

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SAFRA YOLLARI ANASTOMOZUNDA ABSORBABL POLYGLYCOLİC ASİD
KAPLI TÜPLE ONARIM İLE POLYPROPYLENE SÜTÜRLE ONARIMIN
STRIKTÜR OLUŞUMUNA ETKİLERİ**

DR. OSMAN BULUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SAFRA YOLLARI ANASTOMOZUNDA ABSORBABL POLYGLYCOLİC ASİD
KAPLI TÜPLE ONARIM İLE POLYPROPYLENE SÜTÜRLE ONARIMIN
STRIKTÜR OLUŞUMUNA ETKİLERİ**

DR. OSMAN BULUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR.MUSTAFA ŞENTÜRK

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi ihtisasım boyunca ilgi ve desteklerini her an hissettiğim, her türlü bilgi birikimini benimle paylaşan, mesleki disiplinini örnek aldığım, cerrahi anlamda gelişmemde büyük katkı sağlayan başta tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa ŞENTÜRK olmak üzere tüm Genel Cerrahi öğretim üyesi hocalarım, bu tezi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı hocamız Doç. Dr. Sıddıka FINDIK'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocamız Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KILINÇ'a,

Tüm hayatım boyunca desteğini esirgemeyen asistanlık sürecinde de hep arkamda hissettiğim annem ve babama,

Meslek hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sıkıntılı zamanlarımda sığındığım limanım olan destekleri ve fedakârlıklarıyla bu süreci kolaylaştıran çok değerli eşime,

Asistanlık sürecinde büyümesinin her aşamasında çok da yanında olamasamda, bu süreçte huzur ve neşe kaynağım olan biricik kızım Beyza'ya

Tüm samimi duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Osman Bulut

ÖZET

SAFRA YOLLARI ANASTOMOZUNDA ABSORBABL POLYGLYCOLİC ASİD KAPLI TÜPLE ONARIM İLE POLYPROPYLENE SÜTÜRLE ONARIMIN STRIKTÜR OLUŞUMUNA ETKİLERİ

DR. OSMAN BULUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

Amaç: Biliyer sistem hastalıkları gastrointestinal sistem patolojilerin başında gelir. Safra kesesi ve safra yolları cerrahisi sonrası gelişen en önemli komplikasyonlardan birisi biliyer darlıklardır. Çalışmamızda sıçanlarda koledok kesilerinde poliprolen suture materyali onarımı ile poliglikolik asit kaplı tüple onarımın biliyer striktür gelişimine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Hayvan deneyi modelimizde 30(otuz) adet Wistar Albino cinsi dişi rat random olarak kullanıldı. Denekler random olarak 3(üç) gruba ayrıldı. Çalışma iki aşamalı cerrahi üzerinden planlandı. Birinci cerrahi basamakta deneklerin hepsinden preoperatif kan numuneleri alındı. Anestezi prosedürünü takiben laparotomi yapıldı. Ratların hepsinden 0.5 cm eksizyonel karaciğer biyopsileri alındı. Her grupta koledok distal anterior yüzünde kontrollü defekt oluşturuldu. Grup 1 de koledok defekti 8/0 poliglikolik asit ile primer onarıldı, Grup 2 de 8/0 polypropilen ile primer onarıldı, Grup 3 de koledok defekti 8/0 poliglicolidcolaktid (PGLA) ile primer onarıldıktan sonra etrafı emilebilir poliglikolik asit mesh tüp ile sarıldı. İkinci cerrahi basamakta, postoperatif 3. ayda yeniden tüm deneklerden kan numuneleri alındı. Ratlardan anestezi sonrası laparotomi yapılarak eksizyonel karaciğer biyopsileri alındı. Onarım yapılan koledok alanı rezeke edilerek histopatolojik değerlendirme için örnekleme yapıldı. Gruplar arasında koledok onarımı öncesi alınan karaciğer biyopsileri ile onarım sonrası 3. Ayda alınan karaciğer biyopsileri portal ödem, fibrozis, inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu parametreleri incelenerek karşılaştırıldı. Gruplar arası koledok onarımı sonrası 3.ayda anastomoz hattı ve proksimal koledok kısmı ayrı ayrı rezeke edilerek çap oranları kameralı mikroskop ile mikron cinsinden ölçüm sonrası karşılaştırıldı. Koledok anastomoz alanlarının histopatolojik inceleme ile striktür yoğunlukları değerlendirildi.

Bulgular: Operasyon sonrası ALT ve GGT düzeyleri Grup 1'deki ratlarda diğer gruplardaki ratlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,036, p=0,017). Operasyon sonrası Grup 2'deki ratların ALP düzeyleri diğer gruplardaki ratlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,049). Her üç grupta anastomoz ve proksimal çap ölçümleri istatistiksel olarak benzer tespit edildi. Oransal olarak en geniş çap 482,50±174,47 micron ile Grup 3 iken, en dar çap 377,85±100,53 micron ile Grup 1 olmuştur. Grupların koledok histopatolojik bulgularında her üç grupta polimorf, mononükleer hücre, proliferatif fibroblastlar ve kollajenskar dokusu oranları benzer olarak saptandı (p >0,05). Grup 3'te bulunan ratların %20'inde epitelyal hiperplazi varlığı tespit edildi. Grup 3'te oransal olarak proliferatif fibroblastlar ve kollajen skar dokusu diğer gruplara göre daha az görüldü. Grupların operasyon sonrası karaciğer histopatolojik bulgularında Grup 1 ve Grup 3'te bulunan ratların tamamında (n=10), Grup 2'de bulunan ratların %90'ında (n=9) inflamasyon varlığı tespit edildi. Her üç grupta fibrozis ve safra kanalı proliferasyonu varlığı benzer olarak bulundu (p>0,05). Grup 3'te bulunan ratlarda portal ödem olmama oranı grup 1 ve grup 2'deki ratlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,009). Grup 1'de bulunan ratların tamamında (n=10) postop dönemde portal ödem ve inflamasyon varlığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda üç grubunda anastomoz çapları istatistiksel olarak benzer tespit edilmiş olup, kolanjiyografik ölçümlerin histolojik ölçümlerden daha optimal sonuç vereceğini düşünmekteyiz. Oransal olarak, prolen ile onarım yapılan ratların anastomoz çapı PGLA sütür ile onarım yapılan ratlardan geniş olmasına rağmen PGLA ile sütürasyon sonrası poliglikolik asit kaplı tüp kullanılan ratların anastomoz çaplarının en geniş olması poliglikolik asit kaplı tüplerin safra yolları onarımında striktürü azaltabileceğini düşündürmüştür. Daha önceki çalışmaların aksine nonabsorbable monoflaman sütür materyali olan prolenin transaminazlar ve kolestaz enzimlerini diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az yükseltmesi striktür geliştirmeme açısından diğer sütür materyalinden üstün olabileceğini düşündürmüştür. PGA kaplı kondüitin bilindiğinin aksine inflamatuvar süreçlere yol açabileceği düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Safra yolu striktürü, polipropilen, poliglikolik asit kaplı tüple onarım

ABSTRACT

THE EFFECTS OF REPAIR WITH ABSORBABLE POLYGLYCOLIC ACID COATED TUBE AND REPAIR WITH POLYPROPYLENE SUTURE ON THE STRICTURE CREATION IN THE BILE DUCT ANASTOMOSIS

OSMAN BULUT MD

MASTER THESIS

KONYA,2024

Aim: Biliary system diseases are among the leading pathologies of the gastrointestinal system. One of the most important complications that develop after gallbladder and biliary tract surgery is biliary stenosis. Our study aimed to compare the effect of polypropylene suture material repair and polyglycolic acid-coated tube repair on biliary stricture development in common bile duct incisions in rats.

Material and Method: In our animal experiment model, 30 (thirty) female Wistar Albino rats were randomly used. The subjects were randomly divided into 3 (three) groups. The study was planned through two-stage surgery. Preoperative blood samples were taken from all subjects during the first surgical step. Following the anesthesia procedure, laparotomy was performed. 0.5 cm excisional liver biopsies were taken from all rats. A controlled defect was created on the distal anterior aspect of the common bile duct in each group. In Group 1, the common bile duct defect was primarily repaired with 8/0 polyglycolic acid, in Group 2, it was primarily repaired with 8/0 polypropylene, and in Group 3, the common bile duct defect was primarily repaired with 8/0 polyglycolidecolactide and then surrounded by an absorbable polyglycolic acid mesh tube. In the second surgical step, blood samples were taken from all subjects again at the 3rd postoperative month. After anesthesia, laparotomy was performed and excisional liver biopsies were taken from the rats. The repaired common bile duct area was resected and sampling was performed for histopathological evaluation. Liver biopsies taken before common bile duct repair and liver biopsies taken 3 months after repair were compared between the groups by examining portal edema, fibrosis, inflammation and bile duct proliferation parameters. At the 3rd month after the common bile duct repair between the groups, the anastomosis line and the proximal common bile duct were resected separately and the diameter ratios were compared after measurement in microns with a camera microscope.

Stricture densities of common bile duct anastomosis are as were evaluated by histopathological examination.

Findings: Post-operative ALT and GGT levels were found to be statistically significantly higher in therats in Group 1 than in therats in the other groups (p values; p = 0.036, p = 0.017, respectively). After the operation, the ALP levels of therats in Group 2 were found to be statistically significantly lower than the rats in the other groups (p = 0.049). Anastomotic and proximal diameter measurements were found to be statistically similar in all three groups. Proportionally, the widest diameter was Group 3 with 482.50 ± 174.47 microns, while then arrowest diameter was Group 1 with 377.85 ± 100.53 microns. In the common bile duct histopathological findings, the rates of polymorphous, mononuclearcells, proliferative fibroblasts and collagen scar tissue were found to be similar in all three groups (p > 0.05). Epithelial hyperplasia was detected in 20.0% of therats in Group 3. Proliferative fibroblasts and collagen scar tissue were seen proportionally less in Group 3 than in the other groups. In the post-operative liver histopathological findings of the groups, the presence of inflammation was detected in allrats in Group 1 andGroup 3 (n=10) and in 90.0% of rats in Group 2 (n=9). The presence of fibrosis and bile duct proliferation was found to be similar in all three groups (p>0.05). The rate of no portal edema in therats in group 3 was found to be statistically significantly higher than in therats in group 1 and group 2 (p = 0.009). The presence of portal edema and inflammation was detected in all rats in Group 1 (n=10) in the post operative period.

Conclusion: In our study, anastomosis diameters were found to be statistically similar in the three groups, and we think that cholangiographic measurements will give more optimal results than histological measurements. Although proportionally, the anastomosis diameter of the rats repaired with prolene was larger than the rats repaired with PGLA suture, the largest anastomosis diameter of therats in which polyglycolicacid-coated tubes were used after suturing with PGLA suggested that polyglycolicacid-coated tubes may reduce stricture in bile duct repair. Contrary to previous studies, prolene, a non-absorbable monofilament suture material, increased transaminases and cholestasis enzymes significantly less than other groups, suggesting that it may be superior to other suture materials in terms of not developing stricture. We think that PGA-coated conduit may cause inflammatory processes, contrary to popular belief.

KeyWords: Bile ductstricture, polypropylene, polyglycolic acid coated tube repair

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Karaciğer Anatomisi.....	2
2.1.1Karaciğerin Mikroskopik Yapısı.....	3
2.1.2Safra Kesesi.....	4
2.1.3 Sistik Kanal.....	5
2.1.4 Safra Yolları.....	6
2.1.5 Koledok.....	7
2.2 Safra Sistemi Fizyolojisi.....	8
2.3 Safra Yolu Obstrüksiyon Patofizyolojisi.....	8
2.4 Safra Yolları Yaralanmaları.....	9
2.4.1 Safra Yolları Yaralanmalarında Tanı.....	10
2.4.2 Safra Yolu Yaralanması Sınıflaması:.....	10
2.4.3 Safra Yolları Yaralanmasında Cerrahi Tedavi Yaklaşımları.....	13
2.5 Konduitler.....	15
2.5.1 Poliglikolik Asit İçerikli Konduitler.....	16
2.6 Safra Yolları Striktürlerinin Önemi.....	16
3. GEREÇ YÖNTEM	17
3.1. Operasyon.....	18
3.2 Biyokimyasal Değerlendirme.....	24
3.3 Patolojik Değerlendirme.....	24
3.4 Verilerin Analizi.....	26
4.BULGULAR	27

5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇ.....	45
7.KAYNAKÇA	47

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

PGLA	: Poliglikolikasit (%90) colaktid (%10)
PGA	: Poliglikolik Asit
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankretikografi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
ERCP	: Endoskopik RetrogradKolanjiyopankreatografi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
HJ	: Hepatikojejunostomi
İSYY	: İyatrojenik Safra Yolu Yaralanması
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
ALP	: Alkalen Fosfataz
USG	: Ultrasonografi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
LİG	: Ligamentum
CM	: Santimetre
MM	: Milimetre
ML	: Mililitre
MG	: Miligram
DL	: Desilitre
KG	: Kilogram
DK	: Dakika

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Karaciğerin segmentleri	3
Şekil 2.2: Safra kesesi şematik görünüm.....	5
Şekil 2.3: Sistik kanal anomalileri.....	6
Şekil 2.4: Safra yolları varyasyonları.....	7
Şekil 2.5: Bizmut sınıflaması.....	12
Şekil 2.6: Strasberg Sınıflaması.....	13
Şekil 2.7: Safra yolu yaralanma şüphesinde izlenecek algoritma.....	14
Şekil 3.1: Deneklerin traş edilmesi ve antisepsi sağlanması.....	19
Şekil 3.2: Deneklerin laparatomisi ve koledok diseksiyonu.....	19
Şekil 3.3: Koledok altına plastik platform konulması (A) ve koledok anterior yüzde 180 ⁰ kontrollü defekt oluşturulması (B).....	20
Şekil 3.4: Defektin 8/0 PGLA ile primer onarılması.....	21
Şekil 3.5: Karaciğerden biyopsi alınması.....	22
Şekil 3.6: Onarım sonrası poliglukolikasid mesh tüpün yerleştirilme aşamaları.....	23
Şekil 3.7: Fasya ve cildin kapatılması.....	24
Şekil 3.8: Histolojik preparatların mikroskopik görüntüleri.....	26
Şekil 4.1: Grupların postop ALT düzeyleri.....	29
Şekil 4.2: Grupların postop ALP düzeyleri.....	29
Şekil 4.3: Grupların postop GGT düzeyleri.....	29
Şekil 4.4: Grupların anastomoz çaplarının dağılımı.....	29
Şekil 4.5: Grupların proksimal çaplarının dağılımı.....	29
Şekil 4.6: Grupların koledok histopatolojik bulgularının dağılımı.....	31
Şekil 4.7: Grupların operasyon öncesi karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı.....	33
Şekil 4.8: Grupların operasyon sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı.....	35
Şekil 4.9: Grup 1 preop ve postop karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı.....	37

Şekil 4.10:Grup 2 preop ve postop karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı....39

Şekil 4.11: Grup 3 preop ve postop karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı....41

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sonrası laboratuvar Değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.2: Grupların anastomoz ve proksimal çap ölçümlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.3: Koledoğun histopatolojik bulgularının dağılımı.....	30
Tablo 4.4: Grupların operasyon öncesi karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı.....	32
Tablo 4.5: Grupların operasyon sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı.....	34
Tablo 4.6: Grup 1 ratların operasyon öncesi ve sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının karşılaştırılması	36
Tablo 4.7: Grup 2 ratların operasyon öncesi ve sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının karşılaştırılması	38
Tablo 4.8: Grup 3 ratların operasyon öncesi ve sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının karşılaştırılması	40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kanalının bir kısmının daralması buna bağlı olarak proksimal kısımda dilatasyon gelişmesi durumu biliyer darlık olarak tanımlanmaktadır. Safra akışının tıkanması, hastada sarılık kliniğinin oluşması ve serum bilirubin düzeylerinin yükselmesine neden olabilmektedir. Asendan kolanjitin en sık nedenleri arasında safra stazı yer almaktadır (1). Çok çeşitli etkenlere bağlı olarak gelişebilmekte olup etiyojisinin yaklaşık %30'unu benign durumlar oluşturmaktadır. Biliyer darlığa neden olan benign etiyojistik faktörlerin başında ise iyatrojenik nedenler gelmektedir(2). Laparoskopik kolesistektomi esnasında ekstrahepatik safra yolları anatomisinin ortaya konulmadığı durumlar koledok yaralanmasına yol açabilmektedir. Bu yaralanmaların neticesinde ise biliyer darlıklar gelişebilmektedir(3). Karaciğer transplantasyon cerrahilerinde yapılan biliyer anastomozlarda da striktür gelişebilmektedir(4). Biliyer darlık insidansının, laparoskopik kolesistektominin yaygınlaşmasıyla artan iyatrojenik safra kanalı yaralanmaları nedeniyle arttığı düşünülmektedir. Laparoskopik cerrahilerde; safra kanalı yaralanmaları, safra kaçakları ve darlıklarından kaynaklanan komplikasyonları önlemek amacıyla birçok güvenlik önlemi teknikleri geliştirilmiştir(5). Laparoskopik kolesistektomi sonrası biliyer yaralanmaların tahmini oranı yaklaşık %0.7 olduğu bildirilmiştir (6). Anastomoz darlıklarının pankreas kitlesi veya travması için yapılan Whipple prosedüründen sonra da (%4 insidans) ortaya çıkabileceği görülmüştür. Özellikle küçük çaplı, ince duvarlı safra kanallarında daha çok görülmektedir.(7). Karaciğer nakilleri sonrası safra yolu darlıkları anastomoz dışı darlıklar ve anastomoz darlıkları olarak iki grupta incelenir. Anastomoz darlıklarının bildirilen insidansı %0.6 ila %17.6 arasında iken, anastomoz dışı darlıkların insidansı %1 ila %19 arasında bildirilmiştir(8, 9). Biliyer striktürler, komplike hale geldiğinde tekrarlayan kolanjit atakları, gram negatif septisemi, koledokolitiazis, hepatik apseler, sekonder biliyer siroz ve son dönem karaciğer hastalığı gibi ciddi komplikasyonları içermektedir(2).

Çalışmamızda sıçanlarda koledok kesilerinde polipropilen sütün materyali onarımı ile poliglikolik asit kaplı tüple onarımın biliyer striktür gelişimine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

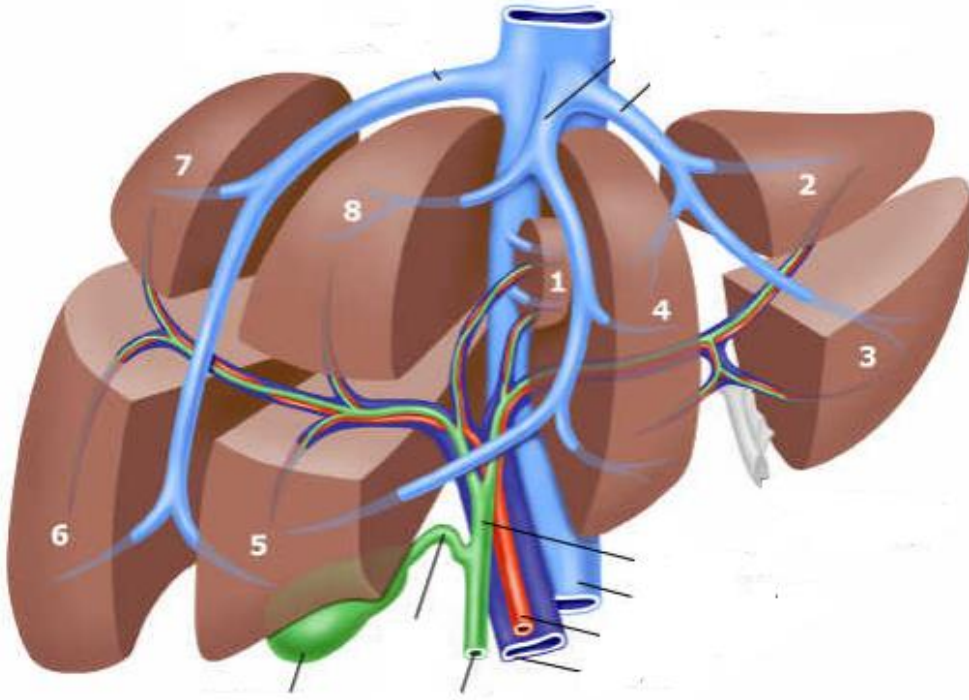
2.GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğer Anatomisi

Karaciğer batın yerleşimli en büyük organdır. Ağırlığı infantil dönemde vücudun %4-5'i kadarken adölesan dönemde ise %2'si kadardır. Vücut dengesi, bağışıklık ve beslenme ile alakalı metabolik süreçlerin gerçekleşmesiyle ilgili kritik görevleri vardır(10). Karaciğer iki yoldan kanlanmakta olup vücutta bu şekilde kanlanan tek organdır. Vena porta kanlanmasının yüzde 75'inden sorumluyken, yüzde 25'i ise arteria hepatica ile sağlanmaktadır. Hepatik venler ile karaciğerin venöz dönüşü sağlanmaktadır(11).

Karaciğer glisson kapsülü olarak adlandırılan periton ile kaplıdır. Vena cava inferior ve hepatic venlere yakın alanlarda ise periton bulunmamaktadır. Bu kısım çıplak bölge anlamına gelen '*barearea*' olarak adlandırılmaktadır. Karaciğerin iki yüzü bulunmaktadır. Üst tarafta diyafragma ile komşu kısmına diyafragmatik yüz, özefagus, mide, duodenum, safra kesesi, transvers kolon ve hepatic fleksura ile komşu kısmına visseral yüz olarak adlandırılır. Glisson kapsülü iki katmana ayrılarak diyafragmaya yapışmaktadır. Anteriordaki yapışıklık ön koroner ligamanı, posteriordaki yapışıklık arka koroner ligamanı oluşturur. Koroner ligamanların sağ tarafta birleşmesi sağ triangular ligamanı, sol taraftaki birleşmesi sol triangular ligamanı oluşturur. Falsiform ligaman, koroner ligamanların önde birleşmesi ile meydana gelmektedir. Karaciğer sağ böbreğe hepatorenal ligament, mideye hepatogastrik ligament, duodenum hepatoduodenal ligament ile bağlanır. Hepatoduodenal ligamentin içinden koledok, hepatic arter ve portal ven seyrederek(12). Vena cava inferior ve safra kesesi yatağı hizası karaciğeri sağ ve sol loba ayırır. Bu sınıra Cantlie çizgisi denir(13).

Günümüzde daha çok karaciğerin Couinaud'un tanımladığı şekilde sekiz segmentten oluştuğu kabul görmektedir (Şekil 2.1). Bu segmentler kendi vasküler ve drenaj sistemine sahiptir. Tanımlanmasının ardından yarım asırdan fazla zaman geçmesine rağmen bu modellemenin halen geçerliliğini korumasının bir nedeni de tüm segmentlerin rezektabl olmasıdır(14).



Şekil 2.1Karaciğerin segmentleri

2.1.1Karaciğerin Mikroskopik Yapısı

Karaciğer incelendiğinde %80'ini parankim dokusunun oluşturduğu görülür. Parankim, kordonlar şeklinde dizilmiş hepatositlerden ve bunların arasında bulunan sinüzoidlerden meydana gelmektedir. Glisson kapsülü ve stroma karaciğerin diğer kısımlarını meydana getirmektedir(15).

Karaciğer 4 ana histolojik bileşenden oluşmakta olup bunlar;

- Parankim; hepatositlerle temsil edilir.
- Stroma; glisson'un çevreleyici kapsülünün bir devamı olup bağ dokusundan oluşmaktadır.
- Sinüzoid; dizili hepatositler arasında genişlemiş vaküler yapılardır.
- Disse boşlukları (perisinüsoidal boşluklar); sinüsoidendotel hücrelerine hepatositler arasındaki boşluklardır.

Karaciğerin işlevsel birimlerini; Hepatik(klasik) lobül, portal lobül ve karaciğer asinüsleri oluşturur.

Hepatik(klasik) Lobül: Merkezde santral ven, köşelerde portal alanlar bulunan poligonal birimlere denir. Safra kanalı, vena portanın dalı, arteria hepaticanın dalı portal alan içindeki yapılardır.

Portal Lobül: Her işlevsel birim üçgen olarak şematize edilmiştir. Dış kenarları v. centralisleri birleştiren hayali çizgilerdir. Üçgen içindeki lobüller yapılardan sekrete edilen safra, ortak safra kanalına akar.

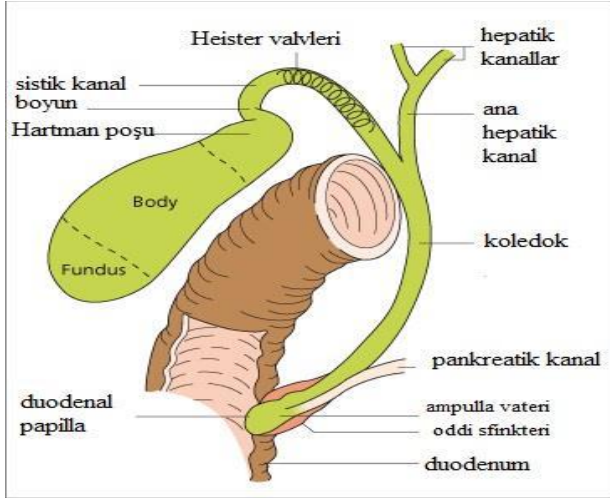
Karaciğer Asinüsü: İki klasik lobülün kenarı arasında kısa çapı, iki v. centralis arasında uzun çapı olan fonksiyonel birimdir(15, 16).

2.1.2Safra Kesesi

Karaciğerin inferior yüzünde yerleşimli bir organdır. İstirahat hacmi 30-50 ml olmasına rağmen safra kesesi duvarının esnekliği sayesinde 250 ml kadar safra depolayabilir. Uzunluğu 7-10 cm, transvers çapı 3-4 cm'dir. Anatomik kısımları;

1. Fundus: Safra kesesinin distalindeki kubbesel kısımdır.
2. Corpus: Safra kesesinin fundusun altındaki gövde alanıdır.
3. İfundibulum: Sistik kanala doğru daralan korpus uzantısıdır.
4. Collum: Duktussistikus ile birleşen safra kesesinin son kısmıdır.

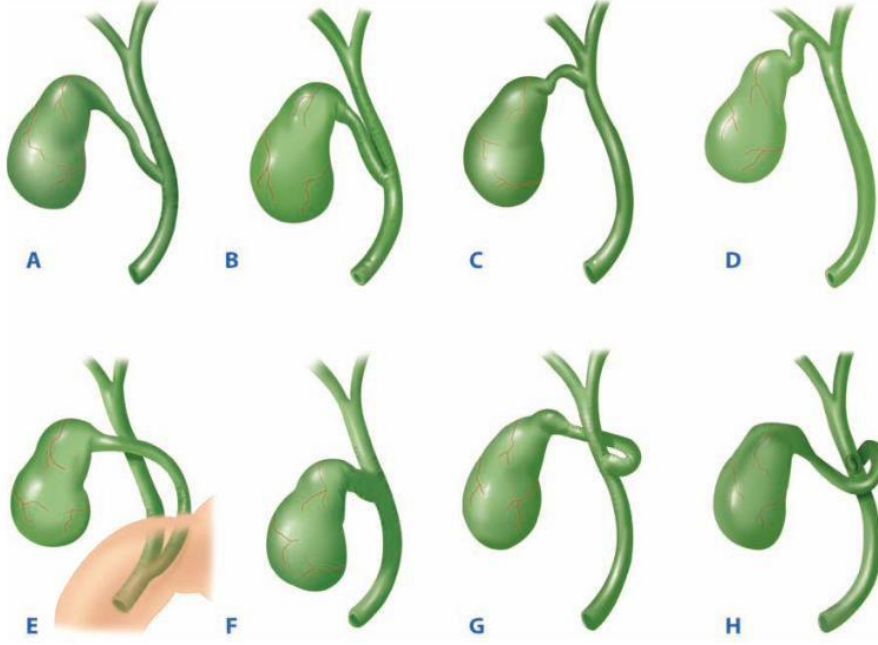
Safra kesesi infundibulum yoluyla duktus sistikusa bağlanır. İfundibulumun distalinde genişlemiş bölüme Hartman Poşu denir. Safra kesesi taşları hartmana yerleşme eğilimindedir. Safra kesesi mukozası tek katlı silindirik epitel ile döşelidir. Submukoza altında kas tabakası organın kasılmasını sağlar. Seroza tabakası kese yatağı dışında tüm safra kesesini sarar(17) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Safra kesesi şematik görünüm

2.1.3 Sistik Kanal

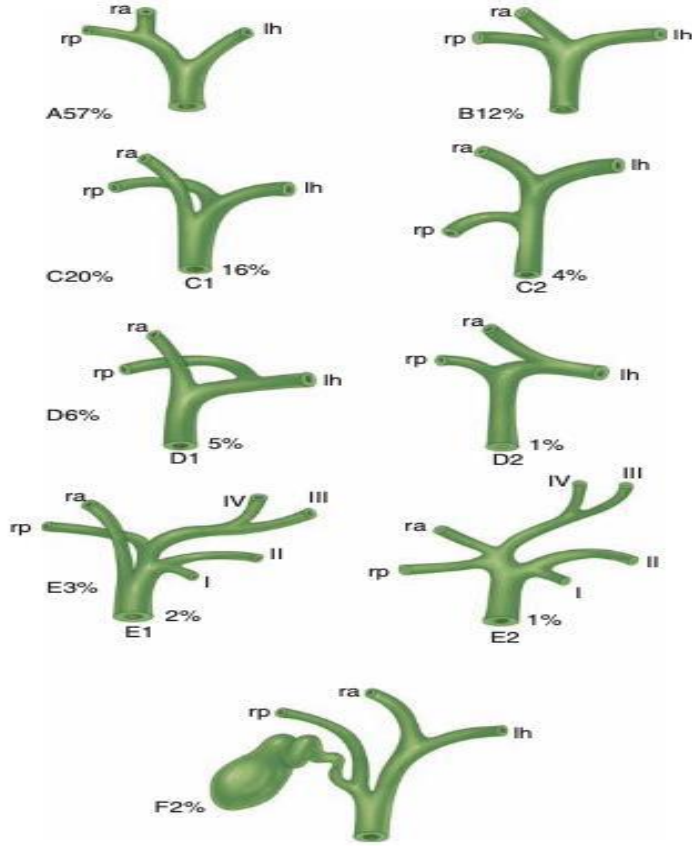
Sistik kanal yaklaşık 2-4 cm uzunluğundadır. Duktus sistikus genellikle koledoğa doksan derecelik açı yaparak birleşir, arkasında hepatik arterin sağ dalı yer alır. Sistik kanal varyasyon olarak sağ hepatik kanala açılabilir. Sistik kanalın ana hepatik kanal ile birleşme varyasyonlarının bilinmesi cerrahi güvenlik açısından önemlidir. Sistik arter safra kesesinin ana arteri olup sağ hepatik arterden orjin alır. Varyasyonlarında, superiormezenrik arterden, gastroduodenal arterden, sol hepatik arterden orjin aldığı bildirilmiştir. Portal ven veya karaciğere direkt olarak venöz drenajı sağlanır. Lenfatik drenaj portal ven etrafındaki lenf nodlarına ve karaciğere olur(18).



Şekil 2.3 Sistik kanal anomalileri. (18)

2.1.4 Safra Yolları

Safra yolları karaciğer parankim içinde intrahepatik ve parankim dışında ekstrahepatik olarak isimlendirilen kısımlardan oluşur. Sağ lob yerleşimli segment V-VIII safra duktusları sağ hepatik kanala açılır. Sağ hepatik kanal iki ana dala ayrılır; arka segmentleri drene eden sağ arka kanal ve ön segmentleri drene eden sağ ön kanal. Sağ ön kanal sıklıkla arka kanalın önünde seyrederek, daha sonra ikisi birleşerek sol hepatik kanal ile birleşir. Sol hepatik kanalı segment II-IV'ü drene eden duktuslar tarafından oluşturulur(17).



Şekil 2.4Safra yolları varyasyonları.

Sağ ve sol hepatik kanal birleşek ana hepatik kanalı meydana getirir. Ana hepatik kanal 4 mm çapında ve 2-4 cm uzunluğundadır. Sistik kanal ana hepatik kanala açılarak koledoku meydana getirirler. Nadirende olsa ana hepatik kanal ve duktussistikus hiç birleşmeyebilir. Bu durumda ayrı ayrı duodenuma açılır.

2.1.5 Koledok

Koledok, hepatik arter ile yan yana portal hilus bölgesinde seyrederek duodenum 2. kısmına açılarak sonlanır. Koledok sonlanma alanında wirsung kanalı ile birleşerek ampulla vateriyi meydana getirir. Ampulla vaterinin duodenumda oluşturduğu mukozal katlantı duodenal papilla olarak tanımlanır. Koledok yaklaşık olarak 4 mm çapında ve 6-8 cm uzunluğundadır(17).

2.2 Safra Sistemi Fizyolojisi

Karaciğer hepatositleri ve safra kanalı hücrelerinin 24 saatlik toplam safra sekresyon miktarı 600-1200 ml kadardır(19). Safra tuzları, safrapigmentleri, kolesterol, fosfolipit elektrolitler safra içeriğini oluşturan komponentlerdir(20). Safra tuzları öncülü kolesterol olup karaciğerde sentez edilir. Temel safra asitleri kenodeoksikolikasit ve kolikasit karaciğerde konjuge edilerek safraya katılır. Safra tuzlarının en önemli görevleri; yağ partiküllerinin yüzey gerilimini azaltarak daha küçük yağ parçalarına dönüşümüne ve lipitlerin barsak lümeninden emilimine yardımcı olmasıdır(21). Sekretin, glukagon, kolesistokinin ve gastrin safra yolları epitelinden sodyum bikarbonat ve su salgılanmasını artırır. Bu sekresyon konsantre safraya dahil olarak miktarını iki katına kadar artırır ve mide asidinin nötrlenmesine katkı sağlar(22). Safra tuzlarının %95 i terminal ileal segmentten geri emilir ve vena porta aracılığıyla karaciğere geri döner(21). Safra kesesinin istirahat hacmi 30-60 ml iken kompliyans ve esneklik özelliğinden dolayı günün yarısında sekrete edilen safrayı depolama kapasitesi vardır. Bunu yüksek absorpsiyon kabiliyeti sayesinde su ve elektrolitlerin mukozal emilimi ile safra içeriğinin konsantre edilmesiyle sağlar(23). Postprandial dönemde duodenum ve jejunal anslardan kolesistokinin salgınır. Kolesistokinin safra kesesinde kontraksiyonlara neden olur. Sekretin ve vagal uyarı bu etkiyi güçlendirir. Kasılmanın olması ve besinlerin duodenuma ulaşması ile oluşan peristaltik dalgalar oddi sfinkterini gevşeterek safranın barsağa geçişini sağlar(24). Duodenuma geçen safranın görevlerini özetleyecek olursak; yağların sindirimine ve miçel oluşturarak emilimine yardımcı olması,intestinal yapıların peristaltizmini artırması, intestinal lümen içinde bazı bakteriler üzerinde bakteriyostatik ve bakteriyosidal etki göstermesi, kolesterol ve lesitini muhtevasında tutmasıyla safra taşı oluşumunu engellemesidir(25).

2.3 Safra Yolu Obstrüksiyon Patofizyolojisi

Tüm benign biliyer darlıkların %95'ini iyatrojenik safra yolu yaralanmaları oluşturur. Benign biliyer darlıkların diğer nedenlerine inflamatuvar patolojiler ve konjenital patolojiler örnek verilebilir. İyatrojenik darlıklar; safra yolları ligasyonu veya yaralanma neticesinde yapılan onarıma bağlı gelişen striktür nedeni ile meydana gelebilir(26, 27). Safra

stazına bağlı ilk değişiklikler safra kanaliküllerinde meydana gelir. Kanalaküllerde ap artışı ve mikrovilluslarda ödem gelişir. Safra stazının uzaması halinde safra geri emiliminin artması portal yollarda inflamatuvar süreci başlatır. Bu inflamasyon irritan kimyasal maruziyetine verilen tepkisel bir süreç olup , bu sürecin uzaması halinde fibrozis gelişmeye başlar(28). Hepatositlerde safra tuzları ve bilirubin artışı toksisiteye sebep olarak kanaliküllerden alkalenfosfotazın kan akımına geçişi başlar. Obstrüksiyon devam edecek olursa periportal bölgeden biriken kollojen yapıları safra kanalları etrafında skar fibrozisi oluşturmaya başlayacaktır. Fibrozisin ilerlemesi sinüzoidal akımı engellemeyle sekonder portal hipertansiyon ve siroza kadar ilerleyen progresif sürece yol açabilecektir(28).

2.4 Safra Yolları Yaralanmaları

Safra yolları yaralanmasının en sık nedeni kolesistektomi cerrahisine bağlı iyatrojenik yaralanmalar olmasına rağmen travma, koledok eksplorasyonu, mide cerrahileri, duodenum koher manevrası, hepatektomiler esnasında da nadiren yaralanmalar görülebilir(29). Açık kolesistektomi esnasında bu oran yaklaşık %0,1-%0,2 arasında iken laparoskopik kolesistektomi esnasında bu oran %0,1-%0,8 olarak rapor edilmiştir. Cerrahi yetersizlikler, sınırlı bakı, palpasyonun mümkün olmaması, oryantasyon güçlüğü laparoskopik kolesistektomide bu riski artıran sebeplerdir(30). Bunların dışında calot üçgeninde inflamasyon, kanama, teknolojik yetersizlik, obezite gibi lokal sebepler olduğu gibi atak sayısı, şikayetlerin süresi, ileriyaş, anatomik anomaliler, akutkolesistit, pankreatit, koledokolitiazis geçirmiş olması gibi hastaya bağlı sebeplerde yaralanma riskini artırmaktadır(31). İntraoperatif safra kesesinin aşırı traksiyonu sistik kanalın koledok ile paralel hale gelmesine ve sehven koledoğun diseke edilip kliplenip kesilmesine sebep olabilir. Açılı kamera kullanımı diseksiyon ve kliplemede kolaylık sağlar. Yüksek derecede dikkatsizce kullanılan koter termal hasar etkisi ile safra yollarında yaralanmaya neden olabilir(32). Major safra yolları yaralanmalarının %25 i intraoperatif fark edilir, daha büyük kısmı operasyon sonrası bir ay içinde tespit edilir. Minör yaralanmalar ise aylar sonra kolanjit ve siroz tablosu ile başvurabilirler(33).

2.4.1 Safra Yolları Yaralanmalarında Tanı

Kolesistektomi sonrası oluşan safra yolu yaralanmaları sıklıkla intraoperatif veya erken postoperatif evrede tespit edilirler. Karın ağrısı, ateş, kusma ilk olarak görülen semptomlar olup sepsis gibi komplikasyonlarda gelişebilir. Erken dönemde drenen safra gelmesi, dren sonrası bilioma veya apse oluşması birinci ayda görülebilir. Aylar sonra gelişen kolanjit atakları, ikter ve siroz kliniğinde safra yolu yaralanmaları ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir(34, 35). Yaralanmaya bağlı safra kanalında kısmi ve tam tıkanma olması halindealkalen fosfataz(alp) , gama glutamil transferaz(ggt), aspartat aminotransferaz(ast), alanin aminotransferaz(alt), direkt bilirubin değerlerinde artış izlenir. Total bilirubin seviyesi 6 mg/dl den yüksek olduğunda karaciğer sentez fonksiyonlarında azalma olmasından serum albumini azalır. Safra kaçağında bu değerler normal veya ılımlı yüksek olabilir bunla beraber elektrolit dengesizlikleri görülebilir(26). Ultrason ve bilgisayarlı tomografi safra yolları yaralanma şüphesinde ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemlerindedir. Obstrüksiyon gelişen bölgenin yerini, genişlemiş safra yollarını, safra kaçağı olanlarda koleksiyon ve apse varlığını ortaya koyabilirler. Manyetik rezonans kolajiyopankreatografi (MRCP) safra yolu yaralanmalarında safra yolu anatomisini en iyi ortaya koyan non invaziv bir tetkiktir. ERCP ise striktür, safra yolu yaralanması, taş, kaçaklarda hem tanı hem kısmi tedavi imkanları sunan invaziv bir yöntemdir(35).

2.4.2 Safra Yolu Yaralanması Sınıflaması: Yaralanma seviyelerini tanımlamak ve uygulanacak tedavi şekline karar vermek için birkaç sınıflama tanımlanmıştır. Bismuth ilk olarak 1982 yılında anatomik seviye ve darlığı esas alarak bismuth sınıflamasını yaptı. Bismuth'u da kapsayan sınıflamayı 1995'te Strasberg geliştirdi. 2000 li yılların başlarında sırasıyla StewartWay ve Hannover yeni sınıflandırmalar ile literatüre girmeyi başardı(34).

Bismut Sınıflandırması (Şekil 2.5)

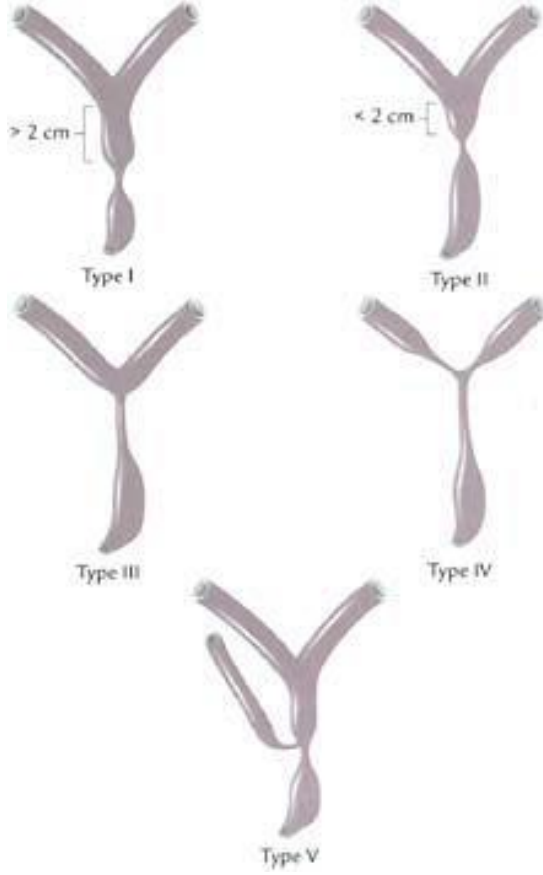
Tip I: Ana safra kanalının tam kat kesisi ve kalan ana safra kanalın 2 cm'den uzun olması

Tip II: Ana safra kanalının tam kat kesisi ve kalan ana safra kanalın 2 cm'den kısa olması

Tip III: Sol ve sağ hepatik kanal bifurkasyon seviyesinde darlık olması

Tip IV: Sol ve sağ hepatik kanalları içine alan darlık olması

Tip V: Safra kesesi ile birlikte proksimal ve distali bağlanan aberan sağ hepatik kanalın çıkarılmasıyla ana hepatik kanalda tam darlık oluşması



Şekil 2.5: Bismut sınıflaması

Strasberg Sınıflaması (Şekil 2.6)

Tip A: Duktus sistikustan veya luschca kanallarından safra kaçağı olması.

Tip B: Safra kesesi ile birlikte proksimal ve distali bağlanan aberan sağ hepatik kanalın çıkarılması.

Tip C: Safra kesesi ile birlikte distali bağlanan aberan sağ hepatik kanalın çıkarılması proksimalinin açık kalması buna bağlı safra kaçağının olması.

Tip D: Ana safra kanalında lateral yaralanmanın olması.

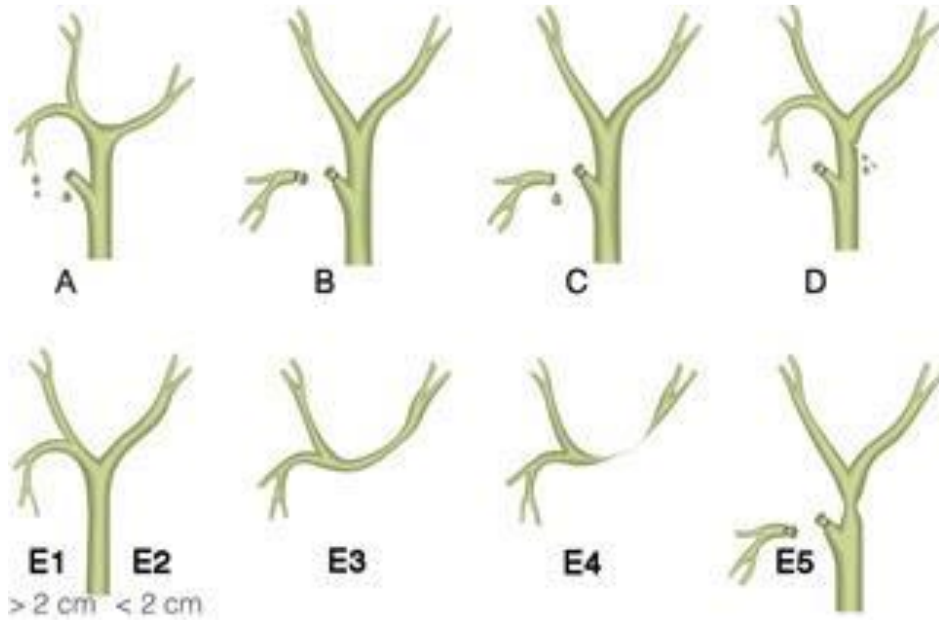
Tip E1: Ana safra kanalının tam kat kesilmesi ve kalan ana safra kanalının 2 cm'den uzun olması.

Tip E2: Ana safra kanalının tam kat kesisi ve kalan ana safra kanalın 2 cm'den kısa olması.

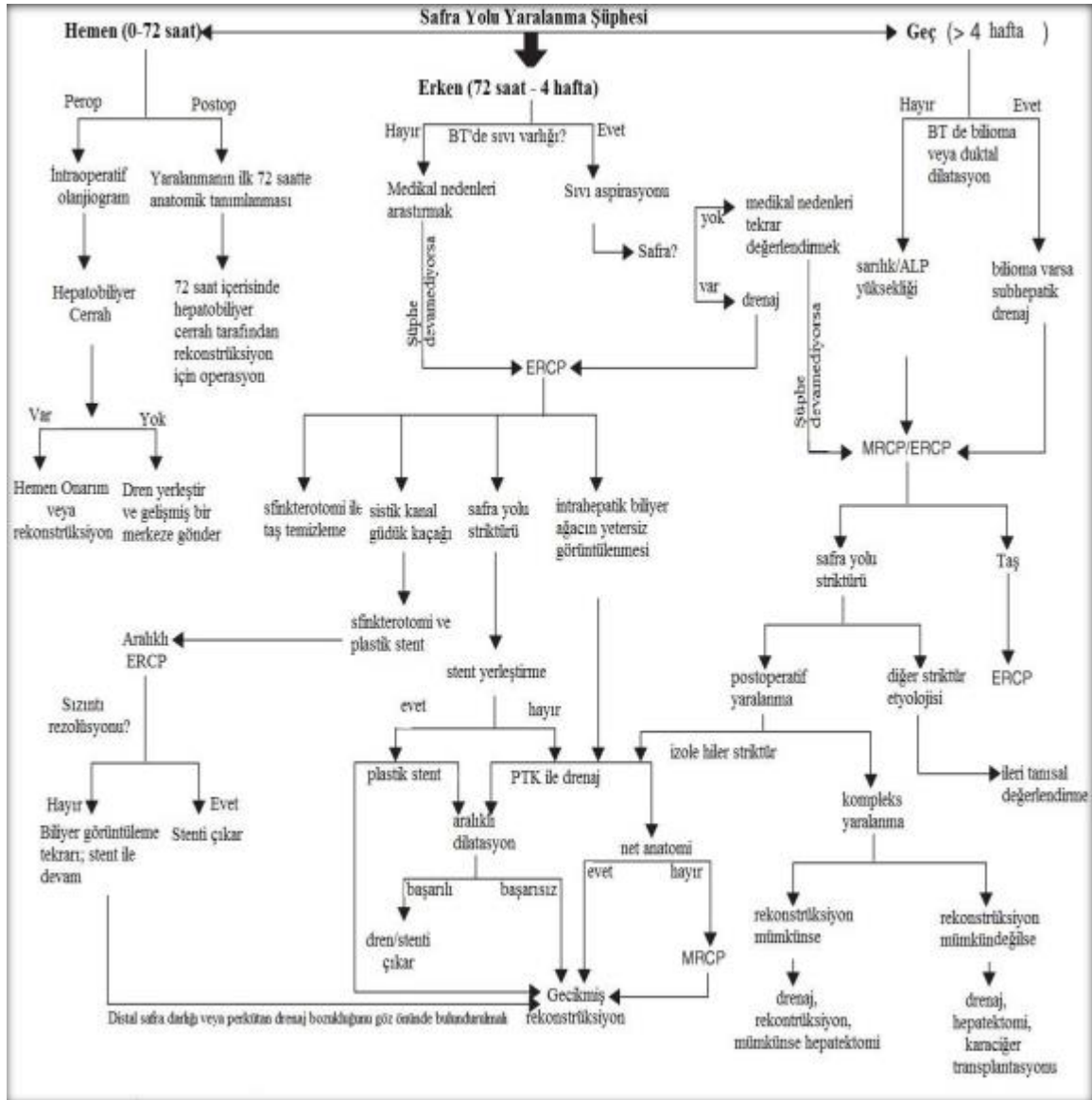
Tip E3: Sol ve sağ hepatik kanal bifurkasyon seviyesinde darlık olması.

Tip E4: Sol ve sağ hepatik kanalları içine alan darlık olması.

Tip E5: Safra kesesi ile birlikte proksimal ve distali bağlanan aberan sağ hepatik kanalın çıkarılmasıyla ana hepatik kanalda tam darlık oluşması.



Şekil 2.6: Strasberg Sınıflaması



Şekil 2.7:Safra yolu yaralanma şüphesinde izlenecek algoritma(36)

2.4.3 Safra Yolları Yaralanmasında Cerrahi Tedavi Yaklaşımları

Safra yolu yaralanmalarının tedavi planlaması yaralanmanın seviyesi, tipi, sınıflandırma derecesi ve zamanına göre değişiklik göstermektedir. Laparoskopik kolesistektomi sırasında erken tespit edilen yaralanmalar striktür gelişmemesi adına önem taşımaktadır. Safra yolu yaralanmalarında cerrahi teknikler arasında; hepatikojejunostomi (HJ), koledokoduodenostomi, uç-uca onarım, T-tüp drenaj yer almaktadır. Tercih edilecek yöntemi belirlemede yaralanmanın yerleşimi ve boyutu değerlendirilmelidir. Ana safra kanalının çapının yarısından daha kısa bir duvar bütünlük bozukluğu varsa T-tüp ile birlikte uç uca onarım düşünülürken, yarısından fazla bir kesi ya da tam kesi olması halinde Roux-en-Y hepatikojejunostomi tercih edilebilir(37-39). Safra yolu yaralanma şüphesi olduğunda veya

anatomiyi net olarak ortaya konulamıyorsa, yaralanmayı artırmamak veya yaralanmaya neden olmamak adına kolanjiyografi ile safra yolu anatomisi tanımlanmalıdır. Safra kaçağı olgularında kaçak duktus sistikus güdüğünden, Luschka kanalından veya safra kanalı lateral kesilerinden kaynaklı ise ERCP ya da peruktan girişimsel yöntemlerle sfinkterotomi ve stent takılması yapılarak kaçak azaltılarak durdurulabilir(40). Uç uca safra kanalı onarımı daha kolay olmasına karşın genellikle postoperatif dönemde ERCP ile dilatasyon ihtiyacı doğabilmektedir. Uç uca onarım veya anastomoz yapılırken uçların mutlaka gerilimsiz olarak yaklaşması buna rağmen beslenmelerinin sağlam kalması önemlidir. Usulünce yapılmadığı takdirde postoperatif striktür gelişme riski yüksektir(41). Bifurkasyonun 2 cm distalindeki yaralanmalarda ya da koledok çapının üçte birlik kesilerinde, T-tüp ya da stent konulmadan uç uca onarım önerilmektedir. Uç uca onarım düşünülen vakalarda yaralanma dikkatlice analiz edilmeli, bifurkasyona yakın olanlarda yada geniş kesilerde uç uca onarım yerine HJ veya koledokojejunostomi yapılmalıdır(42). Hepatobiliyer konusunda tecrübesiz cerrah tarafından intraoperatif yaralanma tespit edilmiş ise yapılması gereken; uygun drenajın sağlanması ve ayrıntılı ameliyat notu, epikriz ile ileri bir merkeze sevk edilmesidir. Sevk yaralanmadan ilk 72 saat içinde gerçekleşirse, hepatikojejunostomi rahatlıkla yapılabilir. Fakat bu eşik sürenin gecikmesi halinde safra peritoniti ve yapışıklıklar operasyonu zorlaştıracaktır(43, 44).

Uç-uca duktal anastomoz-onarım tekniği

Uç-uca duktal anastomoz karaciğer transplantasyon ve iyatrojenik safra yolu yaralanmalarının onarımında kullanılan fizyolojik bir safra yolu rekonstrüksiyonudur. Uç-uca duktal anastomoz yapılan hastalarda uygun sindirim ve emilim mekanizmasının devam etmesinin yanı sıra postoperatif endoskopik tanı ve tedavi işlemlerine olanak sağlaması da avantajları arasındadır. Uç uca anastomoz teknik olarak kolay olmasının yanında Roux-en-Y hepatikojejunostomiye göre daha az erken postoperatif komplikasyonla ilişkilidir. Son yıllarda iyatrojenik safra yolu yaralanmalarında uç-uca onarım tekniği tercih edilme oranları artmış olsada hala iyatrojenik safra yolu yaralanmalarında en sık yapılan hepatikojejunostomidir(45-48). Bunun sebebini bazı yazarlar Hepatikojejunostomide postoperatif anastomoz darlığının uç-uca anastomoza göre daha az olmasına bağlamışlardır(49). Ancak HJ den sonra sindirim sistemine safra akışı fizyolojik değildir. Çünkü duodenum ve jejunumun bir kısmı safra yolağının dışındadır. Bunun neticesinde sindirim bozuklukları, malabsorpsiyon görülebilmektedir(45, 50, 51). Uç uca duktal anastomoz

darlıkları HJ den farklı olarak endoskopik olarak kolaylıkla genişletilebilir(45). Uç-uca duktal anastomozun bazı sınırlamaları olduğu ve tüm safra yolu yaralanmalarında yapılamayacağı unutulmamalıdır. Kompleks vasküler-biliyer yaralanması olan hastalarda işlemin gerçekleştirilmesi mümkün değildir(52). Safra yolları anastomozunun uygun şekilde iyileşmesi için iki kısmında gerilim olmadan kanlanmasının bozulmamış olması, enflamasyon, iskemi ve fibrozis olmaması gereklidir(53). Safra yollarında 4 cm'den az olan defekt olgularında uç uca anastomoz tercih edilebilir. Her iki uç arasında çap farkı olması halinde dar olan kısım ön duvarından longitudinal kesi yapılarak çap eşitliği sağlandıktan sonra anastomoz yapılmalıdır. Anastomoz yapılacak iki uç arasında gerilimi en aza indirmek adına duodenum koher manevrası yapılabilir(45). Karaciğer transplantasyonu ve iyatrojenik safra yolu yaralanması (İSYY) cerrahilerinde uç uca duktal anastomoz için hem kontinü sütürasyon hemde aralıklı sütürasyon tekniği kullanılabilir. Post operatif darlık endişesi ile aralıklı sütürasyon kontinü sütürasyona oranla daha fazla tercih edilmektedir fakat yapılan çalışmalarda ikisi arasında darlık gelişme yönünden anlamlı bir farklılık ortaya konulamamıştır. Litaratürde atravmatik emilebilir ve emilemeyen sütür materyallerinin her ikisinde kullanılabilirliği tanımlanmıştır(54-56).

2.5 Konduitler

Konduitler, otogreftlerin olumsuz özelliklerini ortadan kaldırmak için üretilmiş tübüler materyallerdir(57, 58). Çevre doku ile intra-lüminel büyük moleküllerin serbest difüzyonunu kısıtlayıcı niteliktedir. Konduitler genellikle sinir onarımında kullanılırlar. Sinir rejenerasyonunda tübüler oluşumunu sağlayarak aksonal yenilenmeye yön verirken, fibrotik sürecin oluşmasını azaltır (59, 60). Konduit materyallerinin esnek olması, kollapsa uğramaması, inflamatuvar cevabının az olması, doku uyumlu olması, sitotoksik etkili olmaması, dokular ile yeterli teması sağlaması, kolay sterilize edilmesi ve enfeksiyon riskini arttırmaması cerrahi uygulamalarda beklenen özelliklerindedir. Ayrıca porlu kanalların olması, elektriksel iletimi sağlaması, biyolojik moleküllerin geçişine izin vermesi istenilen özelliklerdir(61, 62). Konduit'ler, ven, iskelet kası, dekalsifiye kemik kanallar, laminin, fibronektin gibi biyolojik materyallerden elde edilmesinin yanında, kollajen , naylon fiber tüp , kemik tüp, jelatin, agar, silikon ,metal, poliüretan gibi sentetik maddelerden de üretilir(58, 63).

2.5.1 Poliglikolik Asit İçerikli Konduitler

Poliglikolik asit (PGA), 1960 yılından itibaren Dexonismiyle cilt altı dokularda kullanılan, emilebilir sentetik polimer yapıda bir maddedir(64). Konduit olarak üretilmesinde çeşitli dokularda onarım ve greft alternatifi olması amaçlanmıştır. Batın içi parankimal hasarlanmalarda mesh olarak da tercih edilebilir. Doku içerisinde 90(doksan) günde absorbe olma karakterindedir(65). Konduit yaklaşık 4 cm uzunluğunda ve 2 mm çaplı tübüler yapı şeklindedir. Dokulardan oksijen geçişine olanak sağlarken bioaktif madde geçişine izin verir ve fibroblast artışına imkan sağlar(64, 66).

2.6 Safra Yolları Striktürlerinin Önemi

Safra yolları striktürleri intrahepatik veya ekstrahepatik biliyer kanal sisteminin daralma segmentlerini ifade eder. Daralma, safranın normal akışını engeller ve proksimal dilatasyona neden olarak safra tıkanıklığının klinik ve patolojik sekellerine neden olurlar(67). Benign kazanılmış sebepler safra yolları striktür etyolojisinin % 30 unu oluşturmaktadır. Bu benign nedenlerin çoğunu ise iyatrojenik yaralanmalar ve bunun neticesinde yapılan onarımlar oluşturmaktadır(68). Ancak safra yolları darlıklarının en sık etyolojik nedeni malignitelerdir(69). Safra yolu darlıkları asemptomatik olabileceği gibi ikter, puriritis, steatore gibi tıkanma sarılığı semptomları ile de ortaya çıkabilir. Komplikasyonların eşlik etmesiyle bu semptomlara kilo kaybı, ateş, oral alım bozukluğu, kusmada eşlik edebilir(70). Safra yolları darlıklarına yapılabilecek müdahaleler; dilatasyon, stentleme, rezeksiyon-anastomoz ve bypass cerrahileri başlıkları altında toplanabilir(71). Zamanında ve uygun tedavi edilmeyen safra yolları striktürlerinde gelişebilecek komplikasyonlar; tekrarlayan kolanjit, sepsis, koledokolyazis, karaciğer apseleri, sekonder biliyer siroz, kronik karaciğer hastalığı, kolanjiyokarsinom olarak karşımıza çıkmaktadır(4).

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Yeri Etik Kurulu (HAYDEK) tarafından 06.04.2023 tarihli 2023-005 onay numarası ile etik kurul onaylanmıştır. Çalışmamızın hayvan deneyi süreci Necmettin Erbakan Üniversitesi KÖNÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Histolojik incelemeleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Biyokimyasal incelemeleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Deneyde 30 adet Wistar-Albino cinsi ratlar KÖNÜDAM tarafından temin edildi. Onay sonrası çalışmaya başlandı. Çalışmamızda *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* prensiplerine uyulmuş hayvan hakları korunmuştur.

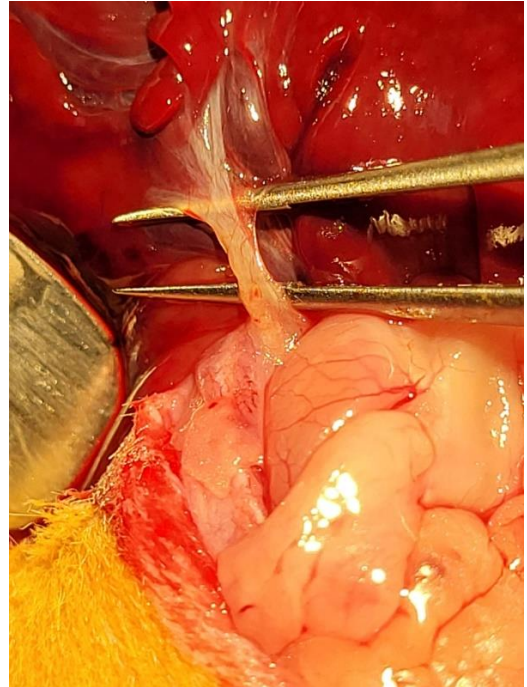
Çalışmamız iki aşamalı cerrahi olarak planlandı. Birinci cerrahi basamakta biyokimyasal tetkikler için kan numunelerin alınması gerçekleştirildi. Daha sonra koledok defekti oluşturup aynı seansta farklı sütür materyalleri ile onarım yapıldı. İkinci cerrahi basamakta biyokimyasal tetkikler için kan numuneleri alındı. Daha sonra onarılan koledok bölgeleri patolojik inceleme için rezeke edildi ve sakrifikasyon işlemleri gerçekleştirildi. Birinci ve ikinci cerrahi işlemler arasındaki süre 3 ay olarak planlandı. Çalışmamız için 30 adet yetişkin, dişi, 250-350 gram ağırlığında Wistar-Albino cinsi ratlar temin edildi. Her kafeste 5 rat olacak şekilde, tüm ratlar oda sıcaklığında (25 °C) ve sabit periyotlu aydınlatma ve karartma yapılan odalarda muhafaza edildi. Beslenme ve su ihtiyaçları düzenli olarak verildi. İşlemden 8 saat önce yem ve su desteği kesildi. Ratlar rastgele 10'arlı 3 gruba ayrıldı. Her grupta ratlar 1'den 10'a kadar numaralandırıldı. İşlem öncesi ratlara anestezi için ketamin (Ketalar) 80 mg/kg, ksilazin (Rompun) 8 mg/kg intramusküler yolla verildi. Laparotomi öncesi tüm ratların kuyruk veninden 1.5 cc kadar standart biyokimya tüpüne kan alındı. Bu tüpler 2000-2500 devir/dk hızla 5 dk santrifüj edildi. Kan numuneleri -80°C olan donduruculara kaldırıldı. Batın ön duvarı traş edildi (Şekil 3.1). Ardından povidon iyot ile antisepsi sağlandı (Şekil 3.1). Ratlar supin pozisyonunda ekstremitelerinden tespit edilerek platforma yatırıldı.



Şekil 3.1: Deneklerin traş edilmesi ve antisepsi sağlanması

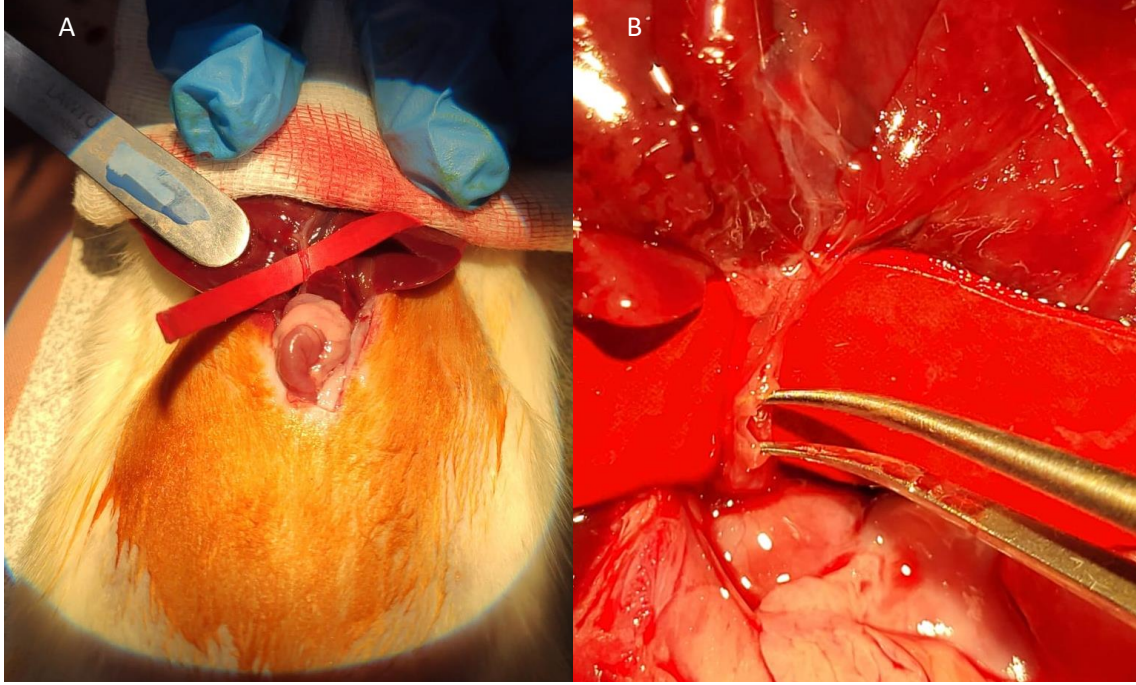
3.1. Operasyon

Operasyon mikroskopu altında 6x büyütme ile subksifoidal alandan 3 cm'lik median kesi ile batın boşluğuna girildi (Şekil 3.2). Koledok kanalı eksplore edilerek mikropenset ve microdisektör yardımı ile koledok çevre dokulardan ve altındaki portal venden diseke edilerek serbestleştirildi (şekil 3.2).



Şekil 3.2: Deneklerin laparatomisi ve koledok diseksiyonu

Koledok altına plastik koruma platformu yerleştirildi (Şekil 3.3). Koledok distal kısmı anterior yüzünde bistüri yardımı ile kontrollü defekt oluşturuldu (Şekil 3.3). Bu standart uygulamalardan sonra denekler 3 gruba ayrıldı:



Şekil 3.3: Koledok altına plastik platform konulması (A) ve koledok anterior yüzde 180⁰ kontrollü defekt oluşturulması (B)

Grup 1(n:10): Koledokta oluşturulan defekt operasyonel mikroskop altında 6x büyütme ile 8/0 poliglikolikasit(%90)+laktid(%10) (PGLA) (Glikolak®) ile primer onarıldı (Şekil 3.4). Defektin tam olarak kapatıldığından emin olundu. Karaciğer sol lateral lobtan 0,5 cm boyutunda mikromakas yardımı ile biyopsi alınarak formaldehitli kaplarda histopatolojik inceleme için saklandı. Biyopsi alınan bölgeye 1 dk spanç ile kompresyon uygulanarak hemostaz sağlandı.



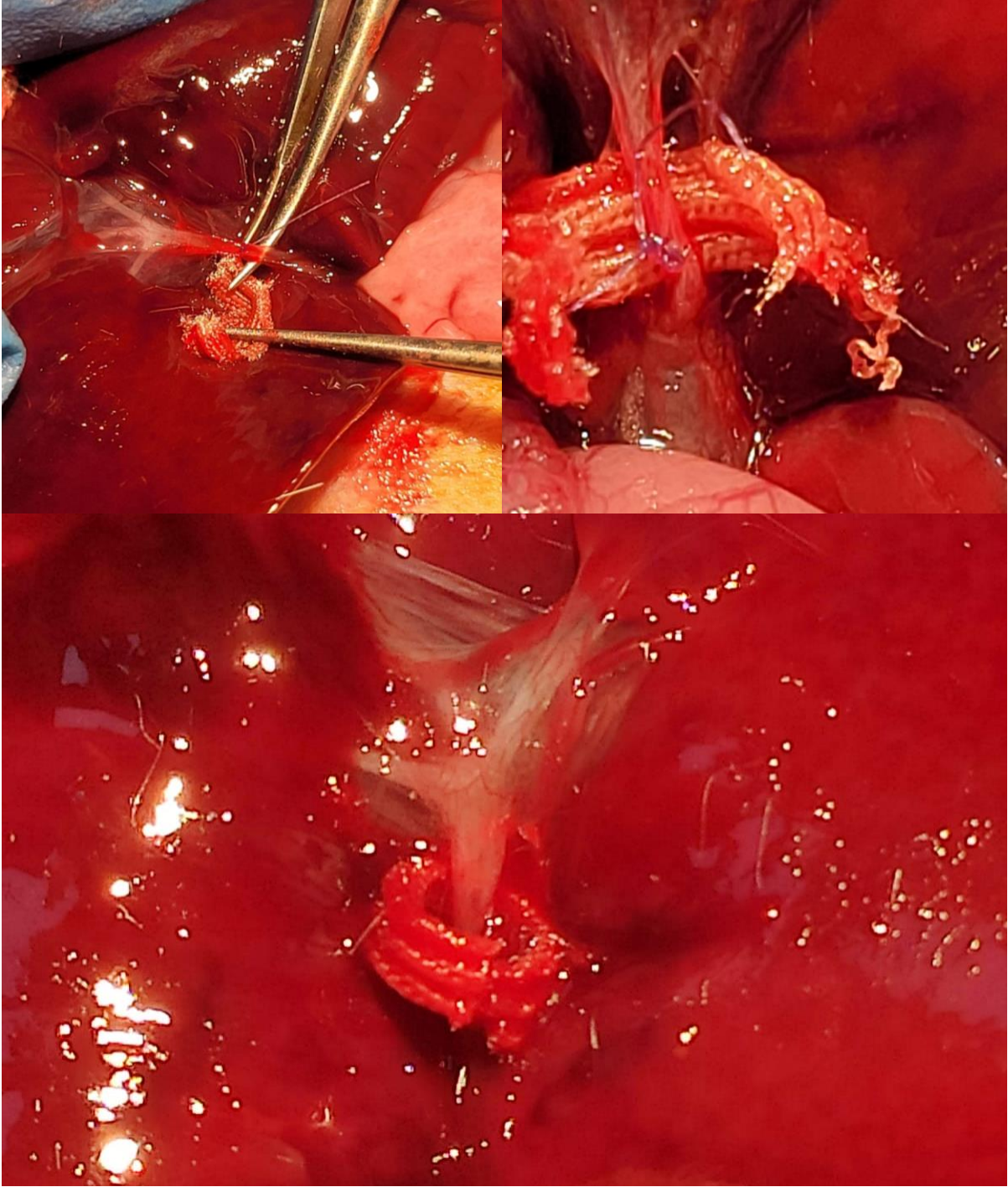
Şekil 3.4 : Defektin 8/0 PGLA ile primer onarılması

Grup 2(n:10): Koledokta oluşturulan defekt operasyonel mikroskop altında 6x büyütme ile 8/0 polypropilene (Prolen®) ile primer onarıldı. Defektin tam olarak kapatıldığından emin olundu. Karaciğer sol lateral lobtan 0,5 cm boyutunda mikromakas yardımı ile biyopsi alınarak formaldehitli kaplarda histopatolojik inceleme için saklandı (Şekil 3.6). Biyopsi alınan bölgeye 1 dk spanç ile kompresyon uygulanarak hemostaz sağlandı.



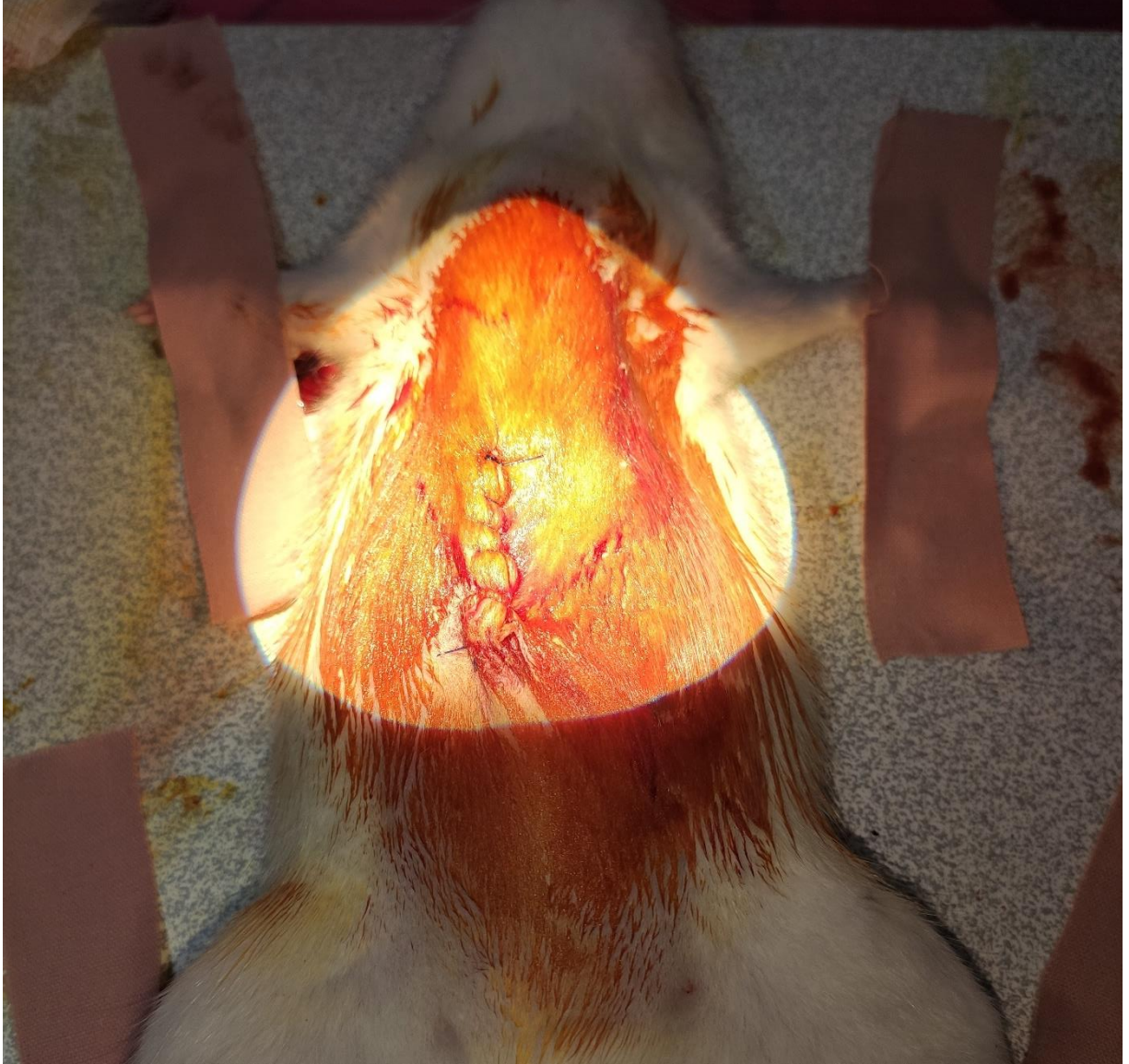
Şekil 3.5: Karaciğerden biyopsi alınması

Grup 3(n:10): Koledokta oluşturulan defekt operasyonel mikroskop altında 6x büyütme ile 8/0 PGLA ile primer onarıldıktan sonra onarım alanı Poliglikolik asit mesh tüp (PAMT) (Neurotube®) ile etrafı sarıldı (Şekil 3.5). Karaciğer sol lateral lobtan 0,5 cm boyutunda mikromakas yardımı ile biyopsi alınarak formaldehitli kaplarda histopatolojik inceleme için saklandı. Biyopsi alınan bölgeye 1 dk spanç ile kompresyon uygulanarak hemostaz sağlandı.



Şekil 3.6: Onarım sonrası poliglikolikasid mesh tüpün yerleştirilme aşamaları

Tüm deneklerin fasya ve cildi 3/0 prolen ile kontinu suture edilerek batın kapatıldı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7: Fasya ve cildin kapatılması

Birinci cerrahi prosedürden sonra denekler standart şartlarda 3 ay takip edildi. Takip süresinin sonrasında ikinci cerrahi prosedüre geçildi;

İşlem öncesi ratlara anestezi için ketamin (Ketalar) 80 mg/kg, ksilazin (Rompun) 8 mg/kg intramusküler yolla uygulanarak anestezi sağlandı.

Preoperatif tüm ratların kuyruk veninden yeniden 1.5 cc kadar standart biyokimya tüpüne kan alındı. Bu tüpler 1500-2000 devir/dk hızla 3 dk süreyle santrifüj edildi ve -80 °C donduruculara kaldırıldı.

Batın ön duvarı yeniden traş edildikten sonra povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Ratlar supin pozisyonunda ekstremitelerinden tespit edilerek platforma yatırıldı. Operasyon mikroskopu altında 6x büyütme ile suture insizyon hattından sütürü alınarak median kesi ile batın boşluğuna girildi. Koledok kanalı eksplore edilerek mikropenset ve microdisektör yardımı ile koledok çevre dokulardan, yapışıklıklarından ve altındaki portal venden disekte edilerek serbestleştirildi. Koledokta yapılmış onarım bölgesi tespit edildikten sonra proksimal ve distalinde sağlam cerrahi sınırlar korunarak rezeke edildi. Elde edilen numuneler %10'luk formaldehitli kaplarda histopatolojik inceleme için saklandı. Karaciğer sol lateral lobtan 0,5 cm boyutunda mikromakas yardımı ile biyopsi alınarak %10'luk formaldehitli kaplarda histopatolojik inceleme için saklandı. Tüm denekler örnekleme sonrası anestezi altında servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi.

3.2 Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmamızda venöz kan numuneleri pıhtı aktivatörlütüplere alındı. Numuneler HettichRotina 46R (HettichZentrifugen, Tuttlingen, Germany) soğutmalı cihazda 4 °C de 10 dakika, 1.000 g hızda santrifüj edilerek serum ayrıştırılması yapıldı. Serum numuneleri -80 °C' de muhafaza edildi.

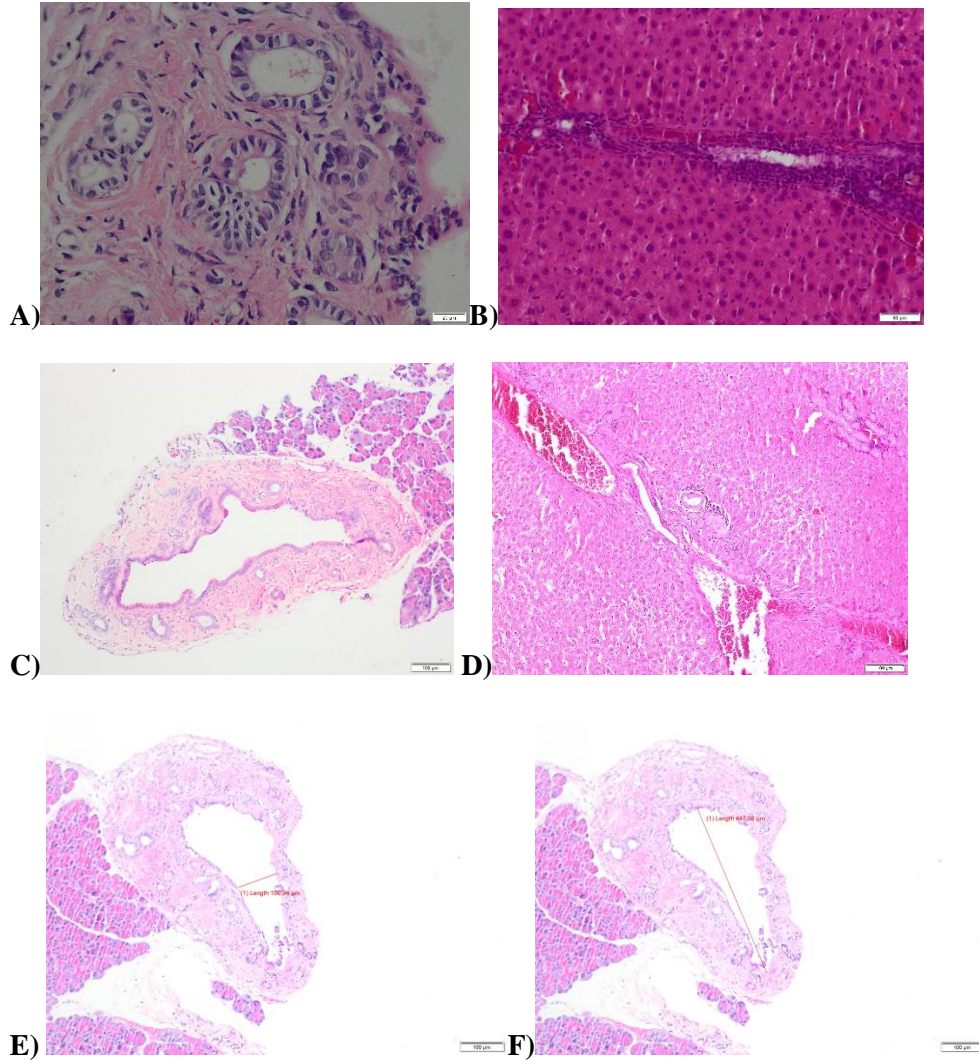
Preoperatif ve postoperatif total bilirbin, alaninaminotransferaz (ALT), aspartataminotransferaz (AST), alkalin fosfat (ALP), gama glutamiltransferaz (GGT) değerleri ölçülerek karşılaştırma yapıldı. Serum örneklerinde ALT, AST, GGT, ALP aktivitesi spektrofotometri yöntemiyle Roche Cobas c702 otoanalizöründe ve Roche marka kalibratör, kit, kontrolleri ile ölçüm yapıldı. Serum ALT, AST, GGT, ALP aktivitesi U/L olarak hesaplandı. Total bilirubin düzeyleri aynı teknik ile ölçülerek mg/dl olarak hesaplandı.

3.3 Patolojik Değerlendirme

Ratlardan elde edilen dokular %10'luk formaldehit çözeltisinde saklandı. Makroskopik olarak preop ve postop karaciğer dokuları, koledok anastomoz hattı ve proksimal koledoktan rezeke

edilen dokular rutin doku takibi prosedürü uygulandı. Numunelerden H&E boyama için 4-5 micronluk kesitler alındı. Bu kesitler Olympus BX51 marka ışık mikroskobu altında patoloğ tarafından incelendi. Işığ mikroskopisinde, H&E boyalı karaciğ dokularında portal ödem, fibrozis, inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu değeriendirildi. H&E boyalı koledok anastomoz hattı dokularında polimorf sayıları, mononükleer hücre, proliferatif fibroblastlar, kollojen skar dokusu, epitelyal hiperplazi parametreleri değeriendirildi. Koledok anastomoz hattı ve proksimal koledokların ise Olympus SC50 marka kamerasına bağı Cellsens Standart programı üzerinden uzun ve kısa çapları mikron cinsinden ölçüldü.

Şekil 3.8: Histolojik preperat görüntüleri



A) koledok polimorf ve mononükleer, B) karaciğ inflamasyon, C) anastomoz fibrozis

D) karaciğ preop fibrozis, E) anastomoz koledok kısa çap, F) anastomoz koledok uzun çap

3.4 Verilerin Analizi

Tüm çalışmalar neticesinde elde edilen veriler sanal ortamda SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

İstatistiksel analizlerde sayısal veriler ortalama±standart sapma (SS), frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak gösterildi. Ki-kare (χ^2) testi farklı katagorideki verilerin kıyaslanmasında kullanıldı.

Kolmogorov-Smirnov testi, verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını değerlendirmede kullanıldı. Üç ve üzerinde farklı grupta sayısal verilerin sınıflandırılmasında One-Way ANOVA testi kullanıldı. Bu testin istatistiksel olarak anlamlı tespit edilen parametreleri için Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. Üç ve üzeri grupta normal dağılmayan verilerin dağılımı Kruskal Wallis testi ile kıyaslandı. Mann-Whitney U testi ile İkili kıyaslamalar yapıldı.

Preop ve postop karaciğer histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ seviyesinde, sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

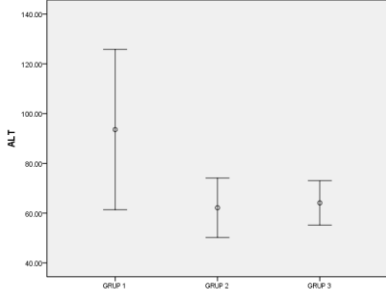
4.BULGULAR

Çalışmamızda 30(otuz) tane Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Koledok defektlerinin kapatılma tipine göre üç gruba ayrıldı. Grupların preoperatif ve postoperatif laboratuvar değerleri Tablo 4.1’de karşılaştırıldı. Operasyon sonrası ALT ve GGT seviyeleri Grup 1’deki deneklerde diğer gruplardaki deneklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,036$, $p=0,017$) (Şekil 4.1) (Şekil 4.3). Operasyon sonrası Grup 2’deki deneklerin ALP düzeyleri diğer gruplardaki deneklere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,049$) (Şekil 4.2). Preoperatif ölçülen laboratuvar değerleri üç grupta da benzer olarak tespit edildi.

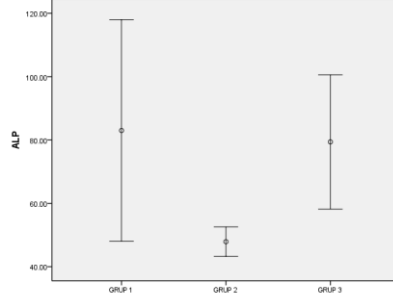
Tablo 4.1. Grupların preoperative ve postoperatif laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
		(n=10)	(n=10)	(n=10)	
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Preop	AST	185,71±99,19	150,47±129,56	197,72±272,99	0,837
	ALT	67,73±28,09	59,53±19,37	58,09±20,43	0,605
	ALP	51,90±10,53	53,67±24,65	58,60±23,39	0,754
	GGT	25,52±11,29	21,57±6,63	20,82±6,79	0,427
	Total Bilirubin	0,08±0,03	0,09±0,06	0,08±0,04	0,364
Postop	AST	296,88±188,24	242,86±115,63	226,80±75,90	0,486
	ALT	93,56±45,06*	62,14±16,73	64,11±12,47	0,036
	ALP	83,00±48,89	47,90±6,52*	79,49±29,63	0,049
	GGT	34,70±15,93*	22,69±6,59	22,24±4,25	0,017
	Total Bilirubin	0,13±0,06	0,11±0,03	0,08±0,02	0,146

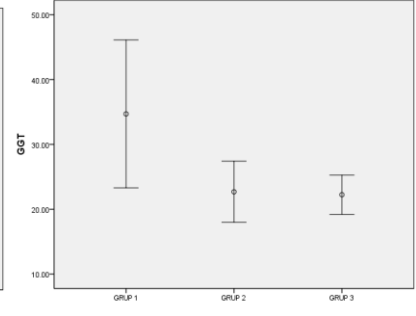
*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.



Şekil 4.1 :Grupların postop ALT düzeyleri



Şekil 4.2: Grupların postop ALP düzeyleri

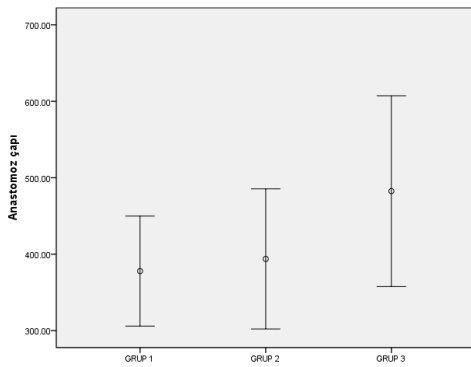


Şekil 4.3 : Grupların postop GGT düzeyleri

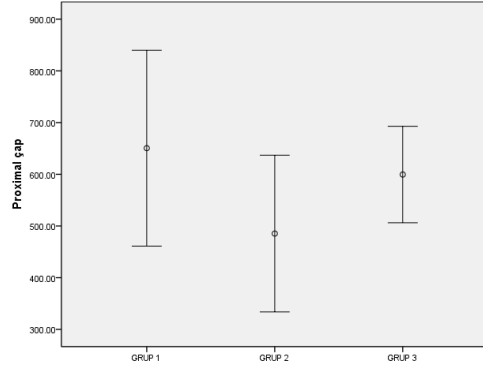
Koledok anastomoz ve proksimal çapları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanamadı ($p=0,206$, $p=0,216$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.4) (Şekil 4.5).

Tablo 4.2. Grupların anastomoz ve proksimal çap ölçümlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	(n=10)	(n=10)	(n=10)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Anastomoz çapı (µm)	377,85±100,53	393,75±128,22	482,50±174,47	0,206
Proksimal çapı (µm)	650,50±264,82	485,35±211,78	599,50±130,45	0,216



Şekil 4.4. Grupların anastomoz çaplarının dağılımı



Şekil 4.5. Grupların proximal çaplarının dağılımı

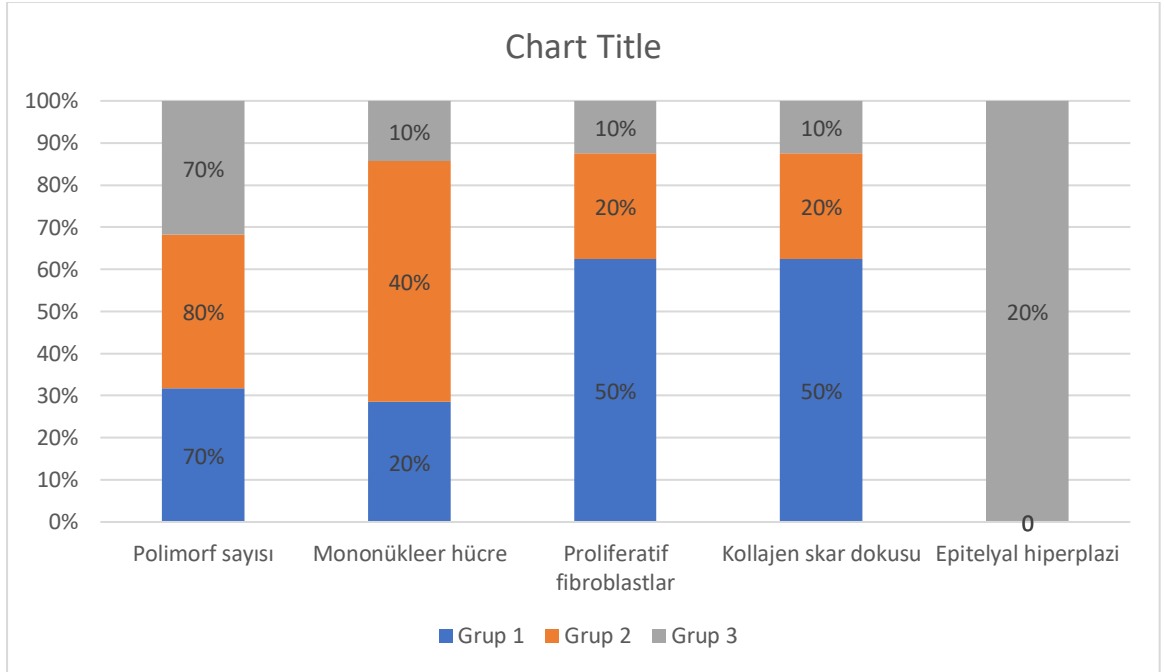
Grupların koledok histopatolojik bulgularının dağılımı Tablo 4.3'te gösterildi. Her üç grupta polimorf, mononükleer hücre, proliferatif fibroblastlar ve kollajen skar dokusu oranları benzer olarak saptandı. Grup 3'te bulunan ratların %20'inde (n=2) epitelyal hiperplazi varlığı tespit edildi (Şekil 4.6). Grup 3'te oransal olarak proliferatif fibroblastlar ve kollajen skar dokusu diğer gruplara göre daha az görüldü. Her üç grupta bulunan tüm ratlarda artık sütür materyali ve yabancı cisim dev hücreleri saptanmadı.

Tablo 4. 3 Grupların koledok histopatolojik bulgularının dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	(n=10)	(n=10)	(n=10)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Polimorf sayısı				
Yok	3 (30)	2 (20)	3 (30)	0,770
Var	7 (70)	8 (80)	7 (70)	
Mononükleer hücre				
Yok	8 (80)	6 (60)	9 (90)	0,222
Var	2 (20)	4 (40)	1 (10)	
Proliferatif fibroblastlar				
Yok	5 (50)	8 (80)	9 (90)	0,144
Var	5 (50)	2 (20)	1 (10)	
Kollajen skar dokusu				
Yok	5 (50)	8 (80)	9 (90)	0,144
Var	5 (50)	2 (20)	1 (10)	
Yabancı cisim dev hücreleri				
Yok	10 (100)	10 (100)	10 (100)	

Epitelyal hiperplazi

Yok	10 (100)	10 (100)	8 (80)
Var	-	-	2 (20)



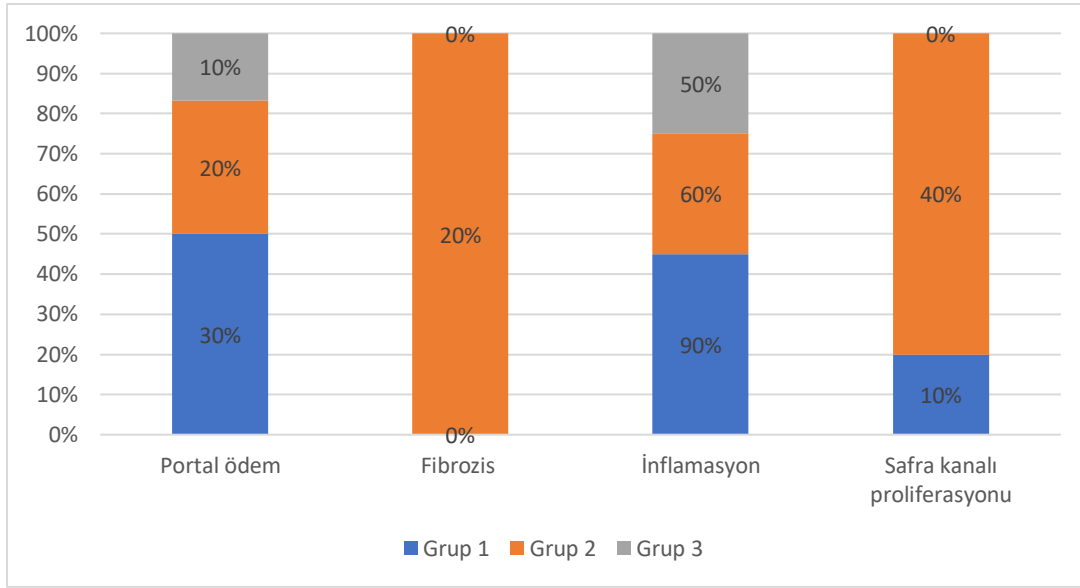
Şekil 4.6. Grupların koledok histopatolojik bulgularının dağılımı

Grupların operasyon öncesi karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı Tablo 4.4'te sunuldu. Grup 3'te bulunan ratların tamamında fibrozis ve safra kanalı proliferasyonu saptanmadı. Her üç grupta da portal ödem ve inflamasyon varlığı oranlarında anlamlı fark saptanmadı. Grup 2'de bulunan ratların %20'inde (n=2) fibrozis varlığı, %40'ında (n=4) safra kanalı proliferasyonu varlığı saptandı. Grup 2'de bulunan ratlarda safra kanalı proliferasyon varlığı diğer gruplardaki deneklerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,031) (Şekil 4.7).

Tablo 4.4. Grupların operasyon öncesi karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı

Preop değişkenler	Grup 1 (n=10) n (%)	Grup 2 (n=10) n (%)	Grup 3 (n=10) n (%)	p
Portal ödem				
Yok	7 (70)	8 (80)	9 (90)	0,633
Var	3 (30)	2 (20)	1 (10)	
Fibrozis				
Yok	10 (100)	8 (80)	10 (100)	
Var	-	2 (20)	-	
Inflamasyon				
Yok	1 (10)	4 (40)	5 (50)	0,231
Var	9 (90)	6 (60)	5 (50)	
Safra kanalı proliferasyonu				
Yok	9 (90)	6 (60)	10 (100)	0,031
Var	1 (10)	4 (40)*	-	

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.



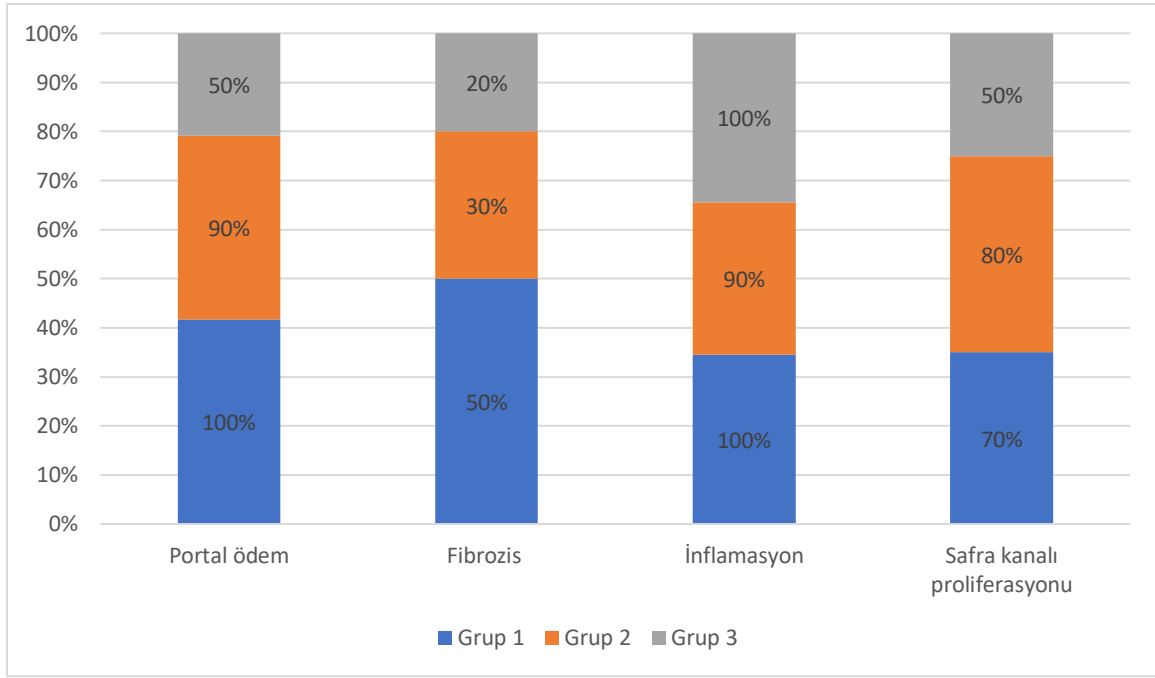
Şekil 4.7. Grupların operasyon öncesi karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı

Grupların operasyon sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı Tablo 4.5'te gösterildi. Grup 1 ve Grup 3'te bulunan ratların tamamında (n=10), Grup 2'de bulunan ratların %90'ında (n=9) inflamasyon varlığı tespit edildi. Her üç grupta fibrozis ve safra kanalı proliferasyonu varlığı benzer olarak bulundu ($p>0,05$). Grup 3'te bulunan ratlarda portal ödem olmama oranı grup 1 ve grup 2 deneklerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,009$) (Şekil 4.8).

Tablo 4.5. Grupların operasyon sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı

Postop değişkenler	Grup 1 (n=10) n (%)	Grup 2 (n=10) n (%)	Grup 3 (n=10) n (%)	p
Portal ödem				
Yok	-	1 (10)	5 (50)*	0,009
Var	10 (100)	9 (90)	5 (50)	
Fibrozis				
Yok	5 (50)	7 (70)	8 (80)	0,428
Var	5 (50)	3 (30)	2 (20)	
Inflamasyon				
Yok	-	1 (10)	-	
Var	10 (100)	9 (90)	10 (100)	
Safra kanalı proliferasyonu				
Yok	3 (30)	2 (20)	5 (50)	0,231
Var	7 (70)	8 (80)	5 (50)	

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.



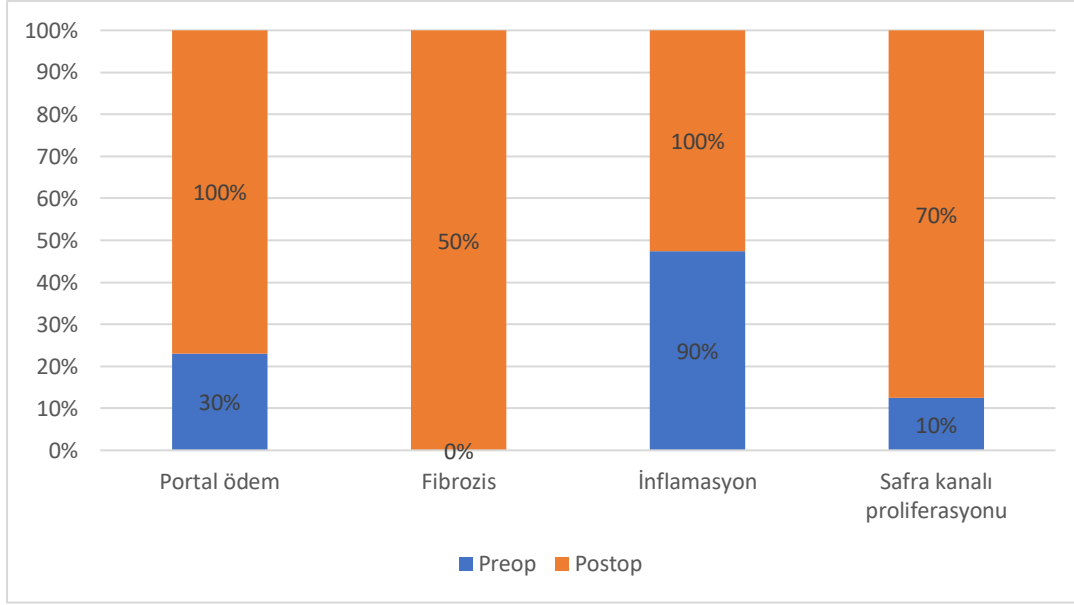
Şekil 4.8. Grupların operasyon sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı

Grup 1’de bulunan ratların tamamında (n=10) postop dönemde portal ödem ve inflamasyon varlığı saptandı. Preop dönemde ratların tamamında (n=10) fibrozis saptanmazken, postop dönemde %50’inde (n=5) fibrozis varlığı tespit edildi. Postop safra kanalı proliferasyon varlığı preopa kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,031) (Tablo 4.6) (Şekil 4.9).

Tablo 4.6. Grup 1 ratların operasyon öncesi ve sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

	Preop	Postop	p
	(n=10)	(n=10)	
	n (%)	n (%)	
Portal ödem			
Yok	7 (70)	-	
Var	3 (30)	10 (100)	
Fibrozis			
Yok	10 (100)	5 (50)	
Var	-	5 (50)	
Inflamasyon			
Yok	1 (10)	-	
Var	9 (90)	10 (100)	
Safra kanalı proliferasyonu			
Yok	9 (90)	3 (30)	0,031
Var	1 (10)	7 (70)*	

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.



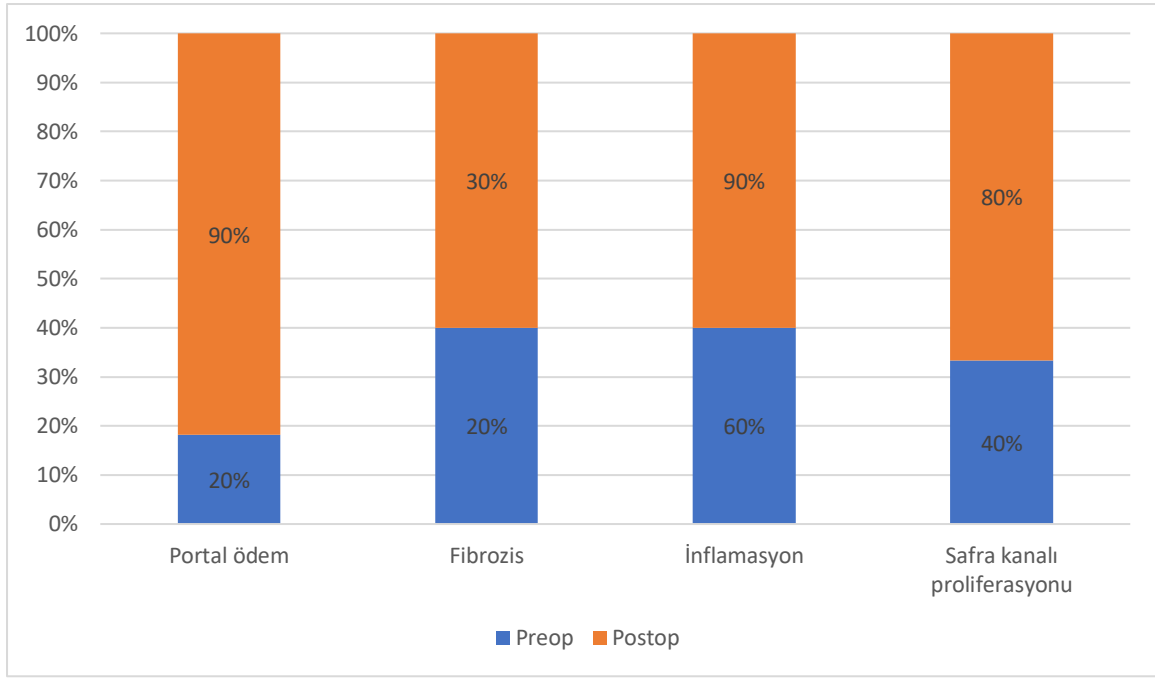
Şekil 4.9. Grup 1 ratların preop ve postop karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı

Grup 2’de bulunan ratlarda preop ve postop dönemde fibrozis, inflamasyon ve safra kanalı proliferasyon varlığı oranları benzer olarak saptandı . Post op incelemede portal ödem varlığı preop incelemeye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,016$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.10).

Tablo 4.7. Grup 2 ratların operasyon öncesi ve sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

	Preop	Postop	p
	(n=10)	(n=10)	
	n (%)	n (%)	
Portal ödem			
Yok	8 (80)	1 (10)	0,016
Var	2 (20)	9 (90)*	
Fibrozis			
Yok	8 (80)	7 (70)	0,999
Var	2 (20)	3 (30)	
Inflamasyon			
Yok	4 (40)	1 (10)	0,375
Var	6 (60)	9 (90)	
Safra kanalı proliferasyonu			
Yok	6 (60)	2 (20)	0,125
Var	4 (40)	8 (80)	

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

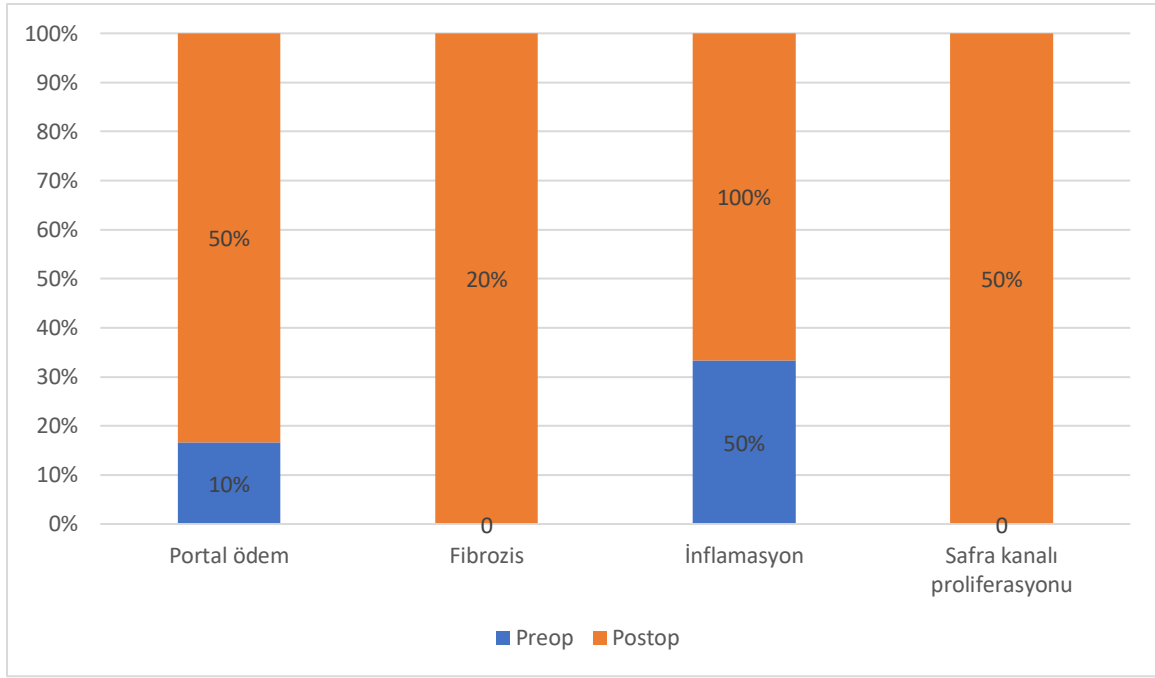


Şekil 4.10. Grup 2 ratların preop ve postop karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı

Grup 3'te bulunan ratların preop ve post op dönemde portal ödem varlığı oranları benzer olarak bulundu ($p>0,05$). Preop dönemde Grup 3'te bulunan ratların tamamında ($n=10$) fibrozis saptanmazken post op dönemde %20'sinde ($n=2$) fibrozis varlığı tespit edildi. Grup 3'te bulunan ratların tamamında ($n=10$) postop dönemde inflamasyon varlığı, %50'sinde ($n=5$) safra kanalı proliferasyonu varlığı saptandı (Tablo 4.8) (Şekil 4.11).

Tablo 4.8. Grup 3 ratların operasyon öncesi ve sonrası karaciğer histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

	Preop	Postop	p
	(n=10)	(n=10)	
	n (%)	n (%)	
Portal ödem			
Yok	9 (90)	5 (50)	0,125
Var	1 (10)	5 (50)	
Fibrozis			
Yok	10 (100)	8 (80)	
Var	-	2 (20)	
Inflamasyon			
Yok	5 (50)	-	
Var	5 (50)	10 (100)	
Safra kanalı proliferasyonu			
Yok	10 (100)	5 (50)	
Var	-	5 (50)	



Şekil 4.11. Grup 3 ratların preop ve postop karaciğer histopatolojik bulgularının dağılımı

5. TARTIŞMA

Son yıllarda laparoskopik kolesistektomi ve canlı vericiden karaciğer transplantasyonunun yaygınlaşmasıyla birlikte safra sistemini ilgilendiren komplikasyonlar, özellikle de stenoz artmaktadır. Biliyer stenozun tedavisi için artık çeşitli invaziv ve invaziv olmayan teknikler mevcuttur. Ancak bunların hepsi yüksek nüks riski ve diğer komplikasyonların gelişme potansiyeli taşımaktadır (72, 73). Safra yolları cerrahisi sonrası gelişen darlıkların fizyopatolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Striktür gelişmesinde iskemi, gerilim, bakteriel enfeksiyonlar suçlanan etkenler arasındadır. Safra yolları anastomozlarında ileri derecede inflamasyon cevabı striktür gelişme riskini artırır. Bu nedenle anastomoz teknik ve kullanılan materyallerin önemi büyüktür (74, 75). Safra yolları yaralanmalarının ve striktürlerin onarımı için standart bir yöntem yoktur. Yapılan çalışmalar ve deneyimler ile daha iyi sonuç alınan materyal ve teknikler tercih edilebilir fakat diğerlerini geçersiz kılacak üstün bir sonuç elde edilememiştir. Uç-uca anastomoz veya hepatikojejunostomi, t-tüp veya stent kullanılması, bioprotes kullanılıp kullanılmayacağı, hangi suture materyallerinin tercih edileceği konuları tartışmalıdır. Bunlar arasında çok daha aydınlatılmış olan absorbabl suturelerin non-absorbabl suturelere tercih edilmesi gerektiği gerçeğidir (76, 77). İdeal bir suture materyalinin özelliklerini sıralayacak olursak, steril olmalı,

kolay kıvrılabilmesi, ucuz olmalı, mümkün olan en ince ölçüde maksimum güvenliği sağlamalı, dokuya zarar vermemeli, düğüm güvenilirliği uzun sürmeli, en az inflamatuvar yanıt oluşturmalı, enfektif ortamda direncini kaybetmemeli, intaperitoneal yapışıklıklara neden olmamalı, iyileşme sonrası absorbe olmalıdır (78, 79). Sütür materyallerinin herbiri doku içinde belirli düzeylerde yabancı cisim reaksiyonuna neden olur. Reaksiyon derecesini sütür materyalinin karakteristik özelliği belirler. Biyolojik absorbabl sütürler doku enzimleri tarafından aşamalı olarak yarılanma ömrünü tamamlarken sentetik absorbabl sütürler doku sıvıları içinde hidrolize olurlar. Nonabsorbabl sütürler ise alınma işlemine kadar enkapsüle olurlar ve fibroblastlarca çevrelenirler(80).

Lykins ve arkadaşları vazovasostomide 6/0 prolene ile 6/0 poliglaktik asit dikişlerini karşılatıran deneyinde 3 ay sonundaki vazografi ile yapılan ölçümlerinde prolene kullanımında %58 lümenal açıklık tespit ederken, poliglaktik asit kullanımında %85 açıklık tespit etmişlerdir. Makroskopik ve mikroskopik olarak, poliglaktik asit sütürleri daha az vasa ve perivasal fibrozis ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır(84). Chiu ve arkadaşları 20 domuz üzerinde aort anastomuzunda prolene ve poliglaktik asit kopolimeri olan poliglaktinatı (Maxon) karşılaştırmış. Prolene grubunda sütürlerin lümeneye çıkıntı yaptığı, trombus yapılarının sütüre yapışık olduğu izlenmiştir. Stenozun prolene sütür grubunda poliglaktinat sütür grubuna göre anlamlı fazla olduğu tespit edilmiştir(85). Jeans ve arkadaşları 30 domuz üzerinde safra yolu anastomozunda prolene, PGLA, Poliglaktinat(Maxon) sütürlerini karşılaştırmış kolanjiyografik darlık ve dilatasyon oranları, kısa veya uzun vadede üç sütür materyali için anlamlı derecede farklılık tespit edilmemiştir. Ancak histopatolojik incelemede epitelyal hiperplazi ve inflamatuvar yanıt en az Maxonda tespit edilirken, en yüksek PGLA da tespit edilmiştir(86). Çalışmamızda 3 ay sonunda yapılan koledok mikroskopik ölçümünde grup-1 de %42' lik bir daralma izlenirken, grup-2 ve grup-3'e %20 lik bir daralma izlenmektedir. Prolene ve konduitle onarımda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasada oransal olarak daha az stenoza neden olduğunu tespit ettik. Preoperatif kolanjiyografik ölçüm yapamadığımızdan, histolojik ölçümlerde lümenin boş ve katlanmasından dolayı lümenal açıklığı optimal olarak yansıtmadığından dolayı anastomoz çaplarında anlamlı farklılık tespit edemediğimizi düşünüyoruz.

Kenneth W. Sharp ve arkadaşları 76 köpek üzerinde PGLA, kromikcatgut ve poliglaktinat sütür materyallerini karşılaştırdıkları safra yolu anastomozu çalışmasında; operasyon sonrasında serum alkalin fosfataz ve bilirubin seviyeleri yükselmiş (>80 U/L) ve zamanla azalmıştır. Total bilirubin seviyeleri aynı eğilimi izlemiş ancak kontrol hayvanlarının

hiçbirinde total bilirubin seviyelerinde yükselme olmamıştır(81). Young Sik Woo ve arkadaşları 203 serilik karaciğer transplantasyonu vakası üzerinde yaptıkları çalışmada, nakil sonrası karaciğer enzimlerindeki değişimi ve komplikasyon oluşumunu araştırmıştır. Safra yolu darlığı gelişen vakalarda serum ALP düzeyleri diğerlerine göre daha fazla yükselme eğilimi gösterirken, serum GGT düzeyleri daha geç düşme eğilimi göstermiştir (82). Sances-Morales ve arkadaşları toplam 329 hastada yapılan bilioenterik anastomozlarda dördüncü ameliyat haftasından sonra artan alkalin fosfatazın (323 mg/dL'nin üzerinde) uzun vadeli anastomoz fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olduğu sonucuna ulaştı(83). Biz çalışmamızda, 3 ay sonra yapılan postoperatif incelemede grup 1 de ALT, GGT düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek tespit ettik. Grup 2 de post operatif incelemede ALP düzeyini diğer gruplara göre anlamlı düşük tespit ettik. Total bilirubin düzeyinde preop ve post op incelemede gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık. Laboratuvar incelemelerine göre prolen ile onarım yapılan ratlarda karaciğer fonksiyon testlerinin ve kolestaz enzimlerinin daha az etkilendiği bu konuda diğer sütür materyallerine nisbeten üstün olabileceği düşünülmüştür. Bu durum, prolenle onarım yapılan grupta anastomoz darlığının daha az olmasına bağlıdır.

Jeans ve arkadaşları 30 domuz üzerinde safra yolu anastomozunda prolen, PGLA, Poliglikonat(Maxon) sütürlerini karşılaştırmış; tüm hayvanlardan alınan karaciğer biyopsileri, ekstrahepatik biliyer tıkanıklığı düşündürecek herhangi bir özellik göstermediği, özellikle portal sistem ödemi, fibrozis, inflamasyon, safra kanalı proliferasyonuna dair hiçbir kanıt ortaya konulamamıştır(86). Biz çalışmamızda karaciğer biyopsilerini karşılaştırdığımızda her grubun preop ve post operatif kendi içinde fibrozis, inflamasyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Portal ödemde prolenle onarım yapılan grupta kendi içerisinde anlamlı yükseklik varken ($p=0,016$), Safra kanalı proliferasyonu poliglikolik asit sütür materyali ile onarım yapılan grupta anlamlı yüksekti ($p=0,03$).Tüm grupların post operatif fibrozis, inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edemezken, portal ödem oranı grup-3 de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit ettik. Bu bulgu da PGA kondüit ile yapılan onarımın striktür oranını azaltacağı tezini destekler nitelikte olduğunu düşünüyoruz.

Emilebilir sütürler yara iyileşmesinin erken evrelerinde gerilme mukavemetini sağlarken cisime bağlı enflamatuar reaksiyonu en aza indirir. PGLA, glikolik asit ve laktik asit kopolimerlerinden oluşmuş örgülü sentetik bir ipliktir. Su ile yavaşça hidrolize edilir ve inflamasyon oluşturma kapasitesi düşüktür(87). PGLA sütür materyalinin safra

maruziyetinde bir hafta sonra ilk gerilme kuvvetinde %40 ile %50 oranında azalma ortaya çıkar(88). PGLA esnek yapısından dolayı düğüm atma kolaylığı sağlamaktadır. Örgülü yapısından ötürü doku içinden geçerken yüksek sürtünme etkisi oluşturarak hassas dokuları kesme riski vardır(81). Ama örgülü olması monoflaman emilebilir sütürlere göre safra maruziyetine karşı daha dayanıklı olmasına imkan verir(88). Prolen emilmeyen monoflaman bir sütün olmasından kısa yarı ömür sorunsalı olmaması avantaj iken safra taş oluşumunu artırması ve inflamasyon için sürekli bir kaynak olması dezavantajdır(89, 90). Safra yolu darlıkları genellikle haftalar veya aylar sonra oluşsada takip eden yıllar içinde de olabilir. Braasch ve arkadaşları postoperatif 3. yıla kadar darlık gelişebileceğini belirtirken, Way ve arkadaşları vakalarının %60 ında ilk bir ay içerisinde darlık geliştiğini ortaya koymuşlardır(91). Galletti ve arkadaşları domuz safra yolları anastomozunda poliglikolik asit ve emilmeyen naylon sütün materyallerini karşılaştırarak poliglikolik asit grubunda doku inflamatuvar yanıtının daha az olduğu tespit edilmiştir(77). Çalışmamızda PGLA, prolene ve kondüitli onarım gruplarında polimorf sayısı, mononükleer hücre, proliferatif fibroblastlar, kollojen skar dokusu parametrelerinde anlamlı farklılık tespit edilmezken, kondüitli onarım grubunda proliferatif fibroblastlar ve kollojen skar dokusu diğer gruplara göre oransal olarak daha az tespit ettik. Epitelyal hiperplazi varlığı diğer gruplarda olmazken kondüitli onarım grubunun %20'sinde mevcuttu. PGLA ve kondüit onarım gruplarında anastomoz hattında inflamatuvar yanıtta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmesek de oransal olarak kondüit onarımı daha az inflamatuvar yanıtı neden olmuştur. Anastomoz etrafında bir bariyer oluşturarak izole bir alan sayesinde inflamasyonu azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Biliyer-enterik bypass cerrahilerinin uzun vadeli sonuçlarında nisbeten yüksek anastomoz darlıkları ve malignite insidansı rapor edilmiştir. Bu duruma ampulla vaterinin korunmamasına bağlı reflünün sebep olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle benign bilier darlıklıkların tedavisinde ampulla vaterinin korunmasının önemi ortaya çıkmaktadır(92-94). Güncel gelişmeler ışığında duodenal papillanın korunmasına olanak sağlayan biyomühendislik uygulamaları safra yolu onarımında denenmiştir. Safra yolu yaralanmalarında lateks, silastik, genişletilmiş politetrafloroetilen, poliglikolik asit gibi sentetik malzemeler ve protezler kullanılmıştır. Rutin olarak kullanılacak kadar tatmin edici veriler elde edilememiştir(95). Masayasu ve arkadaşları domuzlar üzerinde yaptığı çalışmada koledok üzerinde kısmi bir defekt oluşturarak, poliglikolik asit lifleri ile güçlendirilmiş polilaktik asit ve polikaprolaktonun kopolimerlerinden oluşan bio-emilebilir polimer yama ile

onarım yapmışlar. 5 hafta ve 4. ayda yapılan kontrollerinde yamanın lümen açıklığını koruduğu, kanalın genişlemesine yol açtığı aynı zamanda epitelizasyonun tamalanması için iskele görevi gördüğü sonucuna ulaşmışlardır(96).Sinir onarımında doku mühendisliği uygulamalarından emilebilir tübüler kondüit kullanımı artış göstermekte olup, özellikle uzun sinir defektlerinde donör alan morbiditesi (yapışıklık vb.) önlenmesi ve nöronal rejenerasyon amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda nöronal iyileşme histolojik sonuçlarının ve fonksiyonel sonuçlarının başarılı olduğu ve otojen sinir greftlerine alternatif olabileceği düşünülmüştür(57, 66, 97).

Kanemeru ve arkadaşları köpek rekürren larengael sinir onarımında poliglikolik asit kondüit ile otolog sinir grefti karşılaştırmış PGA kondüit grubunda sinirde fonksiyonel rejenerasyon ortaya çıktığı görülürken diğer grupta sinir rejenerasyonu tespit edilmemiştir. Aksonal büyümede PGA kondüitin iskele vazifesi gördüğü ortaya konulmuştur(98). Biz çalışmamızda kondüit kullanılan grupta anastomoz çapı diğer gruplardan anlamlı farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda preoperatif kolanjiyografik ölçüm yapamadığımızdan histolojik ölçümlerde lümenin boş ve katlanmasından dolayı lüminal açıklığı optimal olarak yansıtmadığından dolayı anastomoz çaplarında anlamlı farklılık tespit edemediğimizi düşünüyoruz. Kondüit grubunda hiçbir ratta kaçak veya striktür gelişmesine dair herhangi bir bulgu tespit etmedik. Çalışmamızda kondüit grubundaki ratların koledok histolojik incelemesinde diğer gruplardan anlamlı farklılık tespit etmedik. Fakat diğer grupların histolojik incelemesinde epitelyal hiperplazi tespit edilmezken kondüit grubunun %20 sinde epitelyal hiperplazi tespit ettik. Bu bulgunun literatürden kondüitin epitelizasyonun tamalanması için iskele görevi gördüğü verisini desteklediğini düşünüyoruz. Literatür taraması yaptığımızda bu konu ile alakalı çalışmaların son derece sınırlı olduğunu ve konunun daha iyi aydınlatılması adına yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu gözlemledik.

6.SONUÇ

- 1- Çalışmamızda anastomoz çaplarında grup-1 de %42' lik bir daralma izlenirken, grup-2 ve grup-3'e %20 lik bir daralma izlenmektedir. Prolen ve konduitle onarımda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasada oransal olarak daha az stenoza neden olduğunu tespit ettik. Preoperatif kolanjiyografik ölçüm yapamadığımızdan, histolojik

ölçümlerde lümenin boş ve katlanmasından dolayı lümüenal açıklığı optimal olarak yansıtmadığından dolayı anastomoz çaplarında anlamlı farklılık tespit edemediğimizi düşünüyoruz.

- 2- Oransal olarak prolen ile onarım yapılan ratların anastomoz çapı PGLA sütür ile onarım yapılan ratlardan geniş olmasına rağmen PGLA ile sütürasyon sonrası poliglikolik asit kaplı tüp kullanılan ratların anastomoz çaplarının en yüksek olması poliglikolik asit kaplı tüplerin safra yolları onarımında striktürü azaltabileceğini düşünüyoruz.
- 3- Daha önceki çalışmaların aksine nonabsorbabl monoflaman sütür materyali olan prolenin transaminazlar ve kolestaz enzimlerini diğer gruplara göre anlamlı olarak daha az yükseltmesi striktür geliştirmeme açısından diğer sütür materyalinden üstün olabileceğini düşündürmüştür.
- 4- PGA kaplı kondüitin inflamatuvar yanıtı azalttığı ve epitelyal hiperplaziye neden olabileceğini tespit ettik. Bununla birlikte daha güvenilir bulgular ortaya koymak için büyük serili yeni çalışmalara gereksinim olduğu ortadadır.

7.KAYNAKÇA

1. Ma MX, Jayasekeran V, Chong AK. Benign biliary strictures: prevalence, impact, and management strategies. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:83-92.
2. Wanjara S, Kashyap S. Bile Duct Stricture. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

3. Moghul F, Kashyap S. Bile Duct Injury. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

4. Shanbhogue AK, Tirumani SH, Prasad SR, Fasih N, McInnes M. Benign biliary strictures: a current comprehensive clinical and imaging review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(2):W295-306.
5. Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. *World J Gastrointest Surg*. 2019;11(2):62-84.
6. Chapoy PR, Kendall RS, Fonkalsrud E, Ament ME. Congenital stricture of the common hepatic duct: an unusual case without jaundice. *Gastroenterology*. 1981;80(2):380-3.
7. Israr S, Rubalcava NS, Weinberg JA, Jones M, Gillespie TL. Management of Biliary Stricture Following Emergent Pancreaticoduodenectomy for Trauma: Report of Two Cases. *Cureus*. 2018;10(6):e2829.
8. Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Abou-Rebyeh H, Felix R, Neuhaus P. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepato-gastroenterology*. 1997;44(13):258-62.
9. Thethy S, Thomson BN, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2004;18(6):647-53.
10. Gray's Anatomy, 39th Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(10):2703-4.
11. Gryspeerdt S, Van Hoe L, Marchal G, Baert AL. Evaluation of hepatic perfusion disorders with double-phase spiral CT. *Radiographics*. 1997;17(2):337-48.
12. Fortner JG, Blumgart LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg*. 2001;193(2):210-22.
13. van Gulik TM, van den Esschert JW. James Cantlie's early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined. *HPB (Oxford)*. 2010;12(2):81-3.
14. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg*. 1982;6(1):3-9.
15. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology : a text and atlas : with cell and molecular biology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams Wilkins Philadelphia, PA; 2003.
16. Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter's Essential Histology: with Student Consult Access: Elsevier Health Sciences*; 2013.
17. Arıncı K EA. *Anatomi. 1.cilt, editor. Güneş tıp kitapevi*2020. 265-73 p.
18. Oddsdottir M, Hunter JG. Gallbladder and the extrahepatic biliary system. *Schwartz's Principles of Surgery Ninth Edition United States of America: The McGraw-Hill Education*. 2010:821-44.
19. Guyton A, Hall J. Unit XII, Gastrointestinal Physiology. *Textbook of medical physiology 10th edition WB Saunders Company, Philadelphia, PA, USA*. 2000:718-71.
20. WF. G. *Review Medical physiology. Inc MH, editor*2003.
21. Aran Ö, YA K. Safra yolları hastalıkları. *Temel Cerrahi Sayek İ: Ankara Güneş kitabevi*. 1996:1293-310.
22. B.Kacsoh. *Endocrine Physiology. USA*2000.
23. Batman F, Arslan S. Karaciğer fizyolojisi. *Temel cerrahi*. 1996;2:1205.
24. Gillian Pocock C. *Human Physiology-The Basis of Medicine. Oxford University Press*; 2004.

25. Barrett KE. Ganong's review of medical physiology 2010.
26. BL. JW. Benign biliary strictures. Surgery of the liver and biliary tract. Company WS, editor. Philadelphia 2002.
27. Yeo C, Lillemoe K, Ahrendt S, Pitt H. Operative management of strictures and benign obstructive disorders of the bile duct. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 2002;3:247-61.
28. Pitt HA, Nakeeb A, Espat NJ. Bile secretion and pathophysiology of biliary tract obstruction. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas: Elsevier; 2012. p. 113-22.
29. Sahajpal AK, Chow SC, Dixon E, Greig PD, Gallinger S, Wei AC. Bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: timing of repair and long-term outcomes. Archives of Surgery. 2010;145(8):757-63.
30. Ahrendt SA, Pitt HA. Surgical therapy of iatrogenic lesions of biliary tract. World journal of surgery. 2001;25:1360-5.
31. Dervişoğlu A, Polat C, Şenyürek G, Erzurumlu K, Özkan K. Our experience in laparoscopic cholecystectomy related with bile duct injuries. Laparoscopic Endoscopic Surgical Science (LESS).11(1):9-15.
32. Way LW, Stewart L, Gantert W, Liu K, Lee CM, Whang K, et al. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. Annals of surgery. 2003;237(4):460.
33. Lee CM, Stewart L, Way LW. Postcholecystectomy abdominal bile collections. Archives of Surgery. 2000;135(5):538-44.
34. Rose JB, Hawkins WG. Diagnosis and management of biliary injuries. Current problems in surgery. 2017;54(8):406-35.
35. Pham TH, Hunter JG. Gallbladder and the extrahepatic biliary system. Schwartz's principles of surgery 10th ed New York (NY): McGraw-Hill. 2015:253-9.
36. Amit K. Mathur MJAK, MD. Management of Bile Duct Injuries and Biliary Strictures Current Procedures: Surgery. 2010.
37. Savassi-Rocha P, Almeida S, Sanches M, Andrade M, Frerreira J, Diniz M, et al. Iatrogenic bile duct injuries. Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques. 2003;17:1356-61.
38. Plummer J, Mitchell D, Duncan N, McDonald A, Arthurs M. Bile duct injuries in the laparoscopic era: the University Hospital of the West Indies experience. West Indian Med J. 2006;55(4):228-31.
39. Kaman L, Behera A, Singh R, Katariya R. Management of major bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2004;18:1196-9.
40. Misawa T, Saito R, Shiba H, Son K, Futagawa Y, Nojiri T, et al. Analysis of bile duct injuries (Stewart-Way classification) during laparoscopic cholecystectomy. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2006;13:427-34.
41. Branum G, Schmitt C, Baillie J, Suhocki P, Baker M, Davidoff A, et al. Management of major biliary complications after laparoscopic cholecystectomy. Annals of surgery. 1993;217(5):532.
42. Cohen JT, Charpentier KP, Beard RE. An update on iatrogenic biliary injuries: identification, classification, and management. Surgical Clinics. 2019;99(2):283-99.
43. Hertzner N, Gray HW, Hoerr S, Hermann R. The use of T-tube splints in bile duct repairs. Surgery, Gynecology & Obstetrics. 1973;137(3):413-8.
44. Hillis TM, Westbrook KC, Caldwell FT, Read RC. Surgical injury of the common bile duct. The American Journal of Surgery. 1977;134(6):712-6.
45. Jabłońska B, Lampe P, Olakowski M, Górka Z, Lekstan A, Gruszka T. Hepaticojejunostomy vs. end-to-end biliary reconstructions in the treatment of iatrogenic bile duct injuries. Journal of gastrointestinal surgery. 2009;13:1084-93.
46. Jabłońska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management. World journal of gastroenterology: WJG. 2009;15(33):4097.

47. Ishiko T, Egawa H, Kasahara M, Nakamura T, Oike F, Kaihara S, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation utilizing right lobe graft. *Annals of surgery*. 2002;236(2):235.
48. Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Kiuchi T, et al. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: comparison of different techniques in 321 recipients. *Annals of surgery*. 2006;243(4):559.
49. De Reuver P, Busch O, Rauws E, Lameris J, van Gulik TM, Gouma D. Long-term results of a primary end-to-end anastomosis in peroperative detected bile duct injury. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11:296-302.
50. Nielsen M, Jensen S, Malmstrøm J, Nielsen O. Gastrin and gastric acid secretion in hepaticojejunostomy Roux-en-Y. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1980;150(1):61-4.
51. Imamura M, Takahashi M, Sasaki I, Yamauchi H, Sato T. Effects of the pathway of bile flow on the digestion of fat and the release of gastrointestinal hormones. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1988;83(4).
52. Sarno G, Al-Sarira A, Ghaneh P, Fenwick S, Malik H, Poston G. Cholecystectomy-related bile duct and vasculobiliary injuries. *Journal of British Surgery*. 2012;99(8):1129-36.
53. Brzozowski T. *New advances in the basic and clinical gastroenterology: BoD—Books on Demand*; 2012.
54. Liu C, Loong CC, Hsia CY, Peng CK, Tsai HL, Tsou MY, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in selected cases in pediatric living-donor left-lobe liver transplantation. *Pediatric transplantation*. 2009;13(6):693-6.
55. Haberal M, Sevmis S, Emiroglu R, Karakayali H, Arslan G, editors. *Duct-to-duct biliary reconstruction in pediatric liver transplantation: one center's results. Transplantation proceedings*; 2007: Elsevier.
56. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Digestive surgery*. 2008;25(4):245-57.
57. Chen MB, Zhang F, Lineaweaver WC. Luminal fillers in nerve conduits for peripheral nerve repair. *Annals of plastic surgery*. 2006;57(4):462-71.
58. Hadlock T, Sundback C, Hunter D, Cheney M, Vacanti JP. A polymer foam conduit seeded with Schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration. *Tissue engineering*. 2000;6(2):119-27.
59. Huang YC, Huang YY. *Biomaterials and strategies for nerve regeneration. Artificial organs*. 2006;30(7):514-22.
60. Sufan W, Suzuki Y, Tanihara M, Ohnishi K, Suzuki K, Endo K, et al. Sciatic nerve regeneration through alginate with tubulation or nontubulation repair in cat. *Journal of neurotrauma*. 2001;18(3):329-38.
61. Mahesh C. *Gradients of molecules enhance nerve regeneration. Tissue Engineered Scaffolds for Nerve Regeneration Tennessee: Georgia Institute of Technology*. 2000:1-30.
62. Ciardelli G, Chiono V. *Materials for peripheral nerve regeneration. Macromolecular bioscience*. 2006;6(1):13-26.
63. Brunelli G, Vigasio A, Brunelli G. Invited review: Different conduits in peripheral nerve surgery. *Microsurgery*. 1994;15(3):176-8.
64. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, Jabaley ME, Mass DP. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(5):1036-45.
65. Hudson TW, Evans GR, Schmidt CE. *Engineering strategies for peripheral nerve repair. Orthopedic Clinics*. 2000;31(3):485-97.
66. Şentürk M, Çakır M, Tekin A, Küçükkartallar T, Yıldırım MA, Alkan S, et al. Comparison of primary repair and repair with polyglycolic acid coated tube in recurrent laryngeal nerve cuts (an experimental study). *Am J Surg*. 2020;219(4):632-6.
67. Ferm S, Fisher C, Hassam A, Rubin M, Kim S-H, Hussain SA. Primary endoscopic closure of duodenal perforation secondary to biliary stent migration: a case report and review of the literature. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018;6:2324709618792031.

68. Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Biliary strictures: diagnostic considerations and approach. *Gastroenterology report*. 2015;3(1):22-31.
69. Paranandi B, Oppong KW. Biliary strictures: endoscopic assessment and management. *Frontline Gastroenterology*. 2017;8(2):133-7.
70. Kapoor BS, Mauri G, Lorenz JM. Management of biliary strictures: state-of-the-art review. *Radiology*. 2018;289(3):590-603.
71. Kukar M, Wilkinson N. Surgical management of bile duct strictures. *Indian Journal of Surgery*. 2015;77:125-32.
72. KD L. Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s. *Ann Surg*. 2000;232:432-41.
73. Lillemoe K, Pitt H, Cameron J. Current management of benign bile duct strictures. *Advances in surgery*. 1992;25:119-74.
74. Rozga J, Ahrén B, Andersson R, Emody L, Bengmark S, Wadström T. Effect of biliary infection on common bile duct healing in the rat. *British journal of surgery*. 1991;78(11):1329-31.
75. Casey W, Peacock Jr E, editors. Some factors affecting pathophysiology of bile duct stenosis. *Surgical Forum*; 1977.
76. Mackie D, Haynes S, May RE. Unabsorbable suture material—a rare cause of recurrent stones in the common bile-duct. *Journal of British Surgery*. 1973;60(1):23-4.
77. Galletti G, Ussia G, Bertoni R, Ruscelli P, Farruggia F, Salerno A. Comparison of the effects of polyglycolic acid and monofilament nylon sutures in the common bile duct of pigs. *The Italian Journal of Surgical Sciences*. 1984;14(2):111-7.
78. Sanz LE, Patterson JA, Kamath R, Willett G, Ahmed SW, Butterfield AB. Comparison of Maxon suture with Vicryl, chromic catgut, and PDS sutures in fascial closure in rats. *Obstetrics & Gynecology*. 1988;71(3):418-22.
79. Conn J, Oyasu R, Welsh M, Beal JM. Vicryl (polyglactin 910) synthetic absorbable sutures. *The American Journal of Surgery*. 1974;128(1):19-23.
80. Moy RL, Lee A, Zalka A. Commonly used suture materials in skin surgery. *Am Fam Physician*. 1991;44(6):2123-8.
81. Sharp KW, Ross CB, Tillman VN, Dunn JF. Common Bile Duct Healing: Do Different Absorbable Sutures Affect Stricture Formation and Tensile Strength? *Archives of Surgery*. 1989;124(4):408-14.
82. Woo YS, Lee KH, Lee KT, Lee JK, Kim JM, Kwon CHD, et al. Postoperative changes of liver enzymes can distinguish between biliary stricture and graft rejection after living donor liver transplantation: A longitudinal study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(40):e6892.
83. Sánchez-Morales G, Castro E, Domínguez-Rosado I, Vilatoba M, Contreras A, Mercado M. Postoperative liver function tests can predict anastomotic dysfunction after bile duct injury repair. *Updates Surg*. 2022;74(3):937-44.
84. Lykins LE, Witherington R. Splinted vasovasostomy. Comparison of polyglycolic acid and polypropylene sutures. *Urology*. 1978;11(3):260-1.
85. Chiu IS, Hung CR, Chao SF, Huang SH, How SW. Growth of the aortic anastomosis in pigs. Comparison of continuous absorbable suture with nonabsorbable suture. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95(1):112-8.
86. Jeans P, Hall P, Liu Y-F, Baker RA, Holt A, Saccone GT, et al. Maxon is an optimal suture for bile duct anastomoses in pigs. *HPB Surgery*. 1993;7(2):111-24.
87. Peacock EE. Collagenolysis and the biochemistry of wound healing. *Wound repair*. 1984:102-40.
88. Sugimachi K, Sufian S, Weiss M, Pavlides C, Matsumoto T. Evaluation of absorbable suture materials in biliary tract surgery. *International Surgery*. 1978;63(3):135-9.
89. Hoile RW. The use of a new suture material (Polydioxanone) in the biliary tract. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1983;65(3):168.
90. Katz A, Mukherjee D, Kaganov A, Gordon S. A new synthetic monofilament absorbable suture made from polytrimethylene carbonate. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1985;161(3):213-22.

91. Braasch J. Postoperative strictures of the bile duct. *Maingot's Abdominal Operations* Norwalk, Connecticut: Appleton-Century-Crofts. 1985.
92. Maeda A, Yokoi S, Kunou T, Saeki S, Murata T, Niinomi N, et al. Bile duct cancer developing 21 years after choledochoduodenostomy. *Digestive surgery*. 2003;20(4):331-4.
93. Bettschart V, Clayton R, Parks R, Garden O, Bellamy C. Cholangiocarcinoma arising after biliary-enteric drainage procedures for benign disease. *Gut*. 2002;51(1):128-9.
94. Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, Okada K, Koyama I, Ikada Y. A tissue-engineered artificial bile duct grown to resemble the native bile duct. *American journal of transplantation*. 2005;5(6):1541-7.
95. Liang Y-L, Yu Y-C, Liu K, Wang W-J, Ying J-B, Wang Y-F, et al. Repair of bile duct defect with degradable stent and autologous tissue in a porcine model. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(37):5205.
96. Aikawa M, Miyazawa M, Okamoto K, Toshimitsu Y, Torii T, Okada K, et al. A novel treatment for bile duct injury with a tissue-engineered bioabsorbable polymer patch. *Surgery*. 2010;147(4):575-80.
97. Bini T, Gao S, Xu X, Wang S, Ramakrishna S, Leong KW. Peripheral nerve regeneration by microbraided poly (L-lactide-co-glycolide) biodegradable polymer fibers. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2004;68(2):286-95.
98. Kanemaru S-I, Omori K, Hiratsuka Y, Kojima H, Ito J, Nakamura T, et al. Recurrent laryngeal nerve regeneration by tissue engineering. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2003;112(6):492-8.

