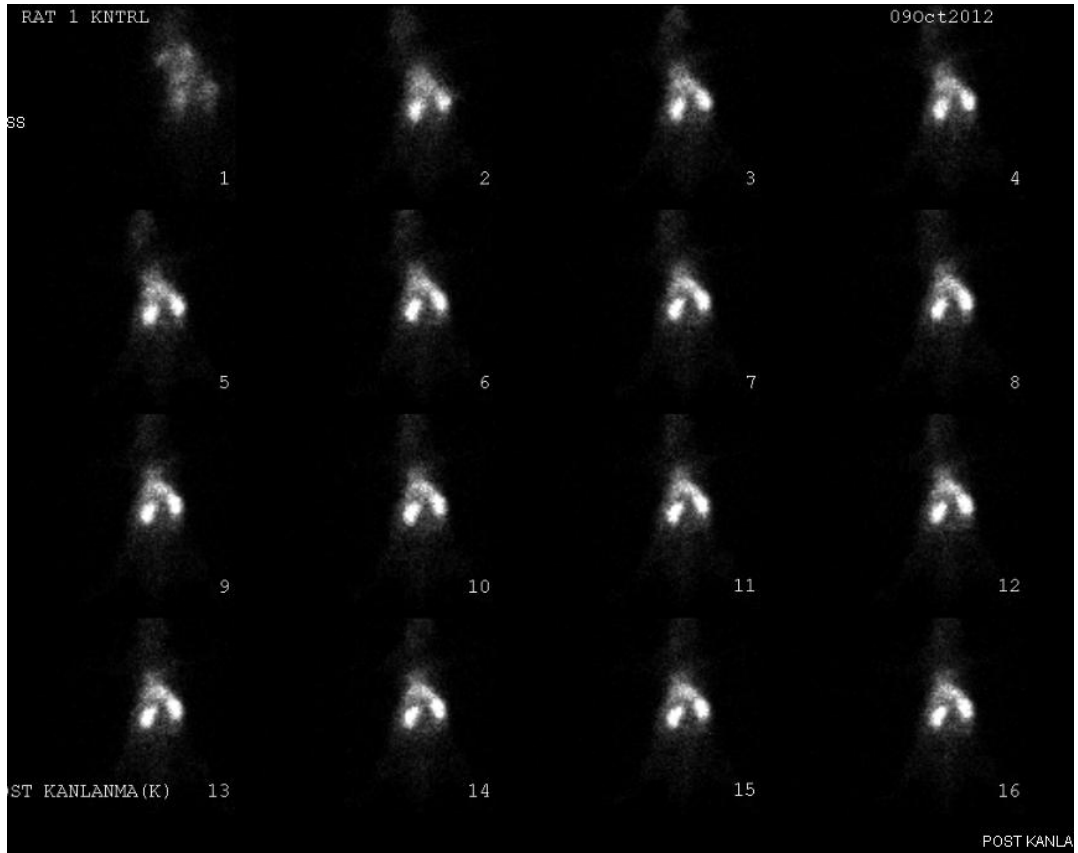
4. BULGULAR

Çekim protokolü ve değerlendirmede Amerika Nükleer Tıp Derneği “Safrayolları Sintigrafisi Prosedür Klavuzu 4.0” temel referans olarak kabul edildi.

Kontrol grubu ratlarında karaciğer (KC) kanlanması böbrekleri müteakiben gerçekleşmekte olup ikinci imajdan itibaren belirgin seçilmektedir (Resim 16). Karaciğerin abdomenin yaklaşık 1/3 üst kısımda geniş alanda izlendiği; böbreklerden daha aşağıdaki alanlarda da seçildiği; erken imajlardan itibaren kalpten daha yüksek radyofarmasötik tutulumu (kanlanması) gösterdiği dikkatimizi çekmektedir. Aynı rat posterior kanlanma imajlarında da benzer bulgular izlenmektedir (Resim 17).

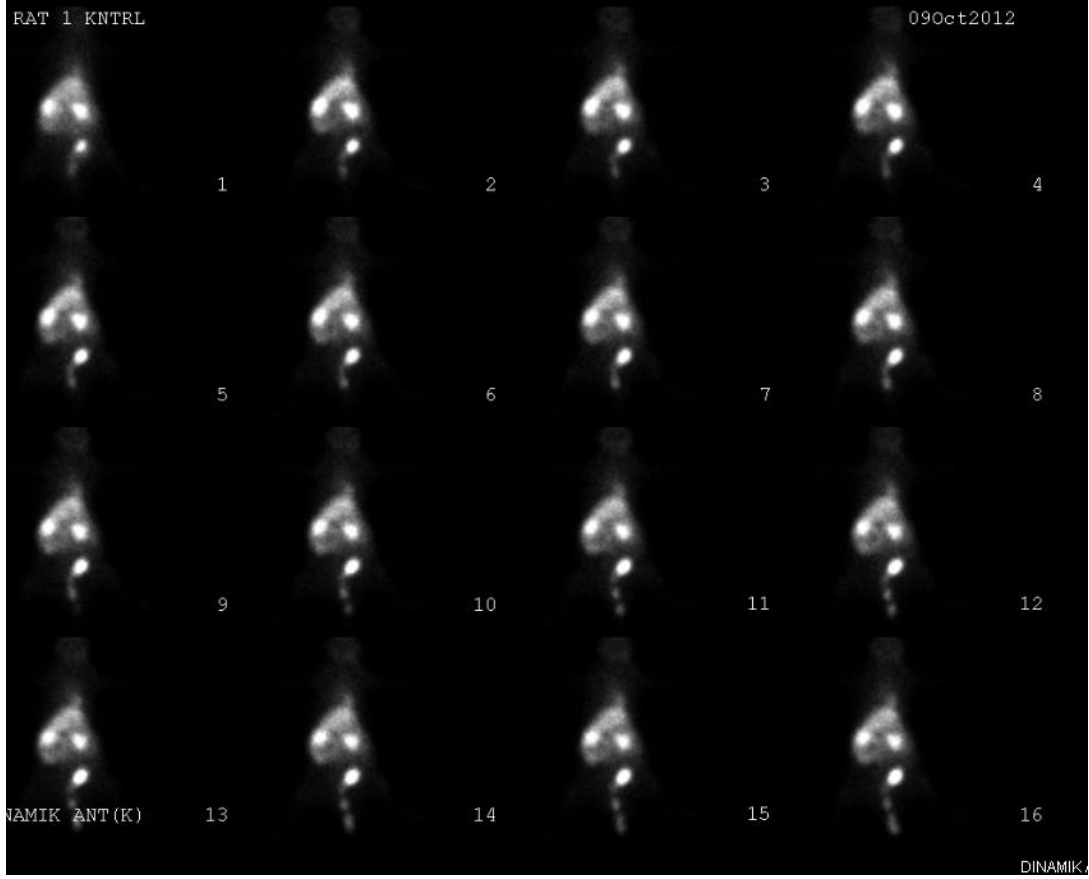


Resim 16. Kontrol Grubu Ratlarında KC Kanlanması (Anterior İmajlar)

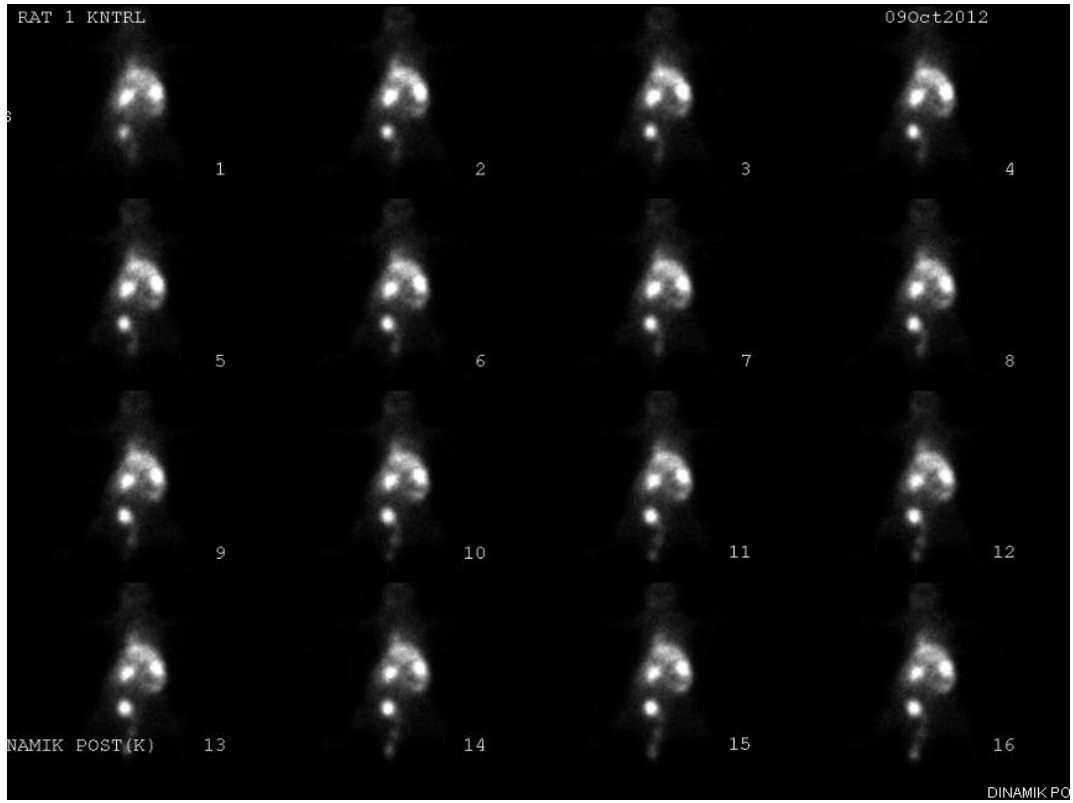


Resim 17. Kontrol Grubu Ratlarında KC Kanlanması (Posterior İmajlar)

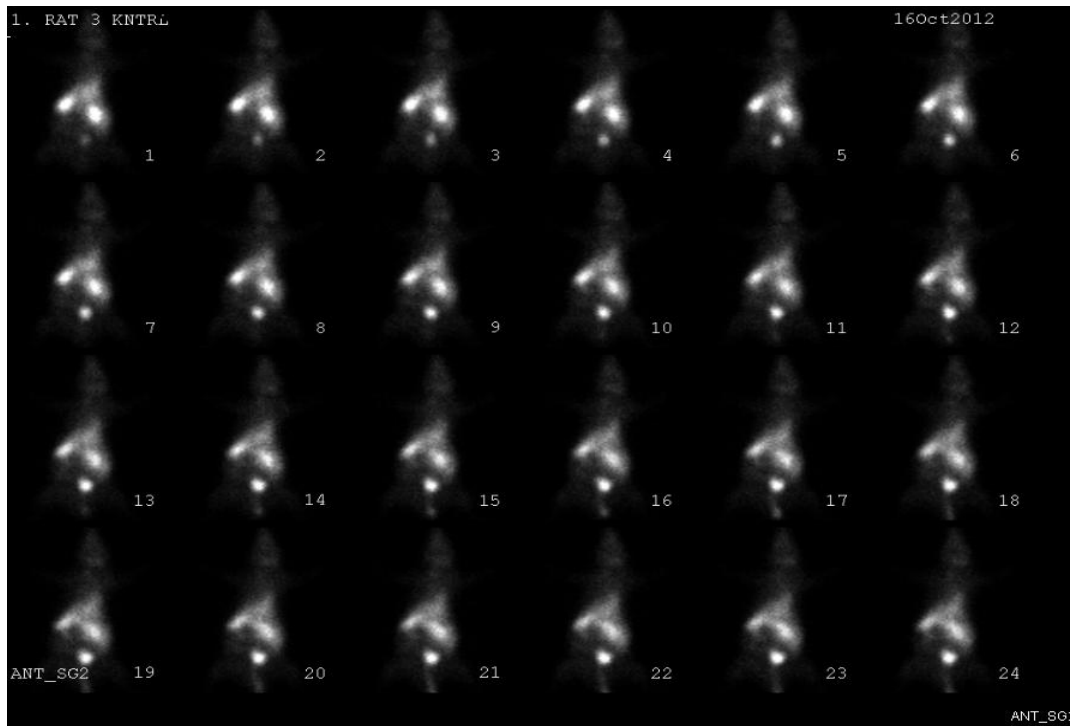
Kontrol grubu ratlarında KC radyofarmasötik konsantrasyonu ve erken eksresyonu görüntülerinde geç imajlarda bariz ince bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmemektedir (Resim 18 ve 19). Böbreklerdeki aktivitenin kademeli hafifçe azaldığı, karaciğer tutulumunun ilk imaja göre göreceli arttığı görülmektedir (Resim 20 ve 21).



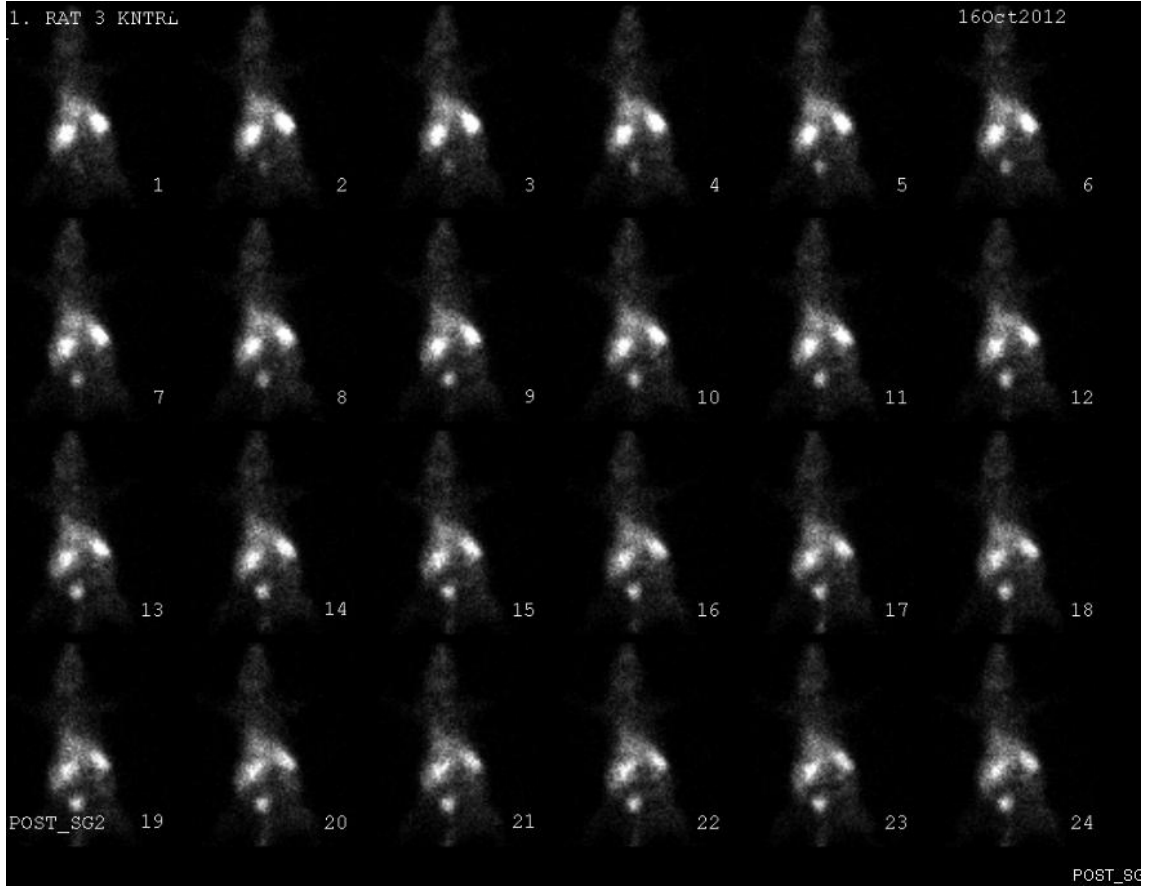
Resim 18. Kontrol Grubu Ratlarında KC Radyofarmasötik Konsantrasyonu ve Erken Ekskresyonu Görüntüleri (Anterior Dinamik İmajlar)



Resim 19. Kontrol Grubu Ratlarında KC Radyofarmasötik Konsantrasyonu ve Erken Eksresyonu Görüntüleri (Posterior Dinamik İmajlar)

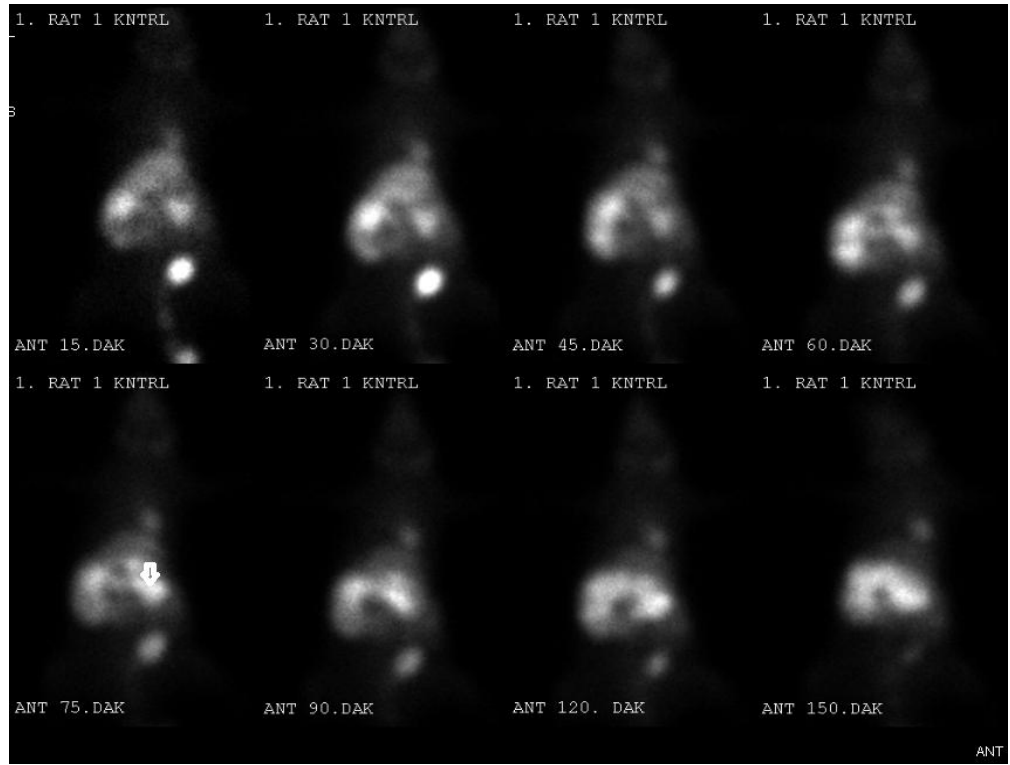


Resim 20. Kontrol Grubu Ratlarında (rat 3) KC Radyofarmasötik Konsantrasyonu Ve Erken Eksresyonu Görüntüleri (Anterior Dinamik İmajlar)

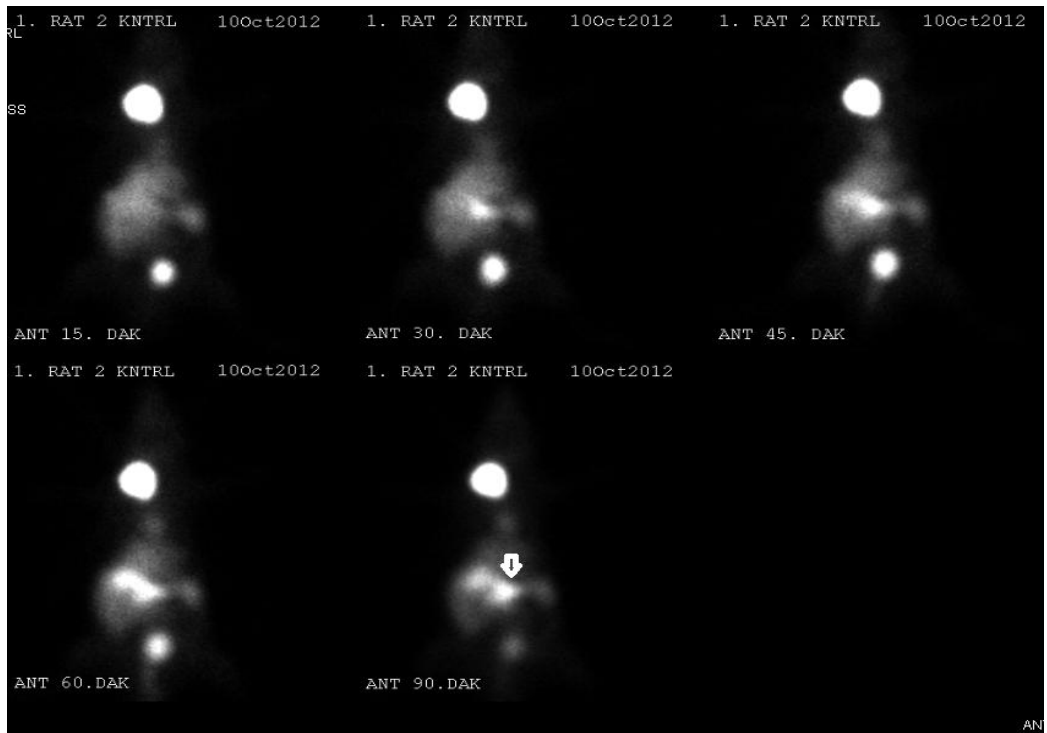


Resim 21. Kontrol Grubu Ratlarında KC Radyofarmasötik Konsantrasyonu ve Erken Eksresyonu Görüntüleri (Posterior Dinamik İmajlar)

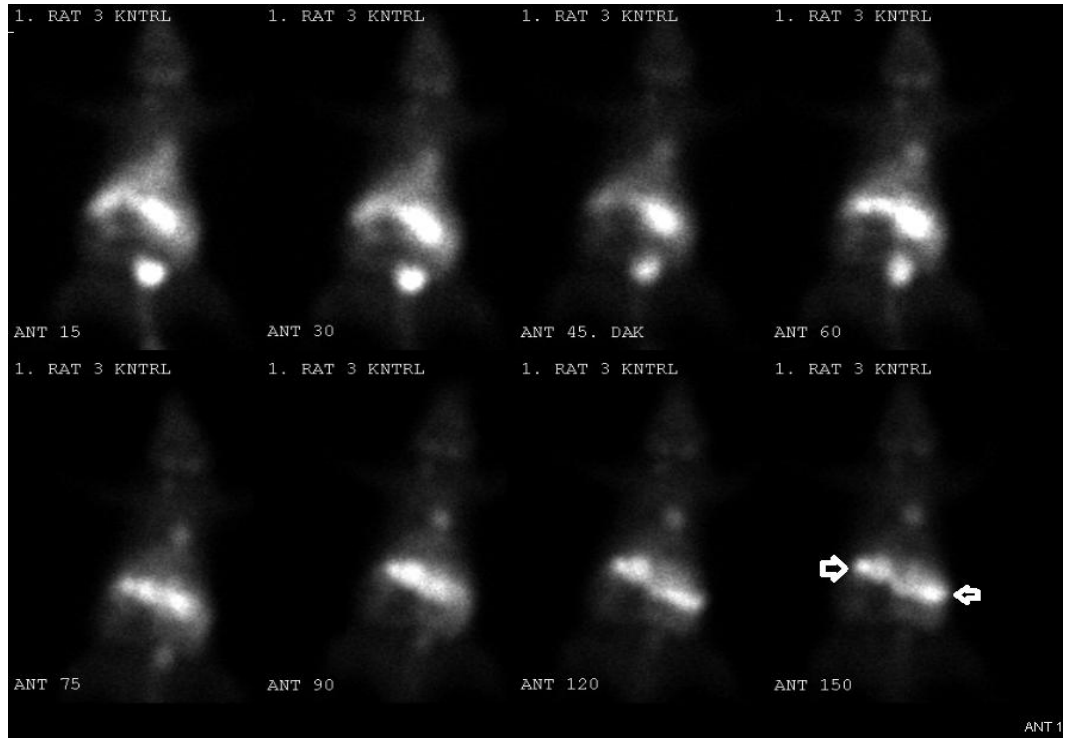
Kontrol grubu ratlarında geç statik imajlarda 15.-30.dakikadan itibaren iki böbrek arasında net sınırlanmayan radyofarmasötik akümülyasyonunun ortaya çıktığı ve iki böbreğin erken imajlardaki gibi seçilmesini güçleştirdiği; 45-60.dakika imajlarında ise orta hatta geniş hiperaktif alan olarak veya böbrekler seviyesinde oblik yılanvari imaj ile ince bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmektedir. Bağırsaklara radyofarmasötik geçişi en iyi 120-150.dakika imajında seçilmektedir (Resim 22, 23,24,25).



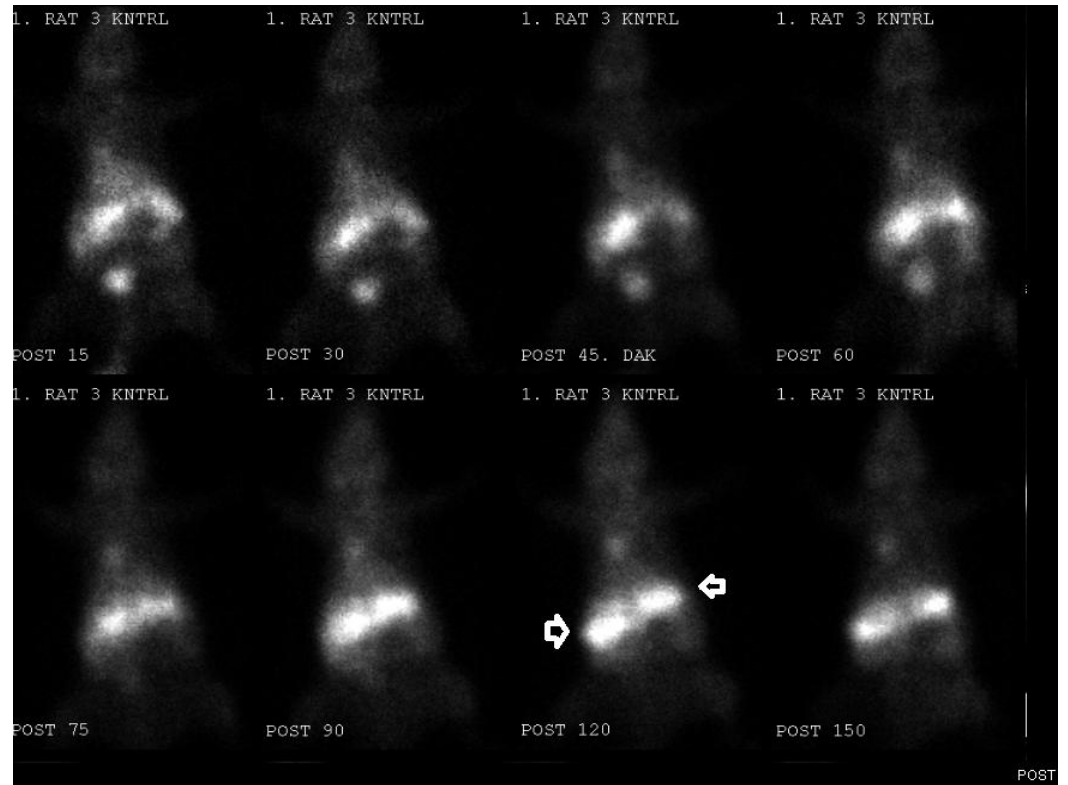
Resim 22. Kontrol Grubu Ratlarında Geç Statik İmajlarda Bağırsaklara (Kalın Okbaşı) Radyofarmasötik Geçişi (Anterior Görüntüler).



Resim 23. Kontrol Grubu Ratlarında (rat2) Geç Statik İmajlarda Bağırsaklara (Kalın Okbaşı) Radyofarmasötik Geçişi (Anterior Görüntüler).

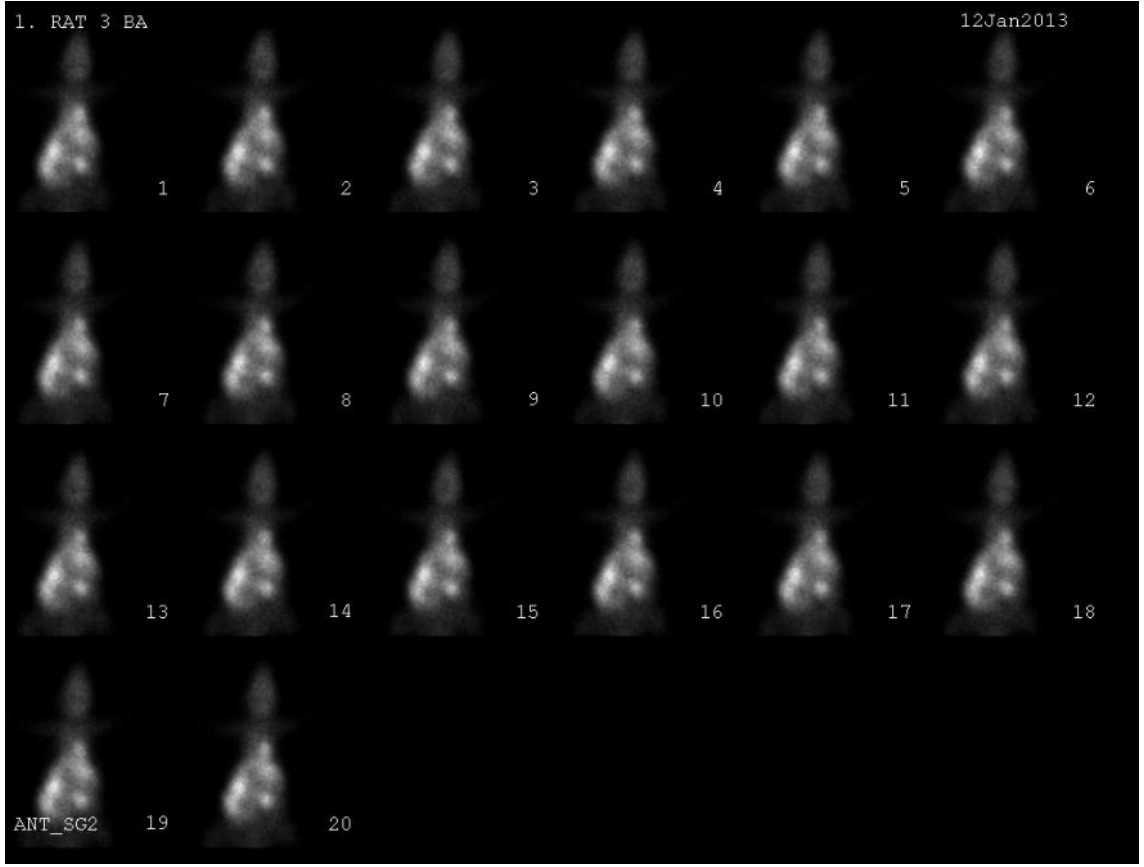


Resim 24. Kontrol Grubu Ratlarında (rat3) Geç Statik İmajlarda Bağırsaklara (Kalın Okbaşı) Radyofarmasötik Geçiş (Anterior Görüntüler).



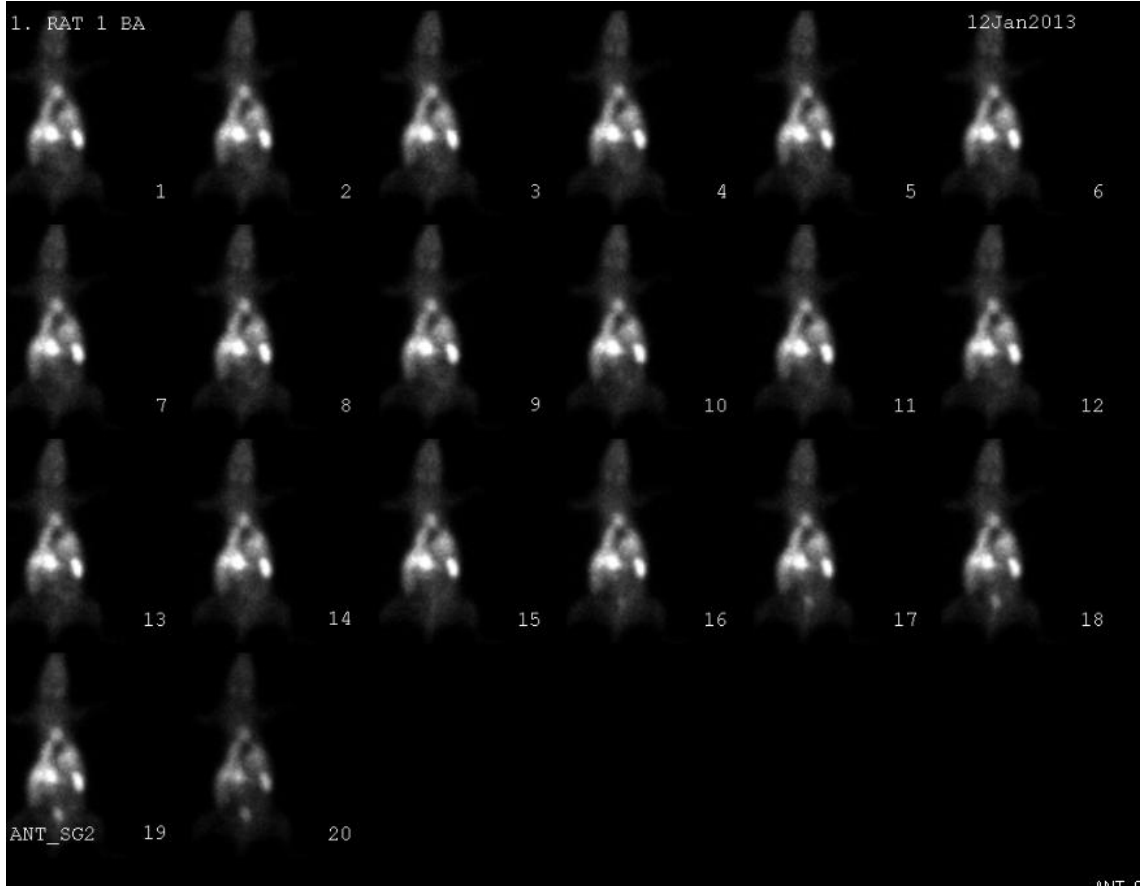
Resim 25. Kontrol Grubu Ratlarında (rat3) Geç Statik İmajlarda Bağırsaklara (Kalın Okbaşı) Radyofarmasötik Geçiş (Posterior Görüntüler).

Biliyer atrezi grubunda bütün ratlarda gözle görülür bariz sarılık oluşmuştu. Sintigrafik incelemelerinde ise kanlanma imajlarında bariz farklılık gözlenmedi (Resim 26).



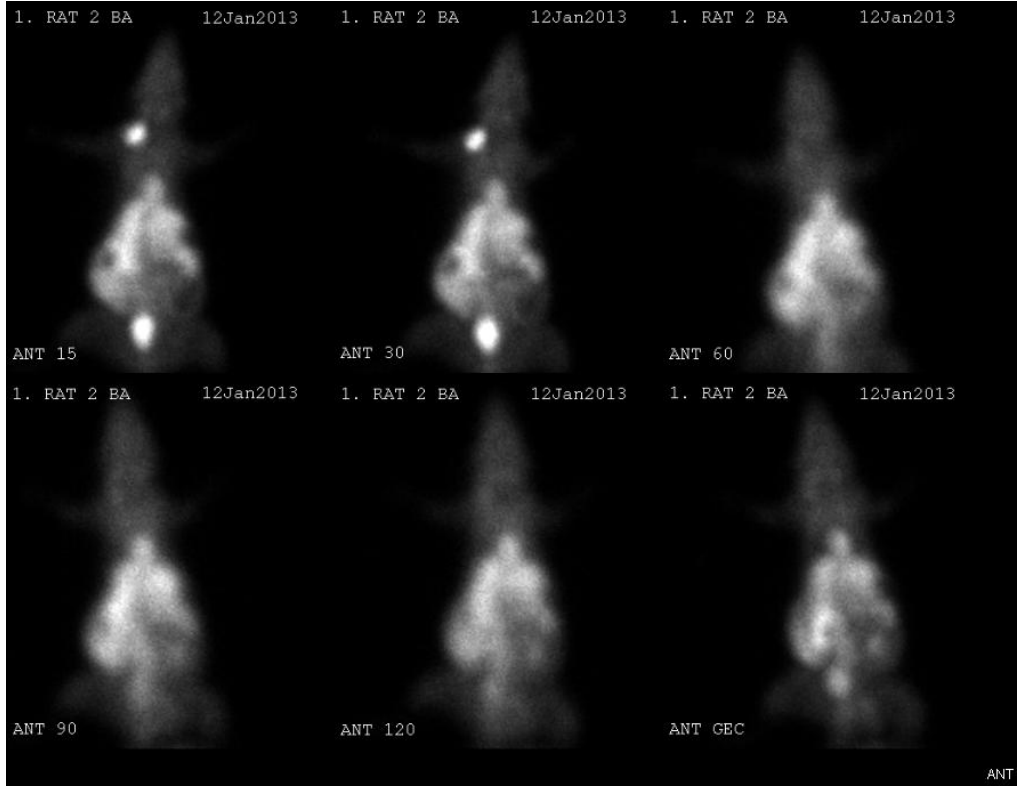
Resim 26. Biliyer Atrezi Grubunda Kanlanma İmajları

Biliyer atrezi grubunda konsantrasyon ve erken ekskresyon imajlarında KC konsantrasyonunun iyi olduğu dikkati çekmektedir (Resim 27). Görsel olarak kontrol grubu imajlarından ayırt edilememektedir.

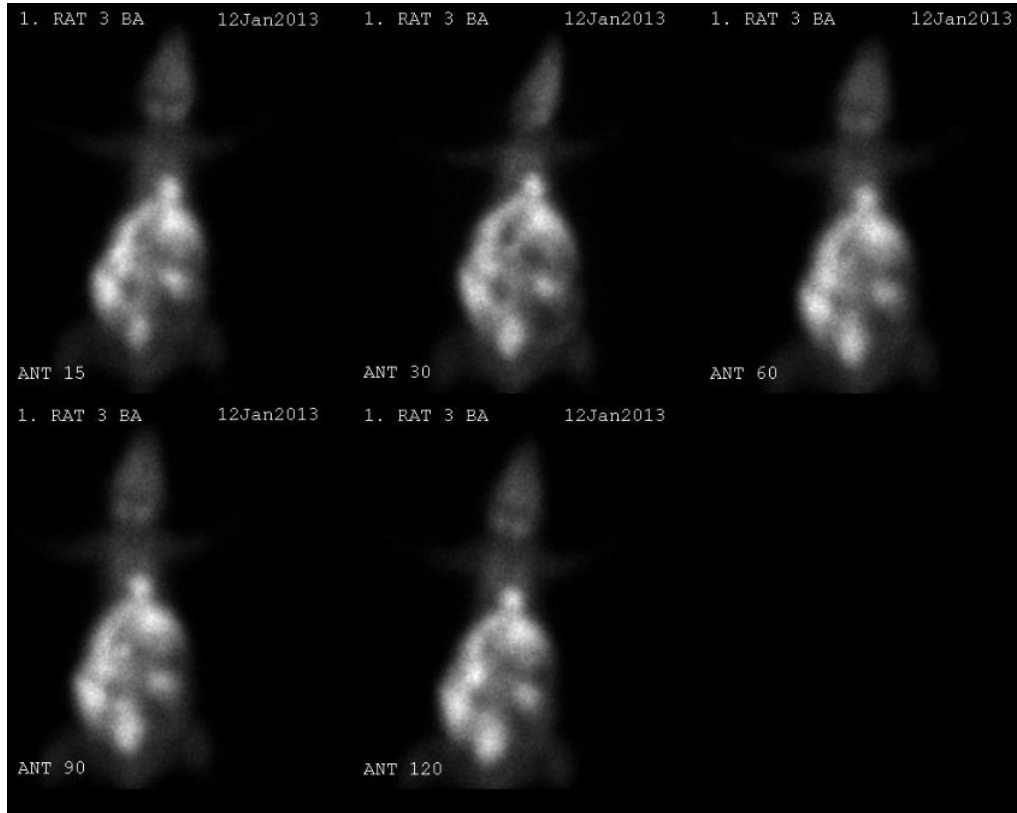


Resim 27. Biliyer Atrezi Grubunda Konsantrasyon ve Erken Ekskresyon İmajları

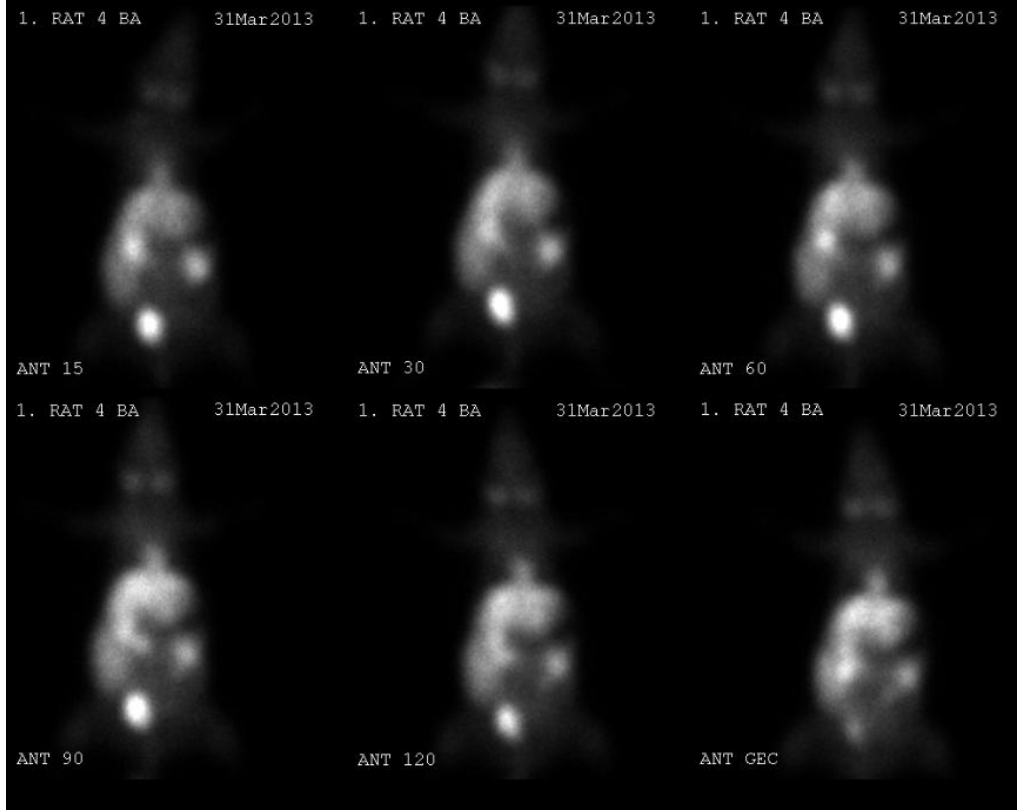
Biliyer atrezi grubunda geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmemektedir (Resim 28, 29, 30, 31).



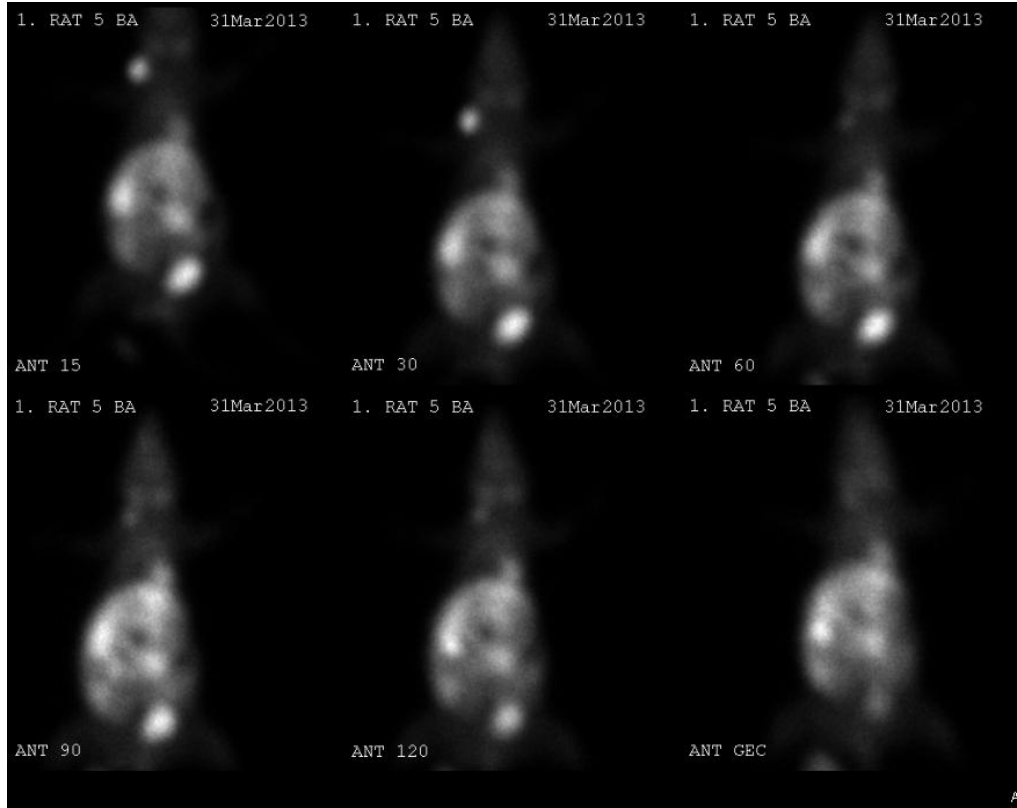
Resim 28. Biliyer Atrezi Grubunda Geç Statik İmajlarında Bağırsaklara Radyofarmasötik Geçişini İzlenmemekte



Resim 29. Biliyer Atrezi Grubunda (rat 3) Diğer Bir Ratta Geç Statik İmajlarında Bağırsaklara Radyofarmasötik Geçişini İzlenmemekte

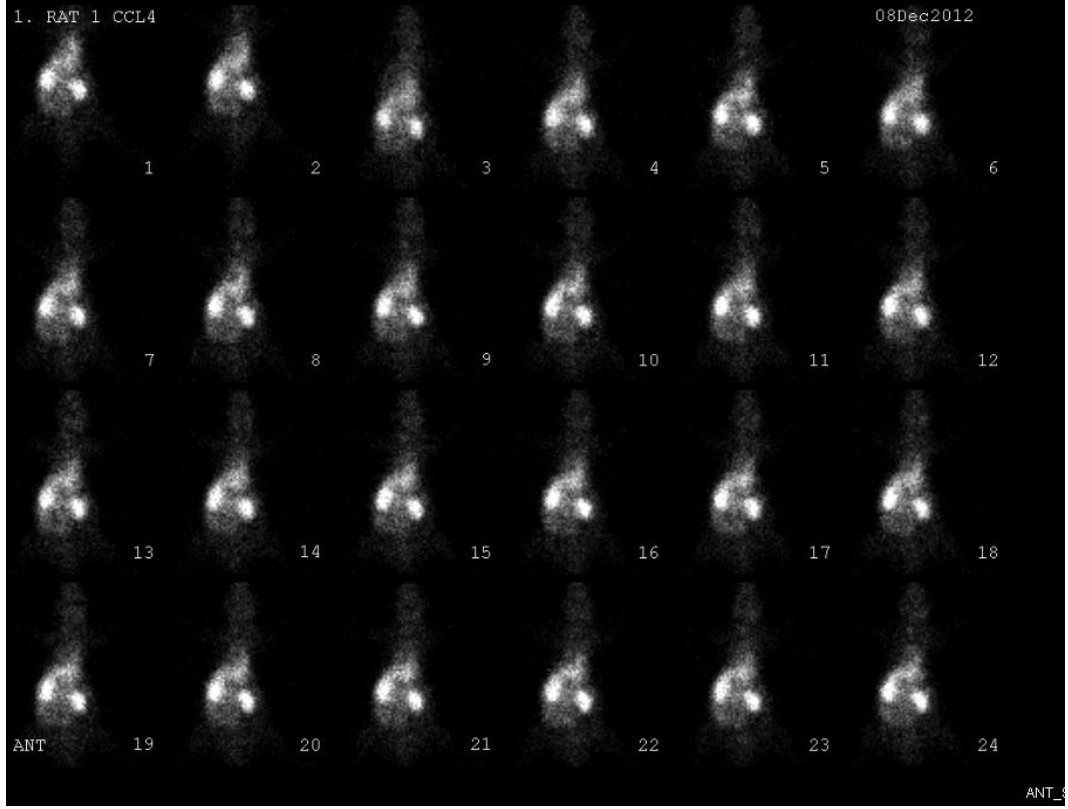


Resim 30. Biliyer Atrezi Grubunda (rat 4) Diğer Bir Ratta Geç Statik İmajlarında Bağırsaklara Radyofarmasötik Geçişi İzlenmemekte

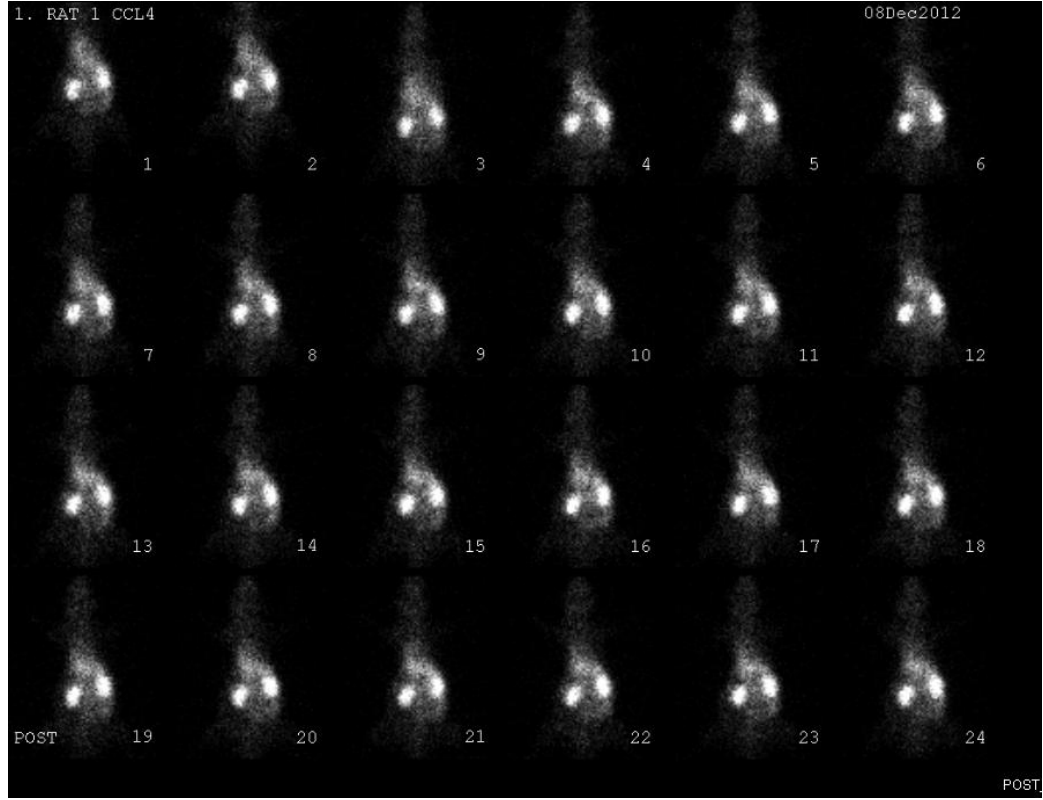


Resim 31. Biliyer atrezi grubunda (rat 5) diğer bir ratta geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmemekte

Karbon tetraklorür grubunda kanlanma imajlarında bariz farklılık gözlenmedi (Şekil 32, 33).

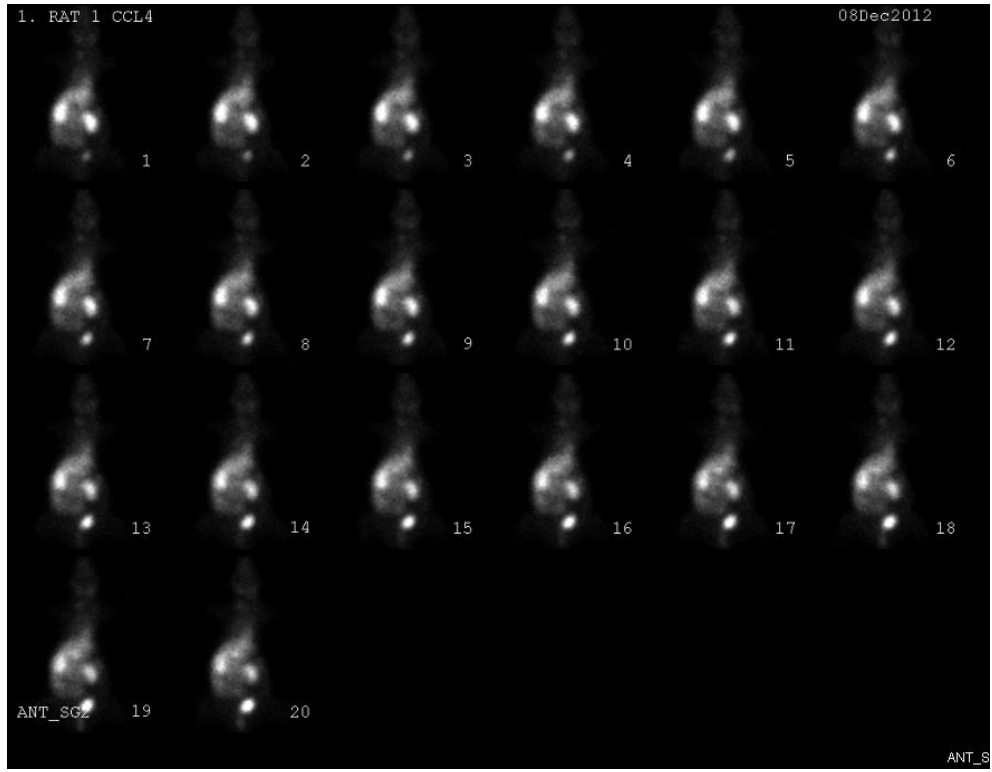


Resim 32. Karbon Tetraklorür Grubunda Kanlanma İmajları (Anterior)

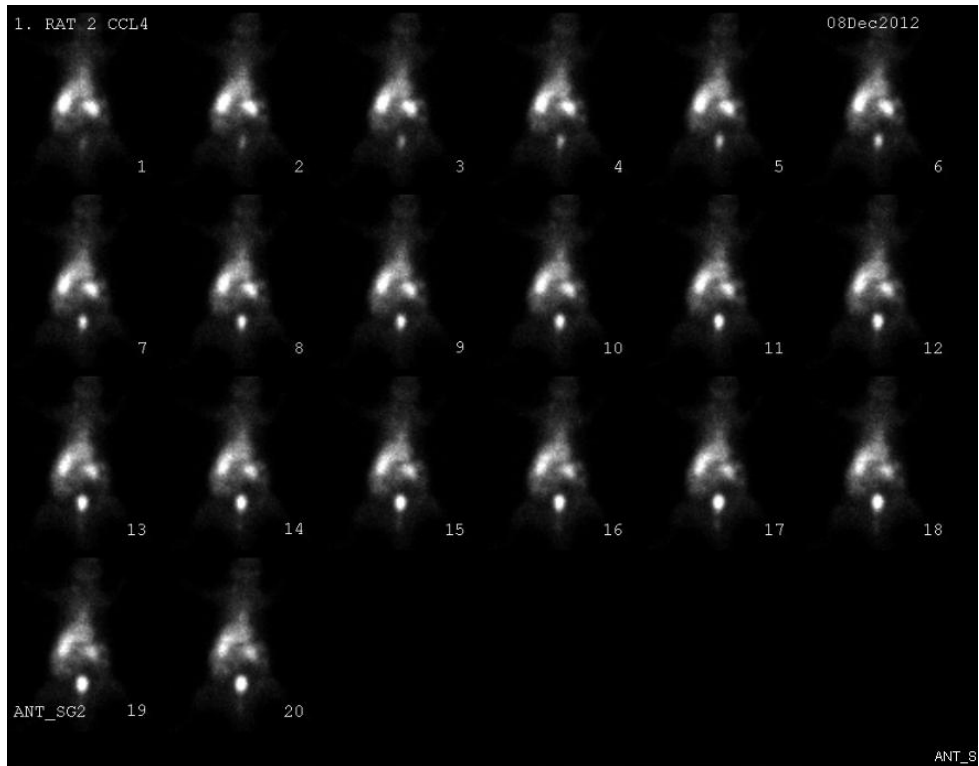


Resim 33. Karbon Tetraklorür Grubunda Kanlanma İmajları (Posterior)

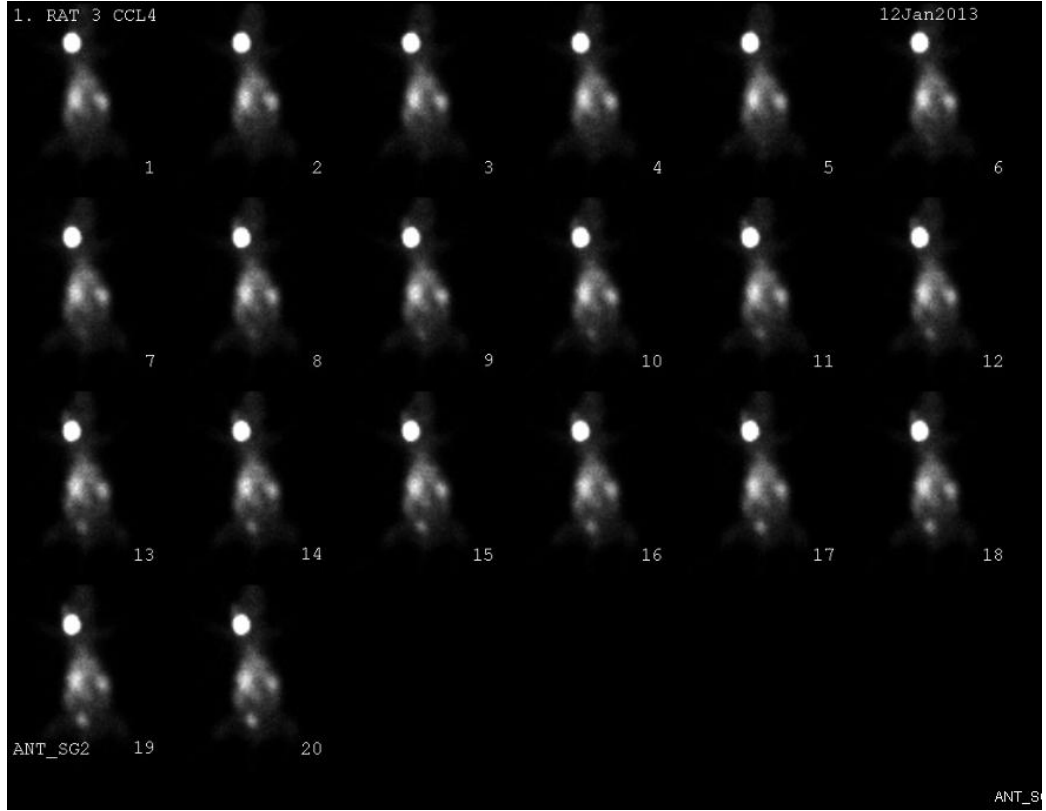
Karbon tetraklorür grubunda konsantrasyon ve erken ekskresyon imajlarında KC konsantrasyonunda beklenen azalma sintigrafik olarak seçilememektedir (Resim 34, 35, 36). Görsel olarak kontrol grubu imajlarından ayırt edilememektedir.



Resim 34. Karbon Tetraklorür Grubunda (rat 1) Konsantrasyon ve Erken Ekskresyon İmajları

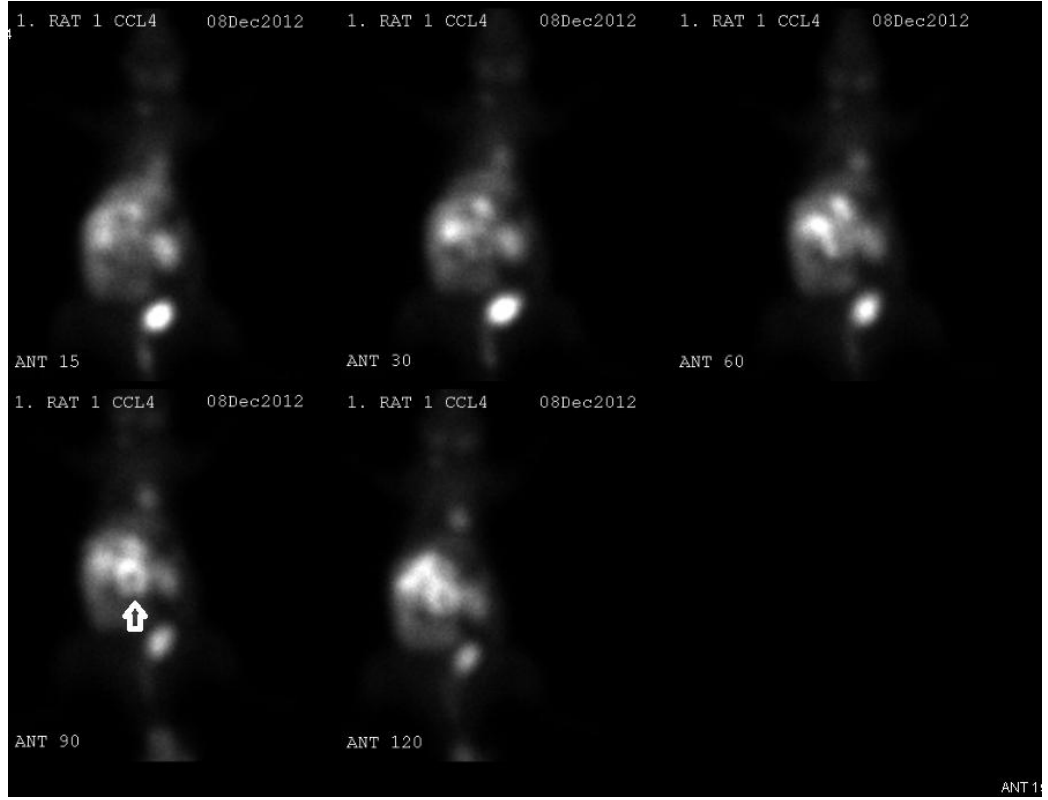


Resim 35. Karbon Tetraklorür Grubunda (rat 2) Konsantrasyon ve Erken İmajları

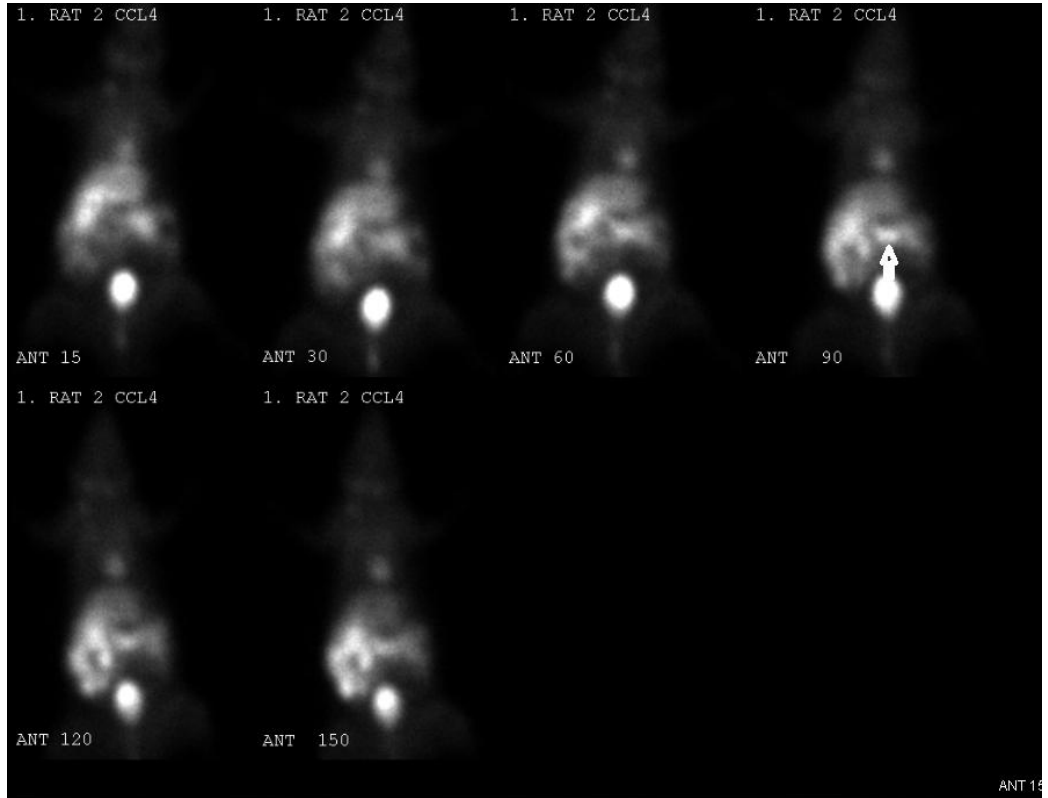


Resim 36. Karbon tetraklorür grubunda (rat 3) konsantrasyon ve erken ekskresyon imajları

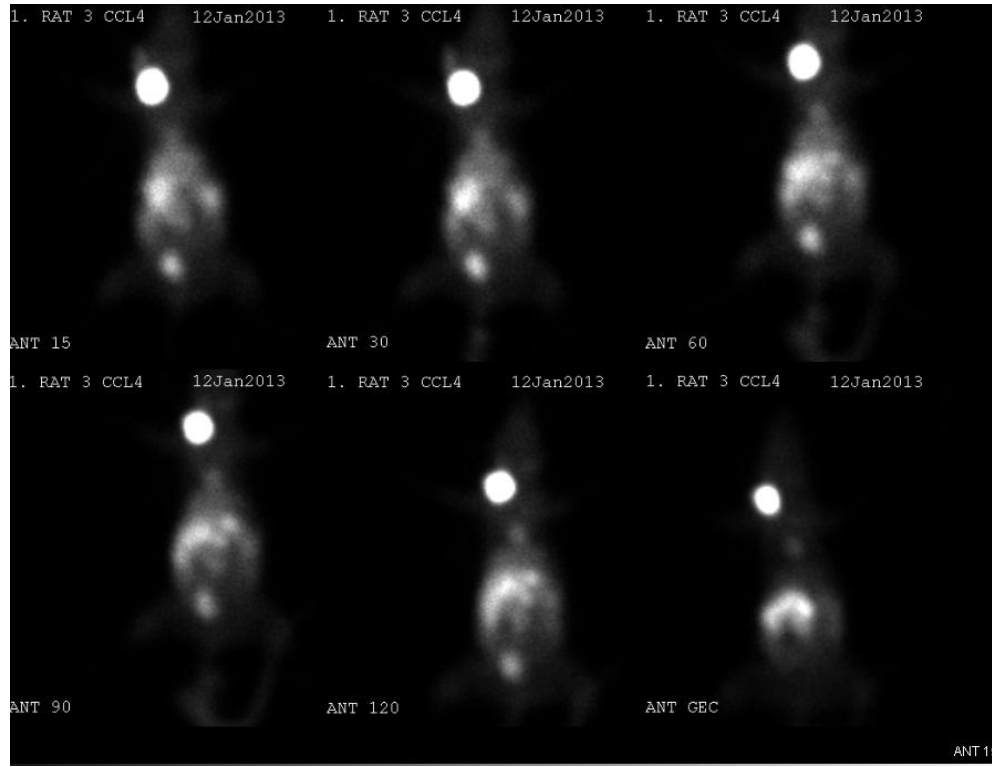
Karbon tetraklorür grubunda geç statik imajlarında bağırsaklara radyofarmasötik geçişi kontrol grubundan farklılık göstermemektedir (Resim 37, 38, 39, 40, 41). 30-60. dakikadan itibaren bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmektedir.



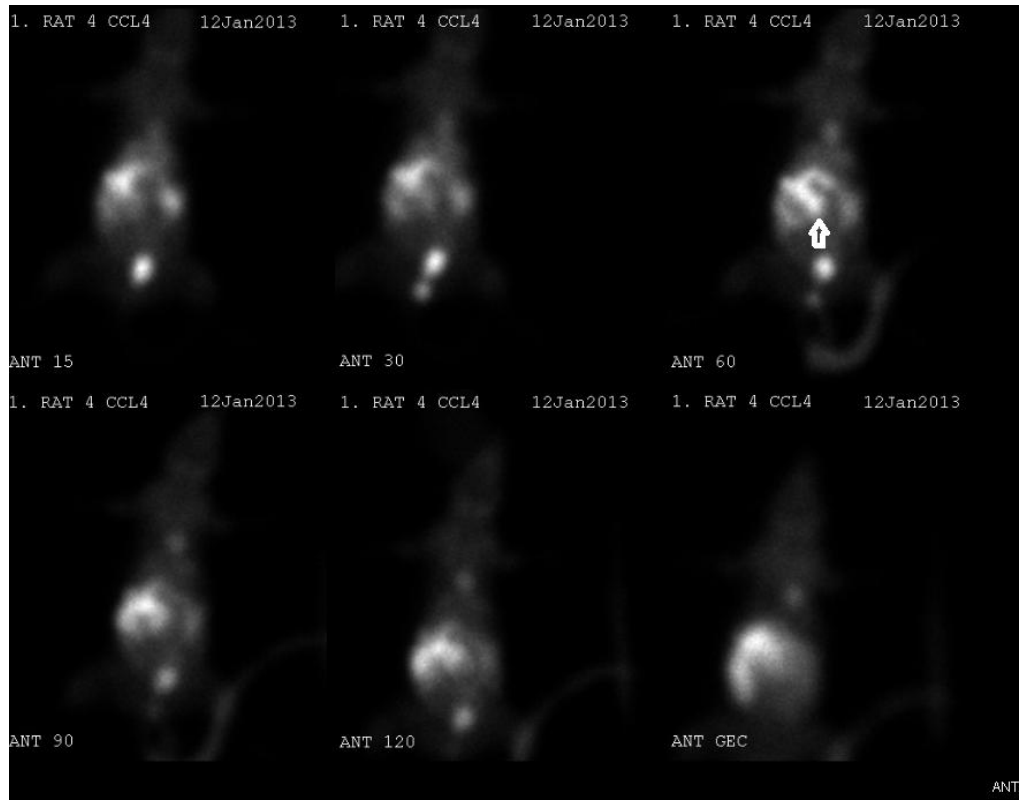
Resim 37. Karbon tetraklorür grubunda (rat 1) geç statik imajlarda bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmekte (kalın okbaşı).



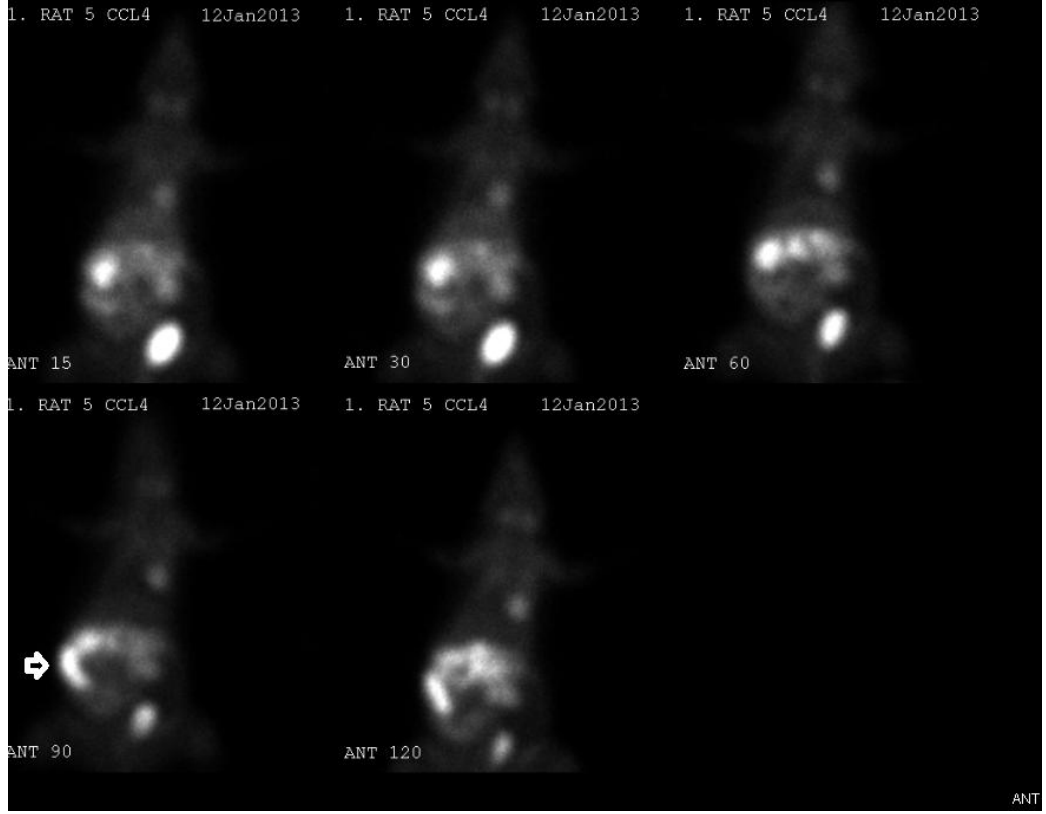
Resim 38. Karbon tetraklorür grubunda (rat 2) geç statik imajlarda bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmekte (kalın okbaşı).



Resim 39. Karbon tetraklorür grubunda (rat 3) geç statik imajlarda bağırsaklara radyofarmasötik geçişi 150.dakika geç statik imajda belirgin seçilmekte (kalın okbaşı).



Resim 40. Karbon tetraklorür grubunda (rat 4) geç statik imajlarda bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmekte (kalın okbaşı).



Resim 41. Karbon tetraklorür grubunda (rat 5) geç statik imajlarda bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmekte (kalın okbaşı).

Dördüncü ve 10.imajlardan karaciğer, kalp, sol böbrek ve mesane üzerine 10*10 pixellik kare ilgi alanları yerleştirilerek elde edilmiş ilgili alanların “ortalama sayımı” Tablo 6’da sunuldu.

Tablo 6. Dördüncü ve 10.imajlardan KC, kalp, sol böbrek ve mesane üzerinden elde edilmiş ilgili alanların “ortalama sayım” değerleri.

	4.imaj	4.imaj	4.imaj	4.imaj	10.imaj	10.imaj	10.imaj	10.imaj
	Sol							
	Kalp	KC	Böbrek	Mesane	Kalp	KC	Sol Böb.	Mesane
Kontrol 1. rat	97	233	370,2	323,9	98,4	226,6	333,8	361,3
Kontrol 2. rat	28,1	66,7	51,9	49	31,1	71	55,8	52,2
Kontrol 3. rat	84,9	143,4	223,2	97,4	85,5	135,9	195,7	158,6
Kontrol 4. rat	73,6	164,9	132,6	51,9	97,7	185,2	153,1	65,6
Kontrol 5. rat	65,5	147,4	222,2	93	63,4	139,1	187,1	181,5
Sham 6. rat	65,8	103,9	135,7	63,1	64,9	102,6	121,6	107,1
Sham 7. rat	84,4	207,7	293,4	83,6	85	203,9	257,8	146,5
Sham 8. rat	154,7	245,2	280,4	119	148	224,1	238,5	180
Sham 9. rat	124,2	170,2	246,1	75,3	123,6	161,8	239,2	131,5
Sham 10. rat	97,5	148,8	246,3	184,2	92	138,6	207,6	286,7
B.A 11. rat	220,5	208,6	315,8	58,2	214,4	212,6	319,2	58,4
B.A 12. rat	205,7	258,9	203,5	70,5	200,6	269,6	188,7	124,4
B.A 13. rat	213,2	181,4	193	66,7	201,1	179,2	192,4	63,5
B.A 14. rat	131,7	256	320,3	129,1	130	258,1	282,7	207,4
B.A 15. rat	140,2	208,7	555,1	90,1	138,2	207,3	308,4	186,3
CCl4 16. rat	89,4	169,8	255,1	11,4	87,4	171,9	226,5	201,9
CCl4 17. rat	88,1	137	209,1	84,5	87,7	131,9	177,7	155,3
CCl4 18. rat	98,3	161	163,1	42,5	90,4	157,9	143,7	72,4
CCl4 19. rat	197,9	323	381,4	76,2	192,7	306	351,4	145,5
CCl4 20. rat	121,8	145	365,4	64,6	114,9	134,8	331,3	158

Dördüncü ve 10.imajlardan hesaplanan “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/KC Oranı” Tablo 7’de sunuldu.

Tablo 7. Dördüncü ve 10. imajlardan hesaplanmış “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/KC Oranı” değerleri.

Grup	KC kalp oranı dört	KC kalp oranı on	KC böbrek oranı dört	KC böbrek oranı on	Böbrek kalp oranı dört	Böbrek kalp oranı on	Mesane kalp oranı dört	Mesane kalp oranı on	Mesane KC oranı dört	Mesane KC oranı on
1	2,402	2,303	0,629	0,679	3,816	3,392	3,339	3,672	1,39	1,594
1	2,374	2,283	1,285	1,272	1,847	1,794	1,744	1,678	0,735	0,735
1	1,689	1,589	0,642	0,694	2,629	2,289	1,147	1,855	0,679	1,167
1	2,24	1,896	1,244	1,21	1,802	1,567	0,705	0,671	0,315	0,354
1	2,25	2,194	0,663	0,743	3,392	2,951	1,42	2,863	0,631	1,305
2	1,579	1,581	0,766	0,844	2,062	1,874	0,959	1,65	0,607	1,044
2	2,461	2,399	0,708	0,791	3,476	3,033	0,991	1,724	0,403	0,718
2	1,585	1,514	0,874	0,94	1,813	1,611	0,769	1,216	0,485	0,803
2	1,37	1,309	0,692	0,676	1,981	1,935	0,606	1,064	0,442	0,813
2	1,526	1,507	0,604	0,668	2,526	2,257	1,889	3,116	1,238	2,069
3	0,946	0,992	0,661	0,666	1,432	1,489	0,264	0,272	0,279	0,275
3	1,259	1,344	1,272	1,429	0,989	0,941	0,343	0,62	0,272	0,461
3	0,851	0,891	0,94	0,931	0,905	0,957	0,313	0,316	0,368	0,354
3	1,944	1,985	0,799	0,913	2,432	2,175	0,98	1,595	0,504	0,804
3	1,489	1,5	0,376	0,672	3,959	2,232	0,643	1,348	0,432	0,899
4	1,899	1,967	0,666	0,759	2,853	2,592	0,128	2,31	0,067	1,175
4	1,555	1,504	0,655	0,742	2,373	2,026	0,959	1,771	0,617	1,177
4	1,638	1,747	0,987	1,099	1,659	1,59	0,432	0,801	0,264	0,459
4	1,632	1,588	0,847	0,871	1,927	1,824	0,385	0,755	0,236	0,475
4	1,19	1,173	0,397	0,407	3	2,883	0,53	1,375	0,446	1,172

Dördüncü ve 10.imajlardan hesaplanan “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/KC Oranı” gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği Kruskal-Wallis Test’i kullanılarak karşılaştırıldı (Tablo 8 ve 9). Dördüncü imaj kantitasyonlarından elde edilmiş “KC/Kalp oranı” ve “Mesane/Kalp Oranı” için gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,031$ ve $p=0,015$). Onuncu imaj kantitasyonlarından elde edilmiş oranlar için Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8. Dördüncü imajlardan hesaplanan “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/KC Oranı” değerleri ve gruplar arasında farklılık.

4. İMAJ	N	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
		Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	p value
KC kalp oranı dört	5	2,191 ± 0,130	1,704 ± 0,193	1,298 ± 0,197	1,583 ± 0,114	0,031
KC böbrek oranı dört	5	0,893 ± 0,152	0,729 ± 0,045	0,810 ± 0,148	0,710 ± 0,100	0,972
Böbrek kalp oranı dört	5	2,697 ± 0,404	2,372 ± 0,300	1,943 ± 0,572	2,362 ± 0,258	0,615
Mesane kalp oranı dört	5	1,671 ± 0,450	1,043 ± 0,223	0,509 ± 0,135	0,487 ± 0,135	0,015
Mesane KC oranı dört	5	0,750 ± 0,176	0,635 ± 0,155	0,371 ± 0,045	0,326 ± 0,094	0,054

Tablo 9. Onuncu imajlardan hesaplanan “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/KC Oranı” değerleri ve gruplar arasında farklılık.

10. İMAJ	N	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	
		Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	p value
KC kalp oranı on	5	2,053 ± 0,137	1,662 ± 0,190	1,342 ± 0,195	1,596 ± 0,132	0,063
KC böbrek oranı on	5	0,920 ± 0,132	0,784 ± 0,052	0,922 ± 0,139	0,776 ± 0,112	0,914
Böbrek kalp oranı on	5	2,399 ± 0,344	2,142 ± 0,245	1,559 ± 0,281	2,183 ± 0,241	0,297
Mesane kalp oranı on	5	2,148 ± 0,516	1,754 ± 0,363	0,830 ± 0,271	1,402 ± 0,295	0,098
Mesane KC oranı on	5	1,031 ± 0,219	1,089 ± 0,251	0,559 ± 0,124	0,892 ± 0,173	0,293

Dördüncü imajlardan hesaplanan “KC/Kalp Oranı” ve “Mesane/Kalp Oranı” için Grupların ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney Test’i kullanılarak yapıldı. (Tablo 10). Grup 1 ile 3 arasında ve Grup 1 ile 4 arasında “KC/Kalp oranı” için istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p= 0,016$ ve $p=0,016$). “Mesane/Kalp Oranı” için ise Grup 1 ile 3 arasında ve Grup 1 ile 4 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p= 0,047$ ve $p=0,028$).

Tablo 10. Dördüncü imajlardan hesaplanan “KC/Kalp oranı” ve “Mesane/Kalp Oranı” için grupların ikili karşılaştırmaları.

4. İmaj	KC/Kalp oranı	Mesane/Kalp oranı
	p value	p value
Grup 1- Grup 2	0,117	0,347
Grup 1- Grup 3	0,016	0,047
Grup 1- Grup 4	0,016	0,028
Grup 2- Grup 3	0,117	0,076
Grup 2- Grup 4	0,754	0,175
Grup 3- Grup 4	0,251	0,465

Her bir grubun 4.imaj ile 10.imajından elde edilen “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/KC Oranı” arasındaki değişimi karşılaştırma “Wilcoxon Signed Ranks Test” ile yapıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Her bir grubun 4. imaj ile 10. imajından elde edilen “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı”, “Mesane/KC Oranı” ortalama ve standart hataları ile arasındaki değişimin istatistiksel karşılaştırması.

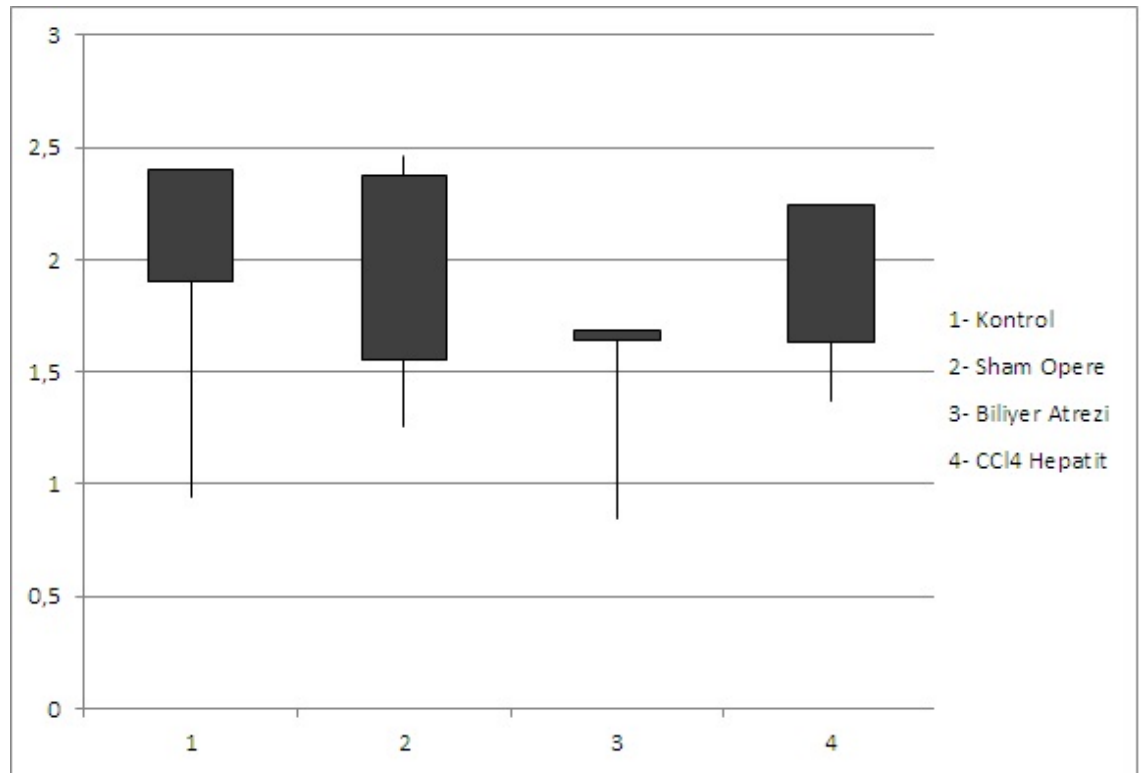
		N	Mean ± SE	Mean ± SE	p value
Grup 1	KCKalporanı	5	2,191 ± 0,130	2,053 ± 0,137	0,043
	KCböbrekoranı	5	0,893 ± 0,152	0,920 ± 0,132	0,225
	Böbrekkalporanı	5	2,697 ± 0,404	2,399 ± 0,344	0,043
	Mesanekalporanı	5	1,671 ± 0,450	2,148 ± 0,516	0,225
	MesaneKCoranı	5	0,750 ± 0,176	1,031 ± 0,219	0,068
Grup 2	KCKalporanı	5	1,704 ± 0,193	1,662 ± 0,190	0,080
	KCböbrekoranı	5	0,729 ± 0,045	0,784 ± 0,052	0,080
	Böbrekkalporanı	5	2,372 ± 0,300	2,142 ± 0,245	0,043
	Mesanekalporanı	5	1,043 ± 0,223	1,754 ± 0,363	0,043
	MesaneKCoranı	5	0,635 ± 0,155	1,089 ± 0,251	0,043
Grup 3	KCKalporanı	5	1,298 ± 0,197	1,342 ± 0,195	0,043
	KCböbrekoranı	5	0,810 ± 0,148	0,922 ± 0,139	0,138
	Böbrekkalporanı	5	1,943 ± 0,572	1,559 ± 0,281	0,500
	Mesanekalporanı	5	0,509 ± 0,135	0,830 ± 0,271	0,043
	MesaneKCoranı	5	0,371 ± 0,045	0,559 ± 0,124	0,225
Grup 4	KCKalporanı	5	1,583 ± 0,114	1,596 ± 0,132	0,686
	KCböbrekoranı	5	0,710 ± 0,100	0,776 ± 0,112	0,043
	Böbrekkalporanı	5	2,362 ± 0,258	2,183 ± 0,241	0,043
	Mesanekalporanı	5	0,487 ± 0,135	1,402 ± 0,295	0,043
	MesaneKCoranı	5	0,326 ± 0,094	0,892 ± 0,173	0,043

Her bir grubun 4. imaj ile 10. imajından elde edilen “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı”, “Mesane/KC Oranı” arasındaki değişimin istatistiksel karşılaştırması tablo 12’de belirtilmiştir.

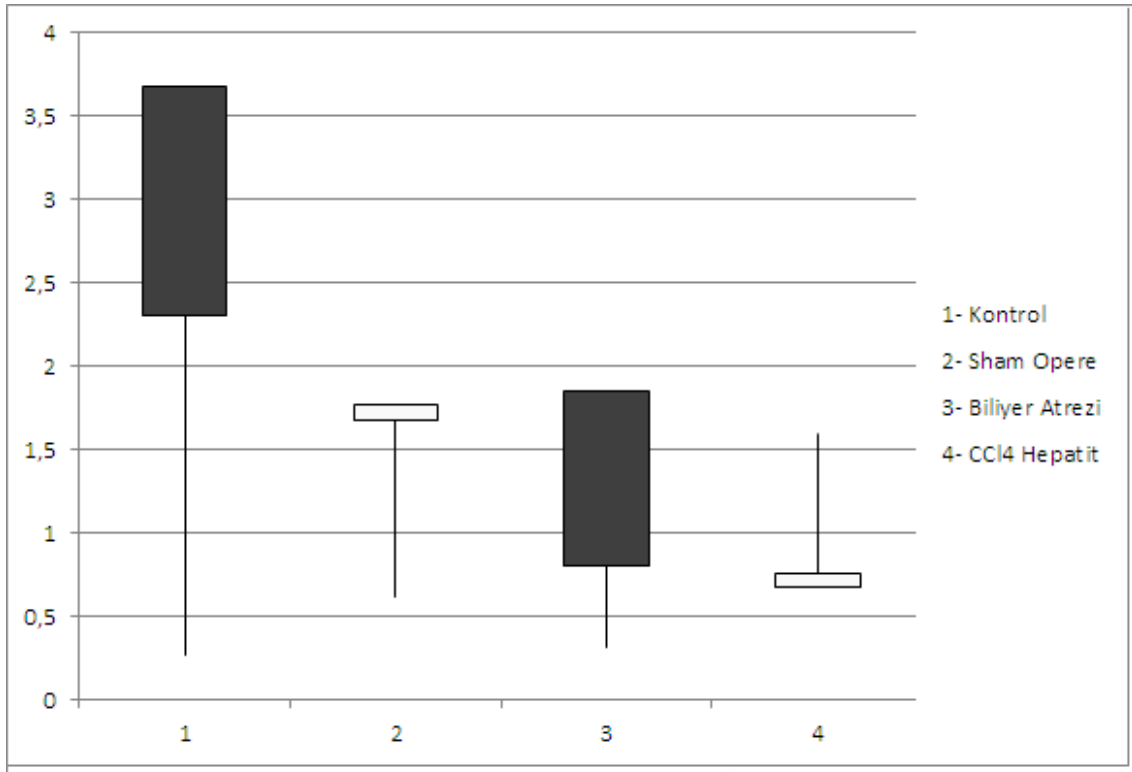
Tablo 12. Her bir grubun 4.imaj ile 10.imajından elde edilen “KC/Kalp Oranı”, “KC/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı”, “Mesane/KC Oranı” arasındaki değişimin istatistiksel karşılaştırması.

	N	KC böbrek				
		KC kalp oranı	oranı	Böbrek kalp oranı	Mesane kalp oranı	Mesane KC oranı
		p value	p value	p value	p value	p value
Grup 1	5	0,043	0,225	0,043	0,225	0,068
Grup 2	5	0,080	0,080	0,043	0,043	0,043
Grup 3	5	0,043	0,138	0,500	0,043	0,225
Grup 4	5	0,686	0,043	0,043	0,043	0,043

4.imaj’da gruplar arasında KC/Kalp oranı değişimi şekil 7’de, Mesane/Kalp oranı değişimi şekil 8’de sunulmuştur.



Şekil 7. 4.İmaj’de Gruplar Arasında KC/Kalp Oranı Değişimi



Şekil 8. 4.İmaj’de Gruplar Arasında Mesane/Kalp Oranı Değişimi

5. TARTIŞMA

Yenidoğanlarda görülen kolestatik hastalıklar; doğumu müteakip ilk 3 ayda ortaya çıkan, safranin bağırsaklara geçişinde bozulma ile karakterize olan konjuge bilirubin yükselmesi ve sarılığın eşlik ettiği hepatobiliyer hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (1). Doğumdan sonraki ilk 14 günde bebeklerin %2,4 ile %15'inde sarılık görülmekte olup bu bebeklerin büyük bir kısmında indirek hiperbilirubinemi tespit edilmiştir (2). Canlı doğumların 1/2500'ünde kolestatik sarılık görülmektedir (3). Neonatal hepatit tanıdan çok bir tanım olma özelliğini taşımaktadır ve enfeksiyöz, metabolik veya genetik birçok hastalık neonatal hepatite yol açabilmektedir. Biliyer atrezi tüm vakaların yaklaşık % 25'ini oluştururken Alagille Sendromu, progressif ailesel intrahepatik kolestaz gibi intrahepatik kolestatik sendromlar % 20'sini; idiyopatik neonatal kolestaz % 15'ini oluşturur (4). Bu noktada karşımıza çıkan iki hastalığın, biliyer atrezi ve neonatal hepatitin ayrımının yapılması amacıyla birçok tetkike başvurulmaktadır. Bunlardan birisi de iminodiasetik asit derivelerinin kullanıldığı hepatobiliyer sistem sintigrafisidir.

İminodiasetik asit deriveleri, özellikle ^{99m}Tc -mebrofenin (^{99m}Tc -N-[3-bromo-2, 4,6 - trimethyacetanilide] iminodiasetik asit), safra yolları ile atılması nedeniyle karaciğer fonksiyonlarını ve safra kesesi fonksiyonunu değerlendirmede dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (82-89). Genellikle ^{99m}Tc -İDA derivelerinin (^{99m}Tc -mebrofenin vb) karaciğerde tutulumu ve safra yollarına atılımının hepatosit kitlesine ve karaciğer harabiyetinin mevcut olup olmamasına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Kese

disfonksiyonu veya biliyer atrezisi olmayan olgularda özellikle siroz ve hepatitlerde karaciğerde ^{99m}Tc -mebrofenin retansiyon nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hepatik enflamasyon, hücre hasarı ve fibrozisin ^{99m}Tc -mebrofenin taşıyıcılarının aktivitesinin bozulmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (90). İskemi reperfüzyon çalışmalarında karaciğer Kupffer hücrelerinden sitokinlerin (özellikle interlökin 6 ve tümör nekroz faktör- α) salınımının ve karaciğer rejenerasyonunun birbirinden bağımsız farklı OATP izoformlarının salınımını (expresyonunu) etkileyebileceği bildirilmiştir. Karaciğerde farklı OATP izoformlarının seviyesi ile ^{99m}Tc -mebrofenin tutulumu arasındaki pozitif korelasyon daha önce gösterilmişti. ^{99m}Tc -mebrofenin başlangıç karaciğer uptake'i sodyumdan bağımsız olup sadece rifamisin SV ve glikirizik asit gibi OATP ve OATP inhibitörlerinden etkilenmektedir. ^{99m}Tc -mebrofenin OATP1B1 ve OATP1B3 alt tiplerinin substratı olduğu gösterilmiştir (99, 101). de Graaf ve arkadaşları % 30 parsiyel hepatektomi sonrası 15-30 dakika iskemi- reperfüzyon uygulanmış ratlarda hem TNF-alfa hem de IL-6 seviyesinin arttığını, ancak buna zıt olarak bütün OATP izoformlarına ait mRNA (messenger ribonükleik asit) ekspresyonunun hepatosellüler hasar ile düştüğünü saptadılar. Bu düşüşün sitokin salınımına bağlı olabileceğini düşündüler. Hepatitte ^{99m}Tc -mebrofenin tutulumunun azalmasının sitokinlere bağlı OATP izoformları ekspresyonu azalmasından kaynaklanabileceğini ileri sürdüler (98). ^{99m}Tc -mebrofeninin kanaliküler atılımının MRP2 inhibitörlerince azaltıldığı ratlarda gösterilmiştir (101).

^{99m}Tc -MİBİ Miyokard perfüzyon sintigrafisinde yaygın kullanılan, P-glikoprotein substratı olan katyonik, lipofilik bir izonitridir. ^{99m}Tc -MİBİ elektrik potansiyeline bağlı olarak hücre duvarını ve mitokondri membranını pasif difüzyonla geçer ve elektrostatik yüke bağlı olarak mitokondriye fiks olur.

^{99m}Tc -MİBİ hepatosite pasif difüzyon ile girer ve P-glikoproteince düzenlenen yol ile safra kanalına ekskrete edilir. ^{99m}Tc -MİBİ sırasıyla “çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2” ve P-glikoprotein’i gösteren sensör gösterge olarak da kullanılmaktadır. ^{99m}Tc -MİBİ başlangıç karaciğer uptake’i sodyumdan bağımsız olup OATP inhibitörlerinden etkilenmektedir. “Çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2” yokluğunda safra atılımının etkilenmediği gösterilmiştir (101).

$^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ rutinde yaygın kullanılmakta, doz maliyeti düşük, temini kolay olup artık ülkemizde de üretilmektedir. Ülkemizde İDA kitlerinin uzun süreden beri temin edilememesi nedeniyle ekskresyonu safra yolu ile olan $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ 'nin biliyer atrezi ve hepatit ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak istedik.

Biliyer atrezi modeli oluşturmak için üçüncü grup oluşturuldu. Oluşturulan karaciğer hasarı insandaki biliyer obstrüksiyon sonrası ortaya çıkan karaciğer hasarı ile benzer bulgular göstermekte olduğu bildirilmiştir (80). Sadegi ve arkadaşları 10 biliyer atezisi ve 10 neonatal hepatiti olan bebeğin hem $^{99m}\text{Tc-mebrofenin}$ ile hem de $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ ile sintigrafileri çektiler. $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ ile bütün bebeklerde bağırsaklara aktivite geçişini gördüler. $^{99m}\text{Tc-mebrofenin}$ ile 5 neonatal hepatitli bebekte bağırsaklara radyofarmasötik geçişi görüntülediler. $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ 'nin biliyer atrezide de bağırsaklara geçebildiğini ileri sürüp neonatal hepatit ayırıcı tanısında kullanımının sınırlı olacağını bildirdiler (61). Biz bütün biliyer atrezi oluşturulan ratlarda radyofarmasötik konsantrasyonu normal izlenirken bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlemedik. $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ 'nin ratlarda biliyer atrezi tanısında ve hepatit ayırıcı tanısında katkısının olacağını düşünmekteyiz.

CCl_4 sitokrom P450 enzimi tarafından toksik ara ürünlere yani oldukça yüksek reaktif serbest radikaller olan CCl_3 ve $\text{Cl}^\bullet$ 'a dönüştürüldükten sonra peroksidatif karaciğer hasarı oluşturur. Serum ALT ve AST seviyesi 5-200 kat artar. Bu iki reaktif serbest radikal çeşitli proteinlerle ve uzun zincirli satüre olmayan yağ asitleri ile etkileşir, zincir reaksiyonlarını başlatır, lipid peroksidaz seviyesi yükselir, yağlı dejenerasyon ve karaciğer sentrilobüler bölge çevresinde nekrotik hücre ölümlerine sebep olur. Klinikte karbon tetraklorit kısa maruziyet akut karaciğer hasarına sebep olurken bu toksine sürekli maruziyet progresif karaciğer hasarı ve fibrozise, takiben de siroz, portal hipertansiyon ve ölüme neden olur (91, 92, 100). Çeşitli sitokrom P450 enzim inhibitörleri karbon tetraklorür hasarını azaltmada etkili olduğu klinik olarak da gösterilmiştir (100).

Martinez-Hernandez ve arkadaşları karbon tetraklorür sonrası hasarlanmış karaciğerde nekrotik karaciğer hücrelerini gösterdiler (93). Sogano ve arkadaşları ise total karaciğer fosfolipit içeriğinin karbon tetraklorür verildikten 6 saat sonra %86'ya, 20 saat sonra %70'e düştüğünü gösterdiler (94). Bir başka çalışma karaciğerde dejenerasyon ve nekroz sayısının 12-24 saatte pik yaptığını ancak 72 saat sonra bile kaybolmadığını gösterdi (95). CCl_4 membran fosfolipitlerinin fosfolipaz C ile düzenlenen degradasyonunu artırır ve fosfatidilkolinin fosforilkoline ve fosfatidik aside

ayrışmasını katalizler (96-97). Salınan fosforilkolin fosfatidil kolin sentezi için tekrar kullanılabilir çünkü fosforilkolin fosfatidil kolinin düzenlenmesinde direk görev alır. Kalan fosfolipit karaciğer hücre rejenerasyonunda tekrar kullanılabilir ve artmış fosfolipaz aktivitesi karaciğerde fosfatidil kolinden fosforil kolin salınımını artırır. Bu nedenle ilave kolinin hasarlanmış karaciğerin dışından gelmesine ihtiyaç duyulmaz (96). CCl₄ ile tedavi edilmiş ratlarda yapılmış son çalışmalar göstermiştir ki mRNA seviyesinde TNF- α , organik anyon taşıyıcı polipeptit 1 ve 2 ile Na⁺-taurokolat co-transport polipeptidi salınımını azaltır (93). Sıçanda TNF- α , organik anyon taşıyıcı polipeptit 2 ile MRP2 ve 3'ün mRNA seviyelerini etkilerken; organik anyon taşıyıcı polipeptit 1 ve safra tuzu atıcı pompa seviyesini etkilemez. Hâlbuki interlökin-6 organik anyon taşıyıcı polipeptit 1 ve 2 ile MRP2 ve safra tuzu atıcı pompa mRNA salınımını azaltır (94). Joseph ve arkadaşları, TNF- α 'nın yalnız başına ^{99m}Tc-mebrofenin ekskresyonunu bozmadığını, interlökin-6'nın da bu ekskresyonu inhibe ettiğini bildirdi (92). Joseph ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında sadece 0,25 ml/kg CCl₄ tedavi edilmiş ratta bile ^{99m}Tc-mebrofenin ekskresyonunu inhibe ettiğini, bu doz CCl₄ ile oluşmuş minimal karaciğer hasarının hızla düzeldiğini ancak ^{99m}Tc-mebrofenin ekskresyonundaki anormalliğin uzun süre sebat ettiğini bildirdiler. Bu durumdan Kupffer hücrelerindeki aktivasyonun uzun sürmesinin veya başka mekanizmaların sorumlu olabileceğini ileri sürdüler (102).

Karbon tetraklorür ile oluşturulan kimyasal hepatitte konsantrasyon fonksiyonunda azalma beklerken bizim ratlarımızda bunu izlemedik. Bu duruma ^{99m}Tc-MİBİ mitokondriye fiksasyonu ve hepatosit tarafından safra yollarına atılımının farklı olmasının neden olabileceğini düşündük. Ayrıca bağırsaklara radyofarmasötik geçişi karbon tetraklorür ile kimyasal hepatit oluşturulmuş bir ratta 150. dakikada belirgin seçilirken diğer dört ratta 60. dakikada seçilmekteydi.

“Konsantrasyon ve erken ekskresyon fazı” dinamik görüntülerin 4. ile 10.imaj'larından hesaplanmış karaciğer/kalp oranı ile mesane/kalp oranları gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteriyordu (p=0,03 ve p=0,015). İkili karşılaştırmada grup 1 ve 3 arasında ve 1 ile 4 arasında bu değerlerin istatistiksel farklı olduğu ancak sham-opere grupla 3. ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılığın olmaması nedeni ile bu farklılığın yara iyileşmesi bölgesindeki radyofarmasötik tutulumu ile operasyon sonrası olası yapışıklıklara bağlı organların uzaysal konfigürasyonundaki değişime bağlı olduğu düşünüldü.

Joseph ve arkadaşlarının yayınında ^{99m}Tc -mebrofenin ile normal ratlarda 5-10. dakikadan itibaren insana benzer karaciğerden inferiora doğru koledok vasıtası ile bağırsaklara radyofarmasötik ekskresyonu seçilmektedir. Karaciğer enflamasyonunda ise karaciğerde artmış retansiyon dikkati çekmiştir (92). Veteläinen ve arkadaşlarının Pinn-hole kollimatör kullanarak görüntüleme yaptıkları eksperimental çalışmalarında ^{99m}Tc -mebrofenin ile normal ratlarda 3.dakikadan itibaren karaciğer 1/3 alt kısımda yılanvari radyofarmasötik akümüasyonu ile bağırsaklara radyofarmasötik ekskresyonu seçilmektedir (105). Görüntüleme için rat seçimi kesenin olmaması ve duodenum ve jejunum bölgesinin karaciğer median ve lateral lobları arkasında kalması nedeni ile iyi bir seçim olmadığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda karaciğer orta kısımda, böbrekler arasında fokal veya her iki böbrek seviyesinde yılanvari bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmekteydi. Sintigrafik görünüm Veteläinen ve arkadaşlarının yayınındaki imaja çok benzemekte ancak onlara göre bağırsak vizüalizasyonun daha geç olduğu, görüntü kalitesinin ^{99m}Tc -mebrofenin'den daha düşük olduğu dikkatimizi çekti.

Özellikle görüntü kalitesindeki düşüklük yalnız başına paralel delikli kollimatör kullanmamızdan da kaynaklanmış olabilir.

Bir diğer önemli hususta çocuklarda yaptığımız ^{99m}Tc -mebrofenin safra yolları sintigrafisi ile kıyaslandığında posterior görüntünün değerlendirmeye katkısının ratlardaki ^{99m}Tc -MİBİ imajında daha fazla olduğu kanaatine vardık.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bütün biliyer artezi oluşturulan ratlarda radyofarmasötik konsantrasyonu normal izlenirken bağırsaklara radyofarmasötik geçişi izlenmemiştir.

Karbon tetraklorür ile oluşturulan kimyasal hepatitte konsantrasyon fonksiyonunda azalma beklerken bizim ratlarımızda bunu izlemedik. Bu duruma $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ 'nin mitokondriye fiksasyonu ve hepatosit tarafından safra yollarına atılımının farklı olmasının neden olabileceğini düşündük. Bağırsaklara radyofarmasötik geçişi CCl_4 ile kimyasal hepatit oluşturulmuş bir ratta 150. dakikada belirgin seçilirken diğer dört ratta 60. dakikada seçilmekteydi.

“**Konsantrasyon ve erken ekskresyon fazı**” dinamik görüntülerin 4. ile 10.imaj’larından hesaplanmış karaciğer/kalp oranı ile mesane/kalp oranları gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteriyordu ($p=0,03$ ve $p=0,015$). İkili karşılaştırmada grup 1 ve 3 arasında ve 1 ile 4 arasında bu değerlerin istatistiksel farklı olduğu ancak sham-opere grupla 3. ve 4. gruplar arasında anlamlı farklılığın olmaması nedeni ile bu farklılığın yara iyileşmesi bölgesindeki radyofarmasötik tutulumu ile operasyon sonrası olası yapışıklıklara bağlı organların uzaysal konfigürasyonundaki değişime bağlı olduğu düşünüldü.

Görüntüleme için rat seçimi kesenin olmaması ve duodenum ve jejunum bölgesinin karaciğer median ve lateral lobları arkasında kalması nedeni ile iyi bir seçim olmadığını düşünmekteyiz.

Bir diğ er  nemli hususta  ocuklarda yaptığımız ^{99m}Tc -mebrofenin safra yolları sintigraf i ile kıyaslandığında posterior g r nt n n değ erlendirmeye katkısının ratlardaki ^{99m}Tc -M    imajında daha fazla olduğu kanaatine vardık.

^{99m}Tc -M   'nin ratlarda biliyer atrezi tanısında ve hepatit ayırıcı tanısında katkısının olacağını d    nmekteyiz.

7. ÖZET

Çalışmamıza, ağırlıkları 200-350 gr arasında değişen erkek cinsiyette toplam 20 adet wistar albino cinsi rat dâhil edildi. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Sırasıyla, kontrol grubu, sham opere grup, biliyer atrezi grubu ve karbontetraklorür (CCl₄) ile oluşturulmuş kimyasal hepatit grubu. Gama kamera kullanılarak 37 MBq ^{99m}Tc-MİBİ internal juguler venden i.v. bolus enjekte edildikten sonra 4 saniyeden 20 imajlık “**kanlanma fazı**”nın ardından 30 saniyeden 20 imajlık imajlama “**konsantrasyon ve erken ekskresyon fazı**” dual dinamik görüntüleme başlatıldı. Enjeksiyondan 15, 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra aynı pozisyonda dual geç statik imajlar alındı. Bütün imajlar çift kör iki nükleer tıp uzmanı tarafından görsel olarak değerlendirildi. Ayrıca her bir rat için “**konsantrasyon ve erken ekskresyon fazı**” dinamik görüntülerin 4. ile 10.imaj’ları üzerinde karaciğer, kalp, sol böbrek ve mesane üzerine kare ilgi alanları yerleştirilerek “ortalama sayımlar” elde edildi. Bu “ortalama sayımı” değerleri kullanılarak her bir rat için bu imajlara ait “Karaciğer/Kalp Oranı”, “Karaciğer/Böbrek Oranı”, “Böbrek/Kalp Oranı”, “Mesane/Kalp Oranı” ile “Mesane/Karaciğer Oranı” hesaplanarak istatistikî değerlendirmede kullanıldı. p<0.05 değerleri anlamlı olarak yorumlandı. Kontrol grubu ratlarında, ince bağırsaklara radyofarmasötik geçişi 45.-60.dakika imajlarında orta hatta büyük hiperaktif odak olarak veya böbrek seviyesinde lineere olmayan hatta radyofarmasötik akümüasyonu olarak izlenirken bu 120-150.dakika imajlarında daha belirgindi. Biliyer atrezi grubunda karaciğerde radyofarmasötik konsantrasyonu normaldi fakat bağırsaklara radyofarmasötik geçişi hiçbir ratta izlenmedi. Karbon tetraklorür grubunda kan akımı, konsantrasyon ve erken ekskresyon sintigrafik imajları kontrol grubundan farklı değildi ve ince bağırsaklara radyofarmasötik geçişi 45-60.dakikada izlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, karbon tetraklorür ile oluşturulmuş kimyasal hepatit grubunda ^{99m}Tc-MİBİ konsantrasyonu değişmemişti. Bu hepatositte ^{99m}Tc-MİBİ’nin mitokondrial fiksasyonu ve farklı ekskresyon mekanizması olmasıyla ilişkili olabilir. Karbon tetraklorür grubunda bağırsaklara radyofarmasötik geçişi bir ratta 150.dakikada belirgin seçilirken diğerlerinde 60.dakikada seçilmekteydi. Safra yolları sintigrafisinde rat seçiminin safra kesesinin olmaması ve duodenum ve jejunumun karaciğer arkasında yer alması nedeni ile iyi bir seçim olmadığını düşünmekteyiz. İnce bağırsaklara radyofarmasötik geçişi karaciğer orta kısımda veya böbrekler seviyesinde fokal hiperaktif alan veya lineer olmayan hat olarak izlendi. İnce ve kalın bağırsaklar karaciğer ve mesane arasında izlenmedi. İnsanda ^{99m}Tc-mebrofenin ile çekilmiş safra yolları sintigrafisi ile

kıyaslandığında, ratta $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ ile çekilmiş safra yolları sintigrafisinde posterior görüntünün değerlendirmeye katkısının daha fazla olduğunu düşündük. $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$ 'nin insanda da safra yolları sintigrafisi radyofarmasötiği olarak biliyer atrezi ve hepatit ayırıcı tanısında katkısının olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: $^{99m}\text{Tc-MİBİ}$, hepatobiliyer sintigrafi, biliyer atrezi, karbon tetraklorür, hepatit, rat

8. ABSTRACT

A total of 20 males Wistar albino rats who had weights ranging from 200-350 g were included in this study. Rats were randomly divided into 4 groups. Control group, sham operated group, biliary atresia group and chemical hepatitis group (with carbon tetrachloride) were created, respectively. Twenty images from 3 seconds (blood flow phases) and subsequently 20 images from 30 seconds (consantration and early excreation phases) dual dynamic imaging of the abdomen in anterior and posterior projection was performed after an intravenous bolus injection through the internal jugular vein of 37 MBq ^{99m}Tc -MIBI using a gamma camera. Dual late static images were obtained at the same position at 15, 30, 60, 90 and 120 min after injection. All images were visually evaluated by two dubble blinded nuclear medicine physicians. Square region of interest was drawn over liver, heart, left kidney and bladder and mean counts were obtained on 4th and 10th images on second dynamic imaging. "Liver/Heart Rate ", "Liver/Kidney rate ", "Kidney/Heart Rate, "Bladder /Heart Rate" and "Bladder/Liver ratio" were calculated by using mean counts and was compared statistically among groups. $p < 0.05$ was considered significant. In control group, radiopharmaceutical passage into the small intestine was seen between 45 and 60 min and evidently seen between 120 and 150 min as large hyperactive focus on midline or non-linear radiopharmaceutical accumulation at the level of kidney. In biliary atresia group, radiopharmaceutical concentration was seen normal in liver but passage into the small intestine was not seen all rats. In carbon tetrachloride group, blood flow, concentration and early excretion scintigraphic images did not differ from control group and radiopharmaceutical passage into the small intestine was seen between 45 and 60 min. Compared to control group, concentration function of ^{99m}Tc -MIBI was unchanged in chemical hepatitis created with carbon tetrachloride. This is might be related to mitochondrial fixation and different excretion mechanism of ^{99m}Tc -MIBI into hepatocytes. In carbon tetrachloride group, radiopharmaceutical passage into the small intestine was seen at 150 min in one rat but was seen at 60 min in others. We think that selection of rat in hepatobiliary scintigraphy is not a good choice because it does not have a gallbladder and its duodenum and jejunum are localized behind of liver. Radiopharmaceutical passage into the small intestine was seen as large hyperactive focus on midline or non-linear route in the middle section of liver and the level of kidneys. Small and large intestine was not seen between liver and bladder. We think that posterior images on ^{99m}Tc -MIBI hepatobiliary scintigraphy in rat had more

contribution of evaluation than ^{99m}Tc -mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in human. We suggest that ^{99m}Tc -MIBI, is a radiopharmaceutical of hepatobiliary scintigraphy, would be the contribution of the differential diagnosis of biliary atresia and hepatitis in humans.

Keywords: ^{99m}Tc -MIBI, hepatobiliary scintigraphy, biliary atresia, carbon tetrachloride, hepatitis, rat

9. KAYNAKLAR

1. Batres LA, Maller ES. Laboratory Assesments of Liver Function and Injury in Chidren. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. (Eds) Liver Disease in Children. Lippincott, Williams&Wilkins: Philadelphia, 2001.p. 155-69.
2. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: Implications for community screening for biliary atresia. BMJ 1995; 310: 1172-3.
3. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. J Pediatr 1985; 106: 171-84.
4. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. Pediatr Rev 2004; 25: 388-96.
5. Chervu LR, Joseph JA, Chun SB, Rolleston RE, Synnes EI, Thompson LM, Aldis AE, Rosenthall L. Evaluation of six new ^{99m}Tc-IDA agents for hepatobiliary imaging. Eur J Nucl Med. 1988;14(9-10):441-5.
6. Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. 1.Development of the hepatic diverticulum. Am J Anat 1971; 131-3.
7. Sadler T. Langman's medical embryology. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 285-319.
8. Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. 11.Established of liver parenchyma, extrahepatic ducts and associated venous channels. Am J Anat 1972; 133-185.
9. Ovalle W, Nahirney P. Netter's essential histology, Ankara: Güneş Kitabevi; 2009. p. 312.
10. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Glands Associated with the Digestive Tract In: Basic Histology. 8th. edition. Appleton & Lange;1996. p. 306-18.
11. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997. p. 335-47.
12. Dalley A, Moore K. Embryological and Surgical Anatomy of the Intrahepatic and ekstrahepatic Biliary Tree. In: Karaliotas C, Broelsch C, Habib N (eds.). Liver and

- biliary tract surgery embryological anatomy to 3D-imaging and transplant innovations. 1st edition, Athens: SpringerWienNewYork; 2006. p. 3-10.
13. Kuran O. Sistematik anatomi. Birinci baskı, İstanbul: Filiz Kitabevi; 1983.
 14. Oğuz M, Aksungur EH, Bıçakçı K, Çelikleş M. Ultrasonografi. Birinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997.
 15. Fowler I. Human Anatomy. California: Wadsworth Publishing company; 1984. p. 501-6.
 16. Yıldırım M. İnsan Anatomisi 2. Birinci baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2006. p. 122-7.
 17. Dahnert W: Radiology review manual. Seventh Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 690-700.
 18. Moore K, Dalley F. Clinically oriented anatomy. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 289-301.
 19. Durakoğlugil MS. Karaciğer kitlelerinin multidetektör bilgisayarlı tomografi ile dinamik incelemesi (Uzmanlık tezi, Tez danışmanı Doç. Dr. Reşat Kervancıoğlu). Radyodiagnostik Anabilim Dalı. Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi.2008.
 20. Snell RS. Accessory organs of the Gastrointestinal Tract In: Clinical Anatomy for medical Students. 5 th. edition. Boston: Little Brown & Co;1995. p. 216-21.
 21. Silva AC, Friese JL, Hara AK, et al. MR cholanciopancreatography: improved ductal distention with intravenous morphine administration. RadioGraphics 2004;24: 677-87.
 22. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Textbook of pediatrics; 16'th ed. USA: W:B Sanders Company; 2000. p. 1195-7.
 23. Menteş NK, Harrison İç Hastalıklarında Temel Bilgiler; 1.baskı. İzmir: Menteş Kitabevi; 1979. p. 2031-2.
 24. Pocock G, Richards CD. Human Physiology The Basis of Medicine; First ed. Great Britian: Butler and Tanner Ltd.;2001. p. 416-21.

25. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology; 7th ed. İstanbul: Merk Yayıncılık; 1986. p. 1122-5.
26. Karpen SJ. Molecular Mechanisms of Bile Formation and Cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver Disease In Children. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2007.p. 28-35.
27. Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: Clinical implications for understanding and treating cholestasis. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 111-24.
28. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 1998; 339: 1217-27.
29. Hutchins GF, Gollan JL. Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. Clin Liver Dis 2004; 8: 1-26.
30. Hagenbuch B, Meier PJ. Sinusoidal (basolateral) bile salt uptake systems of hepatocytes. Semin Liver Dis 1996; 16: 129-36.
31. Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10. Pflugers Arch 2004; 447: 566-70.
32. Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. Pflugers Arch 2004; 447: 653-65.
33. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 2003; 83: 633-71.
34. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 103-10.
35. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. Gastroenterology 2004; 126: 322-42.
36. Keppler D, König J. Hepatic secretion of conjugated drugs and endogenous substances. Semin Liver Dis 2000; 20: 265-72.

37. Byrne JA, Strautnieks SS, Mieli-Vergani G, et al. The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors. *Gastroenterology* 2002; 123: 1649-58.
38. Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 21-42.
39. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002; 7: 153-165.
40. Hızal G. Neonatal kolestaz tanılı izlenen 131 vakanın etiyolojisi, klinik, laboratuvar, hisyopatolojik bulguları ve klinik seyirleri. (Uzmanlık tezi, Tez danışmanı Doç Dr. Hülya Demir). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi. 2009.
41. Campbell MK, Bezerra JA. Biliary Atresia. In: Walker WA (Ed) *Pediatric Gastrointestinal Disease*. New York: BC Decker; 2004. p. 1122-38.
42. Schreiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 11-6.
43. Baumanna U, Ureb B. Biliary atresia. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012; 36, 257-9.
44. Sotil EU, Jensen DM. Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 41-54.
45. Wright K, Christie DL. Use of gamma-glutamyl transpeptidase in the diagnosis of biliary atresia. *AmJ Dis Child* 1981; 135: 134-6.
46. Liu CS, Chin TW, Wei CF. Value of gamma glutamyl transpeptidase for early diagnosis of biliary atresia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 716-20.
47. Dalgıç B. Çocuklarda karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi. *Sted* 2002; 5: 173-6.
48. Kelly DA. Useful Investigations in the Asssesement of Liver Disease. In: Kelly DA (Ed) *Disease of the Liver and Biliary System in Children*. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p. 17-24.

49. Ghimire R, Lohani B, Pradhan S. Accuracy of ultrasonography in evaluation of level and cause of biliary obstruction: a prospective study. *Kathmandu Univ Med J.* 2005; 1:17-21.
50. Faweya AG, Akinyinka OO, Sadeinde O. Duodenal intubation and aspiration test – utility in the differential diagnosis of infantile cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 13: 290–2.
51. Green HL, Helinek GL, Moran R, et al. A diagnostic approach to prolonged obstructive jaundice by 24 hours collection of duodenal fluid. *J Pediatr* 1979; 95: 142–5.
52. Park WH, Choi SO, Lee HJ, et al. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: Comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1555-9.
53. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 115-28.
54. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 28.
55. Ecoffey C, Rothman E, Bernard O, et al. Bacterial cholangitis after surgery for biliary atresia. *J Pediatr* 1987; 111: 824-9.
56. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999; 212: 249-56.
57. Takaya J, Nakano S, Imai Y, Fujii Y, Kaneko K. Usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography in biliary structures in infants: a four-case report. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(3): 211-4.
58. Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, Wilschanski M, Goldin E. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(2):142-5.

59. Iinuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, et al. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 545-9.
60. Gopal B.S. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Sixth Edition. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2010. p. 121-2.
61. Sadeghi R, Kianifar HR, Kakhki VR et al. ^{99m}Tc sesta MIBI imaging—can it be a useful substitute for hepatobiliary scintigraphy in infantile jaundice? *Nuklearmedizin* 2009; 48: 100–3.
62. Dolgin SE. Answered and unanswered controversies in the surgical management of extra hepatic biliary atresia. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 628–31.
63. Kianifar H.R. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 905–19.
64. Demir M. *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*. 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2011. p. 76-92.
65. http://www.biologycorner.com/worksheets/rat_head.html#.UjqUe3_kfGB'den 19.09.2013'de alınmıştır.
66. <http://www.savalli.us/BIO370/Anatomy/8.RatDissectionLabel.html>'den 19.09.2013'de alınmıştır.
67. http://www.biologycorner.com/worksheets/rat_dissection06.html#.UkFn1lP_iCl'den 19.09.2013'de alınmıştır.
68. Vural N. *Toksikoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:73; 2005. p. 463-6.
69. Liu S. Ether and crown ether-containing cationic ^{99m}Tc complexes useful as radiopharmaceuticals for heart imaging. *Dalton Trans.* 2007, 1183–93.
70. Kekilli E. *Nükleer Tıp'a Giriş*. Malatya, Yılıntürk Matbaası; 2001. p. 33-7.

71. Kowalsky R.J. Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine. Second Edition. Washington DC: American Pharmacists Association; 2004. p. 589-633.
72. Ziessman H.A. Nuclear Medicine Hepatobiliary Imaging. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010; 8: 111-6.
73. Balon HR, Brill DR, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Hepatobiliary Scintigraphy. version 3.0, approved June 23, 2001. http://interactive.snm.org/docs/pg_ch11_0703.pdf den 14.08.2013'de alınmıştır.
74. Paltiel HJ. Imaging of neonatal cholestasis. Semin Ultrasound CT MR 1994;15:290-305.
75. ACR practice guideline for the performance of adult and pediatric hepatobiliary scintigraphy. <http://www.acr.org/~media/9A27C3C75BDD4CD98C7C91DA22E33E9C.pdf>den 20.08.2013'de alınmıştır.
76. Howman-Giles R, Uren R, Bernard E, Dorney S. Hepatobiliary scintigraphy in infants. J Nucl Med. 1998;39: 311–9.
77. Howman-Giles R, Moase A, Gaskin K, Uren R. Hepatobiliary scintigraphy in a pediatric population: determination of hepatic extraction by deconvolution analysis. J Nuc Med 1993;34:214-21.
78. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 1989; 30(3): 301-11.
79. Karaman A. Poliansatüre yağ asit bileşiklerinin deneysel kronik biliyer obstrüksiyon modelinde karaciğer doku hasarını azaltıcı etkisi.(Uzmanlık tezi, Tez yöneticisi Doç. Dr. Savaş Demirbilek). Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı. Malatya İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi.2003.

80. Cantürk NZ, CantürkZ, Utkan NZ et al. Cytoprotective effect of alphasatocopherol against liver injury induced by extrahepatic biliary obstruction. East African Medical Journal 1998;75: 77-80.
81. Surendran S et al. In vitro and in vivo hepatoprotective activity of Cissampelos pareira against carbon-tetrachloride induced hepatic damage. Indian J Exp Biol. 2011 Dec;49(12):939-45.
82. Daniel GB, Bahr A, Dykes JA, DeNovo R, Young K, Smith GT. Hepatic extraction efficiency and excretion rate of technetium-99m-mebrofenin in dogs. J Nucl Med. 1996;37: 1846–9.
83. Kapuscinski J, Kuroszczyk J, Liniecki J, Bienkiewicz M, Tuszyner K. Experimental toxic liver damage and hepatic plasma clearance of ^{99m}Tc-mebrofenin in chronic CCl₄-induced liver damage with eventual cirrhosis in rabbits. Int J Occup Med Environ Health. 1995;8: 255–65.
84. Newell SM, Selcer BA, Roberts RE, Cornelius LM, Mahaffey EA. Hepatobiliary scintigraphy in the evaluation of feline liver disease. J Veter Intern Med. 1996; 10:308 –15.
85. Chavez-Cartaya R, Ramirez P, Fuente T, et al. Blood clearance of ^{99m}Tc-trimethyl-Br-IDA discriminates between different degrees of severe liver ischaemia-reperfusion injury in the rat. Eur Surg Res. 1997;29:346 –55.
86. Daniel GB, DeNovo RC, Schultze AE, Schmidt D, Smith GT. Hepatic extraction efficiency of technetium-99m-mebrofenin in the dog with toxic-induced acute liver disease. J Nucl Med. 1998;39: 1286 –92.
87. Malhi H, Bhargava KK, Afriyie M., et al. ^{99m}Tc-Mebrofenin scintiscanning for evaluating liver disease in a rat model of Wilson's disease. J Nucl Med. 2002; 43: 246 –52.
88. Keeffe EB, Lieberman DA, Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT, Gilbert S. Scintigraphic features of primary biliary cirrhosis: comparison with sclerosing cholangitis. Radiology 1988;166:143–8.

89. Koruk M, Ozkilic S, Savas MC, Celen Z, Kadayifci A, Ozkilic C. Evaluation of hepatic functions and biliary dynamics in patients with liver cirrhosis by quantitative scintigraphy. *Hepatogastroenterology*.2003;50:1803–05.
90. Jansen PLM, Sturm E. Genetic cholestasis, causes and consequences for hepatobiliary transport. *Liver Int*. 2003;23:315–22.
91. Gagandeep S, Rajvanshi P, Sokhi R., et al. Transplanted hepatocytes engraft, survive and proliferate in the liver of rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *J Pathol*.2000;191: 78–85.
92. Joseph B, Bhargava KK, Tronco GG, Kumaran V, Palestro CJ, Gupta S. Regulation of hepatobiliary transport activity and noninvasive identification of cytokine-dependent liver inflammation. *J Nucl Med*. 2005;46(1):146-52.
93. Martinez-Hernandez A, Delgado FM, Amenta PS. The extracellular matrix in hepatic regeneration. Localization of collagen types I, III, IV, laminin, and fibronectin. *Lab Invest* 1991;64:157–66.
94. Sugano M, Cho S, Imaizumi K, Wada M. Hepatotoxicity and lipid metabolism. 3. Changes in phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine during hepatic injury caused by carbon tetrachloride, *Biochem Pharmacol* 1970;19:2325–33.
95. Wang PY, Kaneko T, Tsukada H, Nakano M, Nakajima T, Sato A. Time courses of hepatic injuries induced by chloroform and by carbon tetrachloride: comparison of biochemical and histopathological changes. *Arch Toxicol* 1997;71:638–45.
96. Coleman JB, Condie LW, Lamb RG. The influence of CCl₄ biotransformation on the activation of rat liver phospholipase C in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;95:200–7.
97. Coleman JB, Condie LW, Lamb RG. The role of CCl₄ biotransformation in the activation of hepatocytes phospholipase C in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;95:208–19.
98. de Graaf W, Heger M, Spruijt O, Maas A, de Bruin K, Hoekstra R, Bennink RJ, van Gulik TM. Quantitative assessment of liver function after ischemia-reperfusion injury and partial hepatectomy in rats. *J Surg Res*. 2012;172(1):85-94.

99. Tanaka Y, Chen C, Maher JM, et al. Kupffer cell-mediated down-regulation of hepatic transporter expression in rat hepatic ischemia-reperfusion. *Transplantation* 2006;82:258.
100. Kim MK, Song BJ, Seidel J, Soh Y, Jeong KS, Kim IS, Kobayashi H, Green MV, Carrasquillo JA, Paik CH. Use of ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (MAG3)-biocytin hepatobiliary scintigraphy to study the protective effect of a synthetic enzyme inhibitor on acute hepatotoxicity in mice. *Nucl Med Biol.* 1998 Aug; 25(6):561-8.
101. Swift B, Yue W, Brouwer KL. Evaluation of (99m)technetium-mebrofenin and (99m)technetium-sesta MIBI as specific probes for hepatic transport protein function in rat and human hepatocytes. *Pharm Res.* 2010 Sep;27(9):1987-98.
102. Joseph B, Bhargava KK, Tronco GG, Palestro CJ, Gupta S. Systemic and local release of inflammatory cytokines regulates hepatobiliary excretion of ^{99m}Tc -mebrofenin. *Nucl Med Commun.* 2008; 29(4):336-44.
103. Xu T, Wang X, Chen G, He Y, Bie P. Autologous bone marrow stem cell transplantation attenuates hepatocyte apoptosis in a rat model of ex vivo liver resection and liver autotransplantation. *J Surg Res.* 2013 Oct;184(2):1102-8.
104. Mukherjee S, Sur A, Maiti BR. Hepatoprotective effect of *Swertia chirata* on rat. *Indian J Exp Biol.* 1997 Apr;35(4):384-8.
105. Veteläinen RL, Bennink RJ, de Bruin K, van Vliet A, van Gulik TM. Hepatobiliary function assessed by ^{99m}Tc -mebrofenin cholescintigraphy in the evaluation of severity of steatosis in a rat model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(10):1107-14.
106. Demirag K, Cankayali I, Eris O, Moral AR, Pehlivan M. The comparison of therapeutic effects of atropine and pralidoxime on cardiac signs in rats with experimental organophosphate poisoning. *Adv Ther.* 2005;22(2):79-86.

10. ÖZGEÇMİŞ

1983’de Adana’nın Seyhan ilçesinde doğdum. İlkokul eğitimimi 1989-1994 yılları arasında Cebesoy İlkokulu’nda tamamladım. 1994-1998 yılları arasında Adana Gündoğdu Koleji’nde, 1998-1999 yılları arasında Danişment Gazi Anadolu Lisesi’nde ve 1999-2001 yılları arasında Seyhan Kurttepe Anadolu Lisesi’nde eğitime devam ettim. 2002 yılında yapılan Öğrenci Seçme Sınavı ile Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakülte’sini kazandım. Tıp fakültesi eğitimimin ardından 4,5 ay Karaman 1. Nolu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu’nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2008 yılında yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı’na Araştırma Görevlisi olarak başladım. Evliyim ve bir çocuk babasıyım.