

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
DR. MUHİTTİN ÜLKER ACİL YARDIM VE TRAVMATOLOJİ  
HASTANESİ  
RADYOLOJİ BÖLÜMÜ  
Şef : Dr. İsmet TAŞ

GEBE KADINLARDA SAFRA KESESİ DİSMOTİLİTESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. A.Özlem BALIK

Ankara -2003

## ÖNSÖZ

Asistanlık dönemimde yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli şefim Dr. İsmet TAŞ'a, şef yardımcımız Doç. Dr. Gülçin DİLMEN'e, Dr.Naif Erdoğan'a saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. A.Özlem BALIK**

ÖNSÖZ.....	ii
I. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. SAFRA KESESİ ANATOMİSİ.....	2
1.2. SAFRA KESESİ HİSTOLOJİSİ.....	4
1.3. SAFRA KESESİ EMBRİYOLOJİSİ.....	4
1.4. BİLYER AKIM FİZYOLOJİSİ.....	5
1.5. SAFRA KESESİ MOTİLİTESİNDE UYARANLARIN ETKİLERİ.....	6
1.5.1. YİYECEKLER.....	6
1.5.2. ASETİL KOLİN.....	7
1.5.3. KOLESİSTOKİNİN.....	7
1.5.4. SOMATOSTATİN.....	7
1.6. SAFRA KESESİ HİPOMOTİLİTESİ VE KOLELİTİAZİS.....	8
1.7. GEBELİĞİN VE BAYAN STEROİD HORMONLARIN KOLELİTİAZİSTEKİ ETKİLERİ.....	9
1.7.1. GEBELİK.....	9
1.7.2. ÖSTRÖJENLER.....	11
1.7.3. PROGESTERONLAR.....	12
1.8. ULTRASONOGRAFİ FİZİĞİ.....	13
1.9. SAFRA KESESİNİN ULTRASONOGRAFİK İNCELENMESİ.....	17
1.9.1. SAFRA KESESİ VOLUMÜNÜN SONOGRAFİK ÖLÇÜMÜ.....	19
1.10. SAFRA KESESİ MOTİLİTESİ ÖLÇÜMÜNDEKİ METODLAR.....	20
II. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
III. BULGULAR.....	23
GÖRÜNTÜLER.....	27
V. TARTIŞMA.....	29
V. ÖZET.....	34
VI.KAYNAKLAR.....	35

## GİRİŞ

Safra kesesi hastalıkları görülme sıklığı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Özellikle multipar kadınlarda safra kesesi taşı insidansı daha yüksektir. Gebelikte safra kesesi taşlarının oluşumunu kolaylaştıran faktörler arasında safra içeriğinin değişimi, safra kontraktilesinin progesteron hakimiyeti ile azalması, safra kesesi hacminin gebelik ilerledikçe artması ve staza yol açması sayılmaktadır (6,7).

Safra kesesi kontraksiyonu ölçümünde 4 temel teknik kullanılır: - oral kolesistografi, - ultrasonografi, -kolesintigrafi, ve uyanı sonrası safra kesesi kontraksiyonu ile duodenuma atılan bilirubin miktarının ölçümü'dür. Bu çalışmalarda gebe kadınlar açısından uygulanabilir ve aynı zamanda pratik oluşu ultrasonografik volümetrik çalışmaların ön plana çıkarmıştır (7).

Çalışmamızın amacı sağlıklı gebeler ile sağlıklı kontrol grubunun safra kesesi sonografik açıklık volümleri, tokluk volümlerinin ve kese ejskiyon fraksiyonlarının belirlenerek, bu iki grup arasında ve trimesterler arasında, paritelerde göz önüne alınarak kese işlevselliği açısından fark ya da benzerliği saptamaktır. Böylece parite ile artan safra kesesi patolojilerinin etyopatogenezinde safra kesesi disfonksiyonunun ne derece etkili olduğu belirlenmeye çalışılmıştır.

## I. GENEL BİLGİLER

### 1.1. SAFRA KESESİ ANATOMİSİ

Safra kesesi karaciğerin visseral yüzünde, sağ lobu ile sol lobunun medial segmenti arasında, fossa vesica fella denilen çukurda yer alır.Safra kesesinin fossa vesica fella ile komşu olan ön yüzü peritonsuz, serbest olan arka yüzü ise peritonla örtülüdür.

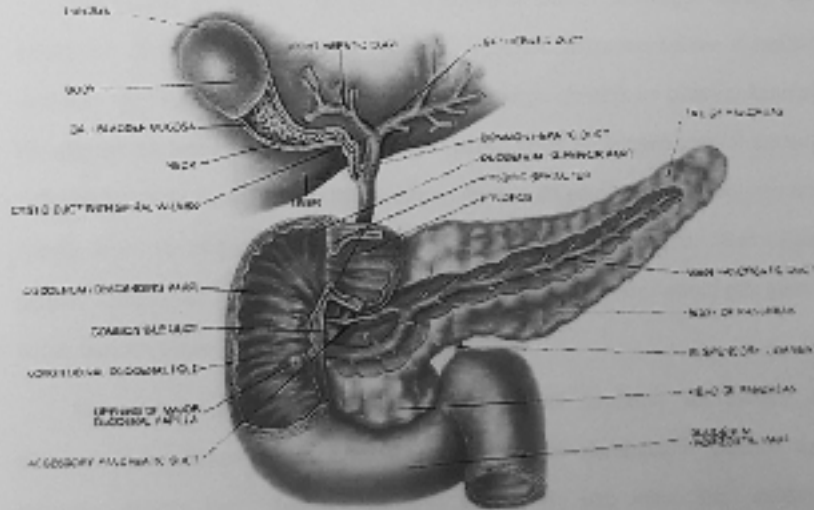
Safra kesesi fundus, korpus ve kolum adı verilen üç bölümden oluşur. Fundus karaciğer sağ lobunun alt kenarında ve önde bulunan kalın ve geniş parçasıdır. Sağ M. Rectus abdominis'in lateral kenarında yer alır. Abdominal duvarla periton aracılığıyla temastadır. Fleksura coli dekstra ile komşuluk yapar. Safra kesesinin en dar bölümü olan kolum porta hepatis'e doğru uzanım gösterir. Kolum parçasına infundibulumda denilmektedir. Kolum üst yüzü fossa vesica fella ile, alt yüzü duodenumun süperior ve inferior parçaları ile komşudur. Kolum içerisinde sistik kanala kadar uzanan ve kanalın açıklığını daraltan Heister Valv'leri denen spiral mukozal kıvrımlar bulunur. Bazen sistik kanal ile birleştikten sonra kolum devam eder ve Hartman Poşu'nu oluşturur. Bu kanalın genişliği ortalama 3 mm kadar, uzunluğu ortalama 3-4.5 cm kadardır.Safra kesesinin içerisinde çeşitli yönlere uzanan ve kesenin iç yüzeyini önemli düzeyde arttıran mukozal pili vardır.

Safra kesesi boyutu ve şekli değişkenlik göstermekle birlikte ortalama uzunluğu 6-8 cm, genişliği 3-4 cm'dir. Ancak bazı keselerde kese genişliği 4 cm'nin üstünde iken bile kesenin sağlıklı olabildiği bilinmektedir.

Safra kesesinin kanlanması sağlayan sistik arter truncus coeliacus'un bir dalı olan ana hepatic arterden ayrıldığı gibi, ana hepatic arterin küçük omentumu geçtikten sonra verdiği iki daldan sağ hepatic arterden de ayrılabilir. Sistik arter ana hepatic arterden ayrılırsa duktus sistikusun sol tarafından ilerler ve safra kesesini besler. Sistik arterin çıkış yeri, gidişi ve komşuları ile olan ilişkisi değişkenlik gösterir. Sistik arterin çapı yaklaşık 2 mm'dir.

Safra yollarından ayrılan küçük venler doğrudan doğruya karaciğere ilerler. Büyük olan sistik ven ise vena portanın sağ dalına boşalır. Safra yollarının karaciğere komşu bölümündeki lenf yolları doğrudan doğruya karaciğer içindeki lenf yolları ile birleşir. Diğer bölgeler duktus sistikus ile koledok'un birleştiği lenf bezine drene olurlar.

Nervus vagustan gelen parasempatik ve nervus splanchnicustan gelen sempatik liflerin meydana geldiği pleksus hepaticus karaciğer ve safra yollarını innervasyonunu sağlar (1,2).



**Safra Kesesi ve Safra Kanallarının Organ Komşulukları**

## 1.2. SAFRA KESESİ HISTOLOJİSİ

Safra kesesi duvarı üç tabakadan oluşur. Bunlar;

**Mukoza:** Tek sıralı yüksek silindirik epitel ve lamina propriadan oluşur. Lamina propria zengin lenfatik ağa sahiptir ve gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Mukozal tabaka kese dolu olduğunda silinen kıvrımlı bir yapıya sahiptir. Bu mukozal kıvrımlar gastrointestinal sistemdeki villuslardan değişen boyları, biçimleri ve irregüler oluşları ile farklıdır.

**Fibromusküler tabaka:** İç tabakada longitudinal, dış tabaka sirküler şekilde dizili kaslar aralarında elastik liften zengin gevşek bağ dokusu içerirler.

**Seroza:** Fibromusküler tabakanın çevresinde gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu gevşek bağ dokusu çok sayıda damar lenfatik ve sinir içermektedir.

Seroza tabakası burlann üzerini örter (3).

## 1.3. SAFRA KESESİ EMBRİYOLOJİSİ

Embryonel hayatın 21. gününde ön barsakta beliren karaciğer taslağı halka şeklindedir. Buna hepatopankreatik halka adı verilir. Bu halkadan beliren 4 taslektan ventralde olan karaciğere aittir. Karaciğere ait bu parça simetrik ve bilateral kalınlaşır. Kalınlaşmış bu barsak tabakasına Karaciğer lameli denir. Bu lamelin ventral duvarının belirginleşmesi ile Karaciğer divertikülü oluşur. Burada da erkenden iki kısma ayrılır: Kranial kısmı Karaciğer parçası, kaudal kısmı Safra kesesi parçası'dır. Safra kesesi parçası kompakt bir hücre çıkıntısı iken bu çıkıntı uzayıp uç kısmı armut gibi şişer ve ancak bundan sonra içerisi boşalarak lümeni oluşur.

Safra kesesi taslağı başlangıçta karaciğerin alt tarafında yer almıştır. Bu dönemde safra kesesi karaciğerin altında serbest bir durumdadır. Üçüncü ayda karaciğer dokusu safra kesesini sarmaya başlar. Bu sağ lobun hızlı gelişmesi sonucudur. Daha sonra safra kesesini saran karaciğer dokusu ortadan kalkar ve kese

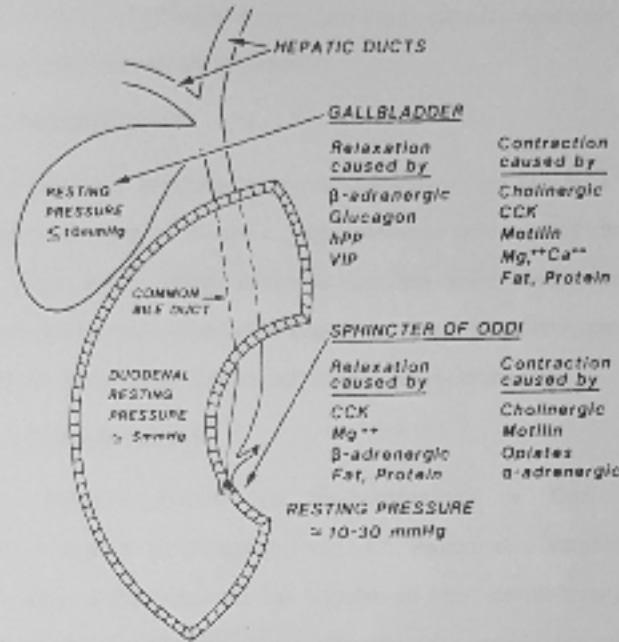
serbest hale gelir. Bazen tamamen veya kısmen karaciğer dokusu ile sarılı safra kesesini varyasyon olarak izleyebiliriz(4).

#### 1.4. BİLYER AKIM FİZYOLOJİSİ:

Karaciğer hücreleri sürekli olarak safra salgılar. Salgılanan safra karaciğer hücreleri arasındaki ince kanallıklara oradan da interlobüler septada yer alan terminal safra kanalları yoluyla geniş kanallara, sonuçta da hepatik kanala ve koledoka ulaşır. Koledoka ulaşan safra ya direkt olarak duodonuma ulaşır ya da depolanmak üzere sistik kanal yoluyla safra kesesine gider. Karaciğer hücreleri günde yaklaşık 700-1200 ml safra salgılamasına karşın safra kapasitesi yalnızca 30-80 ml kadardır. Buna karşın safra kesesi su, sodyum, klor ve küçük elektrolitlerin devamlı emilimi yoluyla 12 saatlik safra salgısını konsantre ederek depolar. Normal şartlarda safra 5 katı konsantre olur. Ancak safra kesesi safraı 10-12 katı konsantre etme kapasitesine sahiptir.

Duodonuma safra akımı ekstrahepatik safra ağacındaki iki mekanik pompayla düzenlenir; Oddi sfinkteri ve safra kesesi . Bu pompalar hormonal ve nöral uyarı ile çalışan düz kas hücrelerini içerir ve eşsiz bir resiprokal aktiviteye sahiptirler(5). Genel olarak safra kesesini kasan uyarı Oddi sfinkteri'ni gevşetir(6,7). Proksimal ince barsaktan beslenme sonrası salgılanan kolesistokinin absorbe olup kana geçer ve safra kesesinin kontraksiyonuna yol açar. Sefalik fazdaki vagal stimülasyonda zayıf safra kesesi kontraksiyonuna yol açmaktadır. Kolesistokinin bir diğer etkisi oddi sfinkterini gevşetmektir. Ayrıca duodonumda besinlerin bulunması oddi sfinkterinde relaksasyon yaparak peristaltik dalgaların oluşmasına neden olurlar.

Gıda ile alınan yağ oranı yeterli miktarda ise safra kesesi yaklaşık bir saat içerisinde boşalır. Konsantre safraın boşalmasını sağlayan ana faktör kolesistokininin yaptığı stimülasyondur(8).



Diyet ve hormonların safra kesesi üzerine etkileri (Gregory Everson)

## 1.5. SAFRA KESESİ MOTİLİTESİNDE UYARANLARIN ETKİLERİ

### 1.5.1. YİYECEKLER

Yiyeceğin içeriği yemekten sonra safra kesesinin ne kadar sürede boşalacağını belirler. Yağ kolelistokinin hormonunun intestinal hücrelerden salınımının ve safra kesesi kontraksiyonunun potansiyel bir uyarandır ; protein orta; karbonhidrat zayıf uyarandır. Kontraksiyon derecesi sindirilen trigiseritlerin ve yağ asitlerinin zincir uzunluğuna bağlıdır. Safra kesesi kontraksiyonu real- time ultrasonografi veya bilirubin duodonal outputuna bakılarak ölçülmüş ve kontraksiyonun gerçekleşmesinde uzun zincirli yağ asitlerinin kısa zincirlilerden daha etkili olduğu

saptanmıştır. Uzun zincirli yağ asitlerinin daha büyük etkisi ise duodenum epitelinden kolesistokinin salınımını stimüle etmesidir(7).

#### 1.5.2. ASETİLKOLİN

Safra kesesinde asetilkolin hakimiyeti kontraksiyona yol açar.Bu en sık yapay beslenmede karşılaşılan bir durumdur. Yapay beslenme safra kesesi kontraksiyonunu hafiften ortaya etkiler. Yapay beslenme sırasında safra kesesi kontraksiyonu, antikolinerjik atropin veya vagotomi ile engellenir. Atropin likit gıdalar, katı gıdalar ve kolesistokinine cevap olarak safra kesesi kontraksiyonunu inhibe eder.

#### 1.5.3. KOLESİSTOKİNİN

Safra kesesinin postprandiyal kontraksiyonunda ve Oddi sfinkter'nin gevşemesinde fizyolojik mediatördür(8,9,10,11,12). Postprandiyal intestinal epitelden salındıktan sonra safra kesesi düz kas hücreleri ve nöral elemanlarına kan yoluyla taşınır. Kolesistokininin intravenöz bolus infüzyonu safra kesesini kontrakte eder ve devamlı infüzyonu kontraksiyonu devam ettirir. Safra kesesi infüzyonun kesilmesinden 15 dakika sonra dolmaya başlar. Burada kolesistokinine özgü antagonistler devreye girerek kontraksiyonu bloke ederler. Kolesistokinin antagonisti olan Loxiglumide ile yapılan bir çalışmada yüksek dozlarda Loxiglumide uygulandığında safra kesesi volümünün belirgin arttığı saptanmıştır(5, 13,14)

Gebelik döneminde hormonal değişiklikler çok kompleks olduğundan, safra kesesi fonksiyonlarında değişikliklere neden olan aracı veya araçları tam olarak tanımlanmak oldukça güçtür. Ancak gebelikte safra kesesi volümündeki artış ve azalış ejeksiyon yemekle tetiklenen kolesistokinin salınımındaki değişimden kaynaklanmaz (15).

#### 1.5.4. SOMATOSTATİN

Pankreasın adacık hücreli tümörü nadirdir ve somatostatın salgılar. Varlığında diabetes mellitus, aklorhidri, konstipasyon ve kolelitiazis ortaya çıkar. Somatostatinin

damar yoluyla varılması kolelitotinin ve asetilkolinin etkileriyle oluşan kontraksiyonu bloke eder ve safra kesesi genişler. Bu hastalarda somatostatinin safra kontraksiyonunu inhibe etmesi, taş oluşumundan sorumlu ana mekanizmadır. VIP, opiatlar, pankreatik polipeptitler, motilin gibi hormonlar kontraksiyonu ve safra kesesinin yeniden dolumunu destekleyebilirler. Ancak bunların fizyolojik rolleri henüz açığa çıkarılmamıştır(6)

### 1.6. SAFRA KESESİ HİPOMOTİLİTESİ VE KOLELİTİAZİS

Litojenik safranin hepatic sekresyonu safra taşı oluşumu için önkoşuldur ancak staz ve nükleasyon gibi patolojik aşamalar da safra kesesi taşı oluşumu için olması gereken destekleyici koşullardır. Safra kesesinin değişen motilitatesinin, safra kesesi taşı oluşumuna, safranin tamamen boşaltılmaması sonucu oluşan safra stazları ile neden olduğu düşünülmektedir. Bu durum safra litajenliği, staz ve nükleasyonun interaksiyonu ile karmaşık bir hal alır. Örneğin safra kesesindeki litojenik safra rezidüsü motilitayı bozar ve safra kesesi epitelinde müsin sekresyonunu uyarabilir. Safra kesesi motilitatesinin bozulması nedeniyle safra sıvısının tamamen boşaltılamaması, safra kesesinde durgun safra sıvısının oluşumu ve sonuçta nükleasyonu destekler. Sakrate edilmiş müsin, kolesterol kristallerinin nükleasyonu için bir "nidus" gibi davranır ve stazlar kristalizasyonun gerçekleşmesi için gerekli zamanın sağlanmasına imkan verir.



Safra kesesi taşı patogeneğinde üç ana faktör.

Safra taşları oluşumunda bozuk motilite ve safra stazlarının rolü en detaylı hayvanlarda kolesterol taşlarının oluşumu incelenerek gözlenmiştir. Yüksek kolesterol diyetiyle beslenen hayvanların bilyer kolesterol sekresyonu anlamlı düzeyde artmakta ve litojenik safra gelişmekte, ardından safra taşı oluşmaktadır. Bu olgularda litojenik safra, safra kesesinde saklanmakta, burada müsin öretimini uyarmakta ve safra kesesi motilitesini bozarak safra taşına neden olmaktadır. Eğer sfinkterotomi gerçekleştirilirse safra kesesi boşalımı düzelir, safra stazları engellenir ve safra taşları oluşmaz. Böylece bozulan safra kesesi motilitesi ve stazlarının safra kesesi taşlarının oluşumunda belli başlı neden olduğunun söyleyebiliriz.

Çamur, safradan oluşan partiküllerin tutulumu ile oluşan müsinin jöleleşmesi için kullanılan bir terimdir. Safra kesesinde çamur oluşumu safra içeriğinin tamamen boşalamaması ile desteklenir. Çamur oluşumundan, bozulan sekresyon, uzun süreli açık kolelitiazis gibi faktörlere safra kesesinin yetersiz uyanması sorumludur. Abdominal cerrahi geçiren 48 olgu 10 gün aç bırakılmış ve ultrasonografi ile takip edilmiştir. Ameliyat öncesi çamuru olmayan hastaların % 15'inde 7. günde, % 32'sinde 10.günde çamur gelişmiştir. Çamur oluşan 13 olguya 6 ay sonra yapılan incelemede 3'ünde safra taşı olduğu diğer 10 olgunun kesesinde çamur kalmadığı tespit edilmiştir(7).

## 1.7.GEBELİĞİN VE BAYAN STEROİD HORMONLARIN KOLELİTAZİSTEKİ ETKİLERİ

### 1.7.1. GEBELİK

Gebelarda safra kesesi taşı gelişimi gebelik sayısı ile ilişkilidir (16). 2 kez gebelik geçiren kadın için safra kesesi taşı oluşum riski 2 kat ve 4'ten fazla gebelik geçiren kadınlarda bu risk 4 kata yakın artar.Gebelik esnasında bilyer lipid metabolizması ve safra kesesi fonksiyonunda önemli değişiklikler olur ve bu durumda riskin artmasına neden olur(17,18).

Gebeliğin son aşamalarında safra litojenik kolesterol açısından doymaya başlar ve tamamen boşalmamaya başlar. Böylece gebeliğin ileri dönemlerinde yavaşlamış safra kesesinde litojenik safra stazları oluşur ve artan safra kesesi taşı riskine neden olur. Son zamanlarda yapılmış olan bir çalışma göstermiştir ki gebeliğin son dönemlerindeki hipomotilite safra kesesinde çamur oluşumunu destekler.(7, 19)

Everson ve arkadaşları tarafından postpartum 288 kadına safra kesesi ultrasonografisi yapılmış %26 sında çamur ve %5 inde safra taşı gözlemlenmiştir. Çamur izlenen kadınların bir yıl sonraki incelemesinde sadece % 5 inde çamur veya safra taşı gözlemlenmiştir.Çamur oluşumu gebelik dönemi ile ilişkilidir ve gebelik sonrası kendiliğinden düzelmeye eğilimindedir.

Safra kesesi motilitesinde 90'lı yıllarda dört ayrı çalışma yapılmış ve hepsi aynı sonuçları vermiştir. Buna göre ; AV, TV ve gün boyunca safra kesesinde kalan hacim ileri gebelikte iki katına çıkar. Volümdeki artış ilk 20 hafta devam eder, Yirmi haftadan sonra yavaşça azalır ve postpartum ikinci haftada hızla normale döner. Sonuç olarak, gebeliğin safra kesesi üzerindeki etkisi geçicidir ve doğumdan sonra düzelmeye eğilimlidir ve muhtemelen gebelikte ilişkili olarak artan steroid hormonlarının sonucudur (7).

Tablo 1: Kontrol grubu ile karşılaştırılan gebe kadınlarda safra kesesi ultrasonografik AV, TV ve EF değerleri (Everson).

Araştırmacı	AV	TV	EF
Radberg ve ark.	Ar*, P<0.01	Ar, P<0.01	Sonuç anlamlı değil
Everson ve ark.	Ar, P<0.001	Ar, P<0.001	Sonuç anlamlı değil
Braverman ve ark.	Ar, P<0.005	Ar, P<0.001	Az**, p<0.01
Ylöstalo v ark.	Ar, P<0.01	-	-

\*Ar: Artmış, \*\*Az: Azalmış.

Gebelik esnasında gelişen intrahepatik kolestaz nedeni ile safra kesesi taşı oluşum riski daha da artar. Artan risk mekanizmasını açıklayacak çalışmalardan biride .Yıldız ve arkadaşlarına aittir(20). Bu 29 gebe ve 14 gebe olmayan kadın ile yapılan sonografik bir çalışmadır. 28 gebeden sekizinde intrahepatik kolestaz vardı.Ortalama AV gebe olmayan kontrol grubunda 14,8 ± 0,8 ml., normal gebeliğin üçüncü evresinde 31,6 ± 2,0 ml. ve kolestazlı gebelerde 51 ± 6,8 ml. idi. Bu bilgiler göstermiştir ki safra kesesinin genişlemesi ve safranın keseden yetersiz salınımı normal gebelikte ve kolestazlı gebelerde patogeneizde önemlidir (7) .

2000 yılında Kapıcıoğlu ve arkadaşları (21) yaptığı çalışmada üçüncü trimester ve postpartum gruplarında açlık ve postprandial ortalama safra kesesi volümlerini kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırmıştır.Ve gebeliğin son üç ayındaki olgulardaki açlık volümü kontrol grubundan % 75 daha fazla bulunmuştur( $p < 0.001$ ). Postpartum grubun açlık volümü ise gebe grubtan %37.9 daha düşüktü( $p > 0.02$ ). Ayrıca postpartum grubun açlık volümü kontrol grubundan ise %23.6 daha büyüktü( $p > 0.05$ ). Test yemeğinin yanmasından sonraki ölçümlerde gebeliğin son trimesteri ve postpartum gruplarında tokluk volümü ortalama değerleri kontrol grubunun tokluk volümü ortalama değerlerinden anlamlı-önemli düzeyde farklı bulunmuştur ( $p < 0.02$ ) ve safra kesesi taşı oluşumunda safra kesesi yetersiz sekresyonunun etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

### 1.7.2. ÖSTROJENLER

Açlık sırasında artan safra kesesi volümü safra kesesi mukozasında azalan su absorpsiyonu sonucu olabilir. Safra kesesi duvarındaki epitelden suyun geri emilimi ile safra konsantrasyonu ortalama 8-10 kat artar(22). Suyun geri emilimi sodyum pompalarından sodyumun aktif transportuna bağlıdır(23). Geç gebelikte serumda artan östrojen konsantrasyonunun, sodyum pompalarını aktive eden Na-K ATPaz enzimini azalttığı kabul edilmektedir(24).

Östrojen kullanımı postmenopozal kadınlarda ve prostat kanserli erkeklerde safra içeriğini değiştirerek safra taşı oluşumuna katkıda bulunur. Bir çalışmada, 72 erkek (matematik prostat kanserli) bunların 35 tanesi orşektomi ile, 37'side östrojen tedavisi ile takip edilmiştir. Bir yıl sonra östrojen alan hastalardan 5'inde safra kesesi taşı gelişirken orşektomili hastaların hiçbirinde safra kesesi taşı izlenmemiştir.

Östrojen tedavisi bilyer kolesterol salınımını % 40 artırmakta, safra litojenesini yükseltmekte ve safra kenodeoksikolikasit yüzdesini hafifçe azaltmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada konjuge östrojen preparatı (Premarin®) ile tedavi olan anovulatar kadınlarda real-time ultrasonografi ile beslenme sonrası ve intravenöz kolesistekin-6 infüzyonu sonrası inceleme yapılmıştır. Ne safra kesesi volumü ne de sekresyonu Premarin® ile değiştirilememiştir. Sonuç olarak östrojen kullanımına bağlı kolelitiazis artan riski, safra kesesi fonksiyonu değişimi ile ilişkili olmayıp, safra içeriğinde kolesterol artışı gibi diğer faktörlere bağlanmıştır (7) .

### 1.7.3. PROGESTERONLAR

Shaffer ve arkadaşları ovulatar siklusun foliküler fazındaki kadınlarda ve ilave hormon kullanmayan luteal fazdaki kadınlarda ve medroksiprogesteron'un kullanımından sonraki luteal fazdaki kadınlarda safra kesesi boşalmasını değerlendirdiler. Medroksiprogesteron ile tedavi olan kadınlarda safra kesesi açıklık volumü artmıştır ve boşalması azalmıştır. Everson ve arkadaşları ovulatar dönemin luteal fazında ekstra hormon almayan ve noretindron alan 15'er kadın hastayı ultrasonografik olarak incelediler. Noretindron AV, TV ve safra kesesi EF'ini değiştirmede. Fakat franksiyonal boşalma azalma eğilimine girmiştir.

Postmenopozal, premenopozal kadınlarda ve erkeklerde safra kesesinden çıkan spesmenler üzerinde östrojen ve progesteronların safra kesesi düz kasları üzerindeki etkisi ölçüldü. Erkekte de kadında da asetikolin ve kolesistekin'in spesmenlerdeki etkileri aynı idi. 1 ve 10 mikromol / L progesteron safra kesesi düz kas kontraksiyonu

amplitüdünü sıra ile %35 +/- 8 ve %65 +/-8 azaltılmaktadır. Östrodiol (0,1 ve 1 mikromil / L )ün ise etkisi olmamıştır.

Sean Tierney ve arkadaşlarının gebelikte uzun süreli yüksek progesteron değerlerinin Oddi sifirini ve bilyar akım dinamikleri üzerine etkisini açıklamak üzere yaptığı bir başka çalışmada progesteronun kolesistokinin ile oluşan safra kesesi sekresyonunu önemli miktarda engellediği ispatlanmıştır. Erişkin dağ köpekleri ile yapılan bu çalışmada subkutan progesteron uygulanan hayvanlarda safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu % 73+/-8'dan, % 59+/- 8 düşmüştür (25).

Ayrıca serum progesteron konsantrasyonunu düz kaslarda gevşemeyi indükleyerek, safra kesesinde tonusunu azaltmasına ve relaksasyonun artmasına neden olur(26,27)

Bununla birlikte Braverman ve arkadaşları gebelikte serum progesteron düzeyi 3. trimesterde 2. trimesterin iki katına çıktığı halde safra kesesi volümlerinin aynı olduğunu söylemişlerdir(18).

Zuo – Liang Xiao ve arkadaşlarının gebe Guinea domuzları ile yaptığı çalışmada gebelikte zayıflayan safra kesesi kontraksiyonunun bozuk G proteini aktivasyonundan kaynaklanıyor olabileceğini öne sürmüştür ( 28 ).

Sonuç olarak bütün bu veriler göstermektedir ki gebelikteki safra kesesi kontraksiyonunun bozulmasından östrojen değil progesteronlar sorumludur.

### 1.8. ULTRASONOGRAFİ FİZİĞİ

İnsan eli ile ilk ultrasonun oluşturulması 1870'li yıllara kadar uzanır. Ultrasonografi ilk olarak 1912 yılında Titanik yolcu gemisinin bulunması için denenmiş olup başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Daha sonra İkinci Dünya Savaşı sırasında ses yönlendirme ve derecelendirme (SONAR) cihazları ile denizaltıların yeri belirlenmiş ve ultrasonun yararlılığı ispat edilmiştir.

Ultrasonografinin tıp alanında kullanımı 1950'li yıllarda görüntüden çok amplitüdüleri değerlendirildiği A-moda görüntüleme ile başlamıştır. 1970'li yıllarda grı skalanın geliştirilmesi ile ultrasonografi büyük ilerleme kaydetmiştir.

Ultrasonografi ses dalgaları kullanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Cisimlerin titreşimi sonucu ortaya çıkan ses dalgaları elektromanyetik dalgaların tersine longitudinal düzlemde yayılır. Sesin dokuda yayılımı sırasında bir bölümü, farklı yapıdaki dokuların yüzeyinden yansınarak transdüsere geri döner. Sesin dokuda yayılım hızı bilindiğinden, pulsun üretilmesi ve yankının kaydı arasındaki süre hesaplanarak ekonun nereden geldiği hesaplanır ve görüntü oluşturulur. Sesin saniyedeki titreşim sayısına frekans denir. Sesin frekans ölçüsü Hertz'dir. İnsan kulağının duyarlı olduğu frekans aralığı 20- 20000 Hz arasındadır. Bu değerlerin altında frekansa sahip ses dalgalarına infrasonik, üstündeki değerlere ultrasonik ses dalgaları adı verilmiştir.

Ultrasonda kullanılan frekans çok yüksektir. 2-10 MHz'lık frekanslar kullanılmaktadır. Bu kadar yüksek titreşimi elde etmek için piezo-elektrik olayından yararlanılır. Piezo-elektrik olayı quartz gibi bazı kristallerin mekanik ve elektriksel enerjilerini birbirine çevirmesi temeline dayanır. Bu şekilde enerji çeviren seramik diskere transduser adı verilir. Transduser üzerine uygulanan basınç elektrik enerjisine, elektrik enerjisi ise kristallerde genişleme ve daralma şeklinde mekanik enerjiye ve dolayısıyla sese çevrilir. Seramik disklerin kalınlığı, ürettikleri ses frekansı ile ters orantılıdır. Ses frekansı arttıkça görüntü rezolüsyonu artacak, buna karşın penetrasyonda düşüş meydana gelecektir. Tıpta kullanılan ultrason başlıklarına "prob" adı verilir.

Ultrasonik ses dalgaları objeyi geçerken absorpsiyon, saçılma ve yansıma nedeniyle azalmaya uğrar. Absorpsiyon sesin frekansına, dokunun absorpsiyon katsayısına ve dokunun kalınlığına bağlıdır. Yansıma (refleksiyon) ise dört önemli

faktöre bağlıdır. Bunlardan ilki akustik empedanstır. Akustik empedans sesin ilgili dokudaki yayılım hızı ile doku densesinin bir fonksiyonudur. İncelenen dokular arasındaki akustik empedans farkı arttıkça yansıma oranı da artacaktır. Kısaca akustik empedans dokunun ses dalgasının oluşturduğu harekete direncini gösterir. İkinci faktör açıdır. Ses yüzeylere dik olarak geldiğinde geliş açısına eşit bir açı ile yansıyacaktır. Ses bazen öyle bir açı ile doku yüzeyine ulaşır ki sesin tamamı yansır. Bu açıya kritik açı adı verilir. Üçüncü faktör sesin dalga boyu olup sesin yayıldığı yüzeyden küçükse yansıma, büyükse sapma, eşit ise kırılma gerçekleşmektedir. Dördüncü faktör dokunun yüzeyi ile ilgili bir kavramdır. Ses dalgalarının karşılaştığı yüzey düzgün ise yansıma, düzensiz ise sapma meydana gelmektedir. Kırılma (refraksiyon) ses dalgalarını bir ortamdan diğerine geçerken gösterdiği yön değişikliğidir. Daha distaldeki dokunun akustik empedansı düşükse ses demeti dışa, yüksekse içe doğru yer değişirse dalgaları düzensiz yüzeylerde saçılmaya uğurlar.

Kaydedilen iki nokta arasındaki en kısa mesafe geometrik rezolüsyon olarak adlandırılır. Ultrason'un dalga boyu sesin boyutuna ve ses demetinin kalınlığına bağlıdır. Ses demetinin dalga boyu kısaldıkça görüntü kalitesi artacaktır. Ancak dalga boyu azaldıkça sesin penetrasyonu düşecektir. Bu nedenle en iyi görüntü incelen bölgeye ulaşabilen en yüksek frekansa sahip ses demeti ile yapılır. Ses demetinin kalınlığı ise sesin yayılım yönüne dik planlardaki geometrik rezolüsyonu diğer bir deyişle lateral rezolüsyonu sağlar. Ses demeti daraldıkça lateral rezolüsyon artacaktır. Ses demetini daraltmak için transduserin yüzeyi çukurlaştırılarak fokus oluşturulur.

Ultrasonografi ile organizmadan yansıyan ses dalgaları ile görüntü elde edilir. Pulse-echo sistemi ile dokulara saniyede 500- 3000 arasında puls gönderilmektedir. Pulse-echo sisteminin uygulanmasında A- mode(A=amplitüd), B-mode ( B= brightness), M -mode ( M= motion) üç yöntem vardır. A-mode taramada veriler kantitatifdir. İncelenen kesim görülmez. Bu yöntemin en iyi örneği gözün incelenmesidir. B- mode bu yöntemde yankılar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir.

Bu şekilde ışın tüpünde, incelenen kesilin değişik perisistiklerde noktalardan oluşan bir görüntüsü elde edilir. Saniyede birçok resim oluşturulursa dinamik bir görüntü elde edilir. Buna gerçek zamanlı(real-time) görüntüleme denir. B- moda yöntemi diagnostik radyolojide kullanılan ultrasonografik görüntülemenin temelidir.

Ultrason aygıtlarında transduser elemanlarını saniyede yaklaşık bir defa uyandıran bir elektrik akım üreticisi ve yankıları görüntü haline getiren bir alıcı vardır. Alıcı derinlerden gelen ve dolayısıyla zayıflayan ekoları uzaklıklar ile orantılı olarak yükseltir. Buna "attenuasyon kompensasyonu" denilmektedir. Dinamik görüntüleme için ses demeti ile hızlı ve devamlı tarama yapılmalıdır. Bu işlem çok sayıda transduser elementinin elektronik uyanması veya değişik şekillerde hareketi ile sağlanır. Transduserler lineer veya fazlı olabilir. Lineer transdusera çizgi şeklinde dizilmiş çok sayıda transduser elementi belirli bir sıra ile uyanılmaktadır. Görüntünün üçgen şeklinde olduğu taramaya sektör, dikdörtgen şeklinde lineer tarama denirken geniş açılı sektör tarama görüntüsü konveks taramada izlenir.

Ultrason artefaktları bir yüzeyin yanlış yerde lokalizasyonu, ya da yapıya uygun olmayan bir ekojenite görüntülenmesi gibi sonuçlar doğurur. Reverberasyon artefaktı, mesane duvarı gibi reflektif yüzeylerden gelen ekonun bir bölümünün transduser yüzeyinden geri dönerek tekrar reflektif yüzeye çarpması ile oluşur. Reflektif yüzeyin arkasında, yüzeyin transdusera uzaklığına eşit mesafede yüzeyin daha zayıf ekolu bir görüntüsü oluşur. Sıvı koleksiyonlarında veya yoğun akustik gölgeler üzerinde belirir. Mesane ön duvarı altında görülen paralel çizgiler, safra kesesi üst tarafında görülen çamur benzeri görünümün reverberasyon artefaktına örnek gösterilebilir.

Ayna hayali artefaktı, diafram veya rektal gaz gibi şiddetli yansıtıcı özellikteki düzgün yüzeylerde gerçekleşir. Örneğin karaciğerin diaframa yakın lokalizasyondaki bir hemanjiomunda ses demeti önce diaframa sonra hemanjiooma sonra tekrar diaframa

çarparak transdüsere geri döner. Aygıtımız görüntüyü ekonun dönüş süresine göre lokalize edeceğinden diyaframın arkasında hemanjiomun bir ayna hayali oluşacaktır.

Kuyruklu yıldız artefaktı, ses demetinin sürekli titreşim üretecek bir yapıya çarpması ile ortaya çıkar. Sağma tanesi, köpük gibi yapılara çarpan ses demeti bu yapıların titreşmesine ve uzun süre ses üretmesine neden olacaktır. Ard arda transdüsere dönen ekolar ekolar yapıların arkasında sıkışık ekolardan oluşan bir kuyruk görünümü oluşturur.

Akustik gölge veya akustik güçlenme, neden olan yapıların içeriği hakkında önemli bilgiler verir. Akustik gölge sesin neredeyse tamamının gölgeye neden olan yapı tarafından yansıtılmasına veya soğurulmasına bağlıdır. Safra kesesi taşları, böbrek taşları ve kalsifikasyonlar örnek gösterebilir. Akustik güçlenme ise sesi daha az zayıflatan kist gibi oluşumların distalden gelen ekoların aynı seviyedeki parankimden gelen ekolardan daha güçlü olması sonucu ortaya çıkar.

Kırılma artefaktı sesin reflektif yüzeylere eğik çarpması sonucu ortaya çıkar. Ses hızlı yayıldığı bir ortamdan yavaş yayıldığı ortama geçerse kırılma konverjan, tersi olursa diverjandır. Yumuşak doku içerisindeki kistin her iki yanında oluşan gölgeler kırılma artefaktına örnek gösterilebilir.

Kesit kalınlığı artefaktı da ses demetinin kalınlığı, incelenen yapının kalınlığından fazla olduğu durumlarda görülebilir. Kist görüntülenirken ses demetinin bir kısmı kesit planının dışındaki yapılara çarpıp kistin içine projeksiyon olarak kistik yapının içinde pöy veya çamur görünümüne neden olabilir. Bu artefakt nereden basit bir kist, komplike bir kist görünümü verebilir(29).

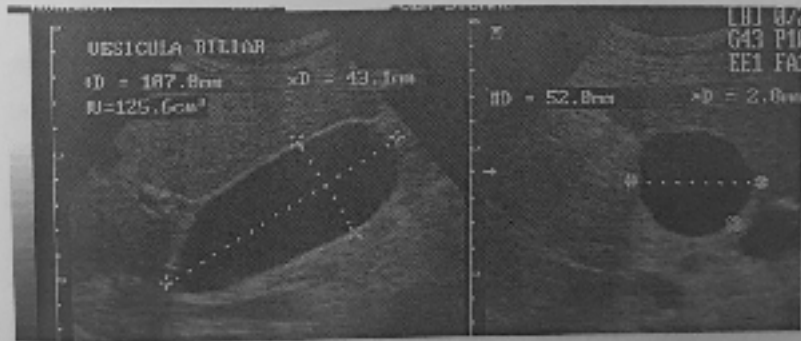
### 1.9. SAFRA KESESİNİN ULTRASONOGRAFİK İNCELENMESİ;

İnceleme 3.5 mHz'lik prob çoğu zaman yeterli iken, zayıf veya safra kesesi anterior yerleşimi kişilerde 5 mHz'lik prob kullanılması daha anlamlı bir inceleme

sağlar. İnceleme süresi ortalama 5-10 dakika kadardır. Alt interkostal aralıklardan veya subkostal yaklaşımla rahatlıkla izlenebilir.

İncelenecek kesenin yeterli distansiyona ulaşması için 6-8 saatlik açlık gerekmektedir. Safra kesesi karaciğer sağ ve sol lobları arasında, ana lobar fissür lokalizasyonunda yerleşimlidir. Safra kesesinin fundusu korpusuna göre daha önde ve lateraldedir. Safra kesesinin kolumu sabit olmasına rağmen fundusu kişiden kişiye belirgin farklılık göstermektedir. Yeterli distansiyona ulaşmış olan safra kesesi akustik bir pencere görevi görür ve lümen içi oluşumların izlenmesini kolaylaştırır. Ultrason probu ile yaklaşık kot kavasına paralel alınan oblik kesit ile safra kesesi uzun aksı görüntülenebilir.

İnceleme kesenin optimal görüntülenebilmesi için supin, sol posterior oblik, otururken hatta prone pozisyonların tamamı kullanılarak yapılabilir. Safra kesesi boyutları ve şekli kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Bu nedenle kesin rakamlar bildirmek oldukça güçtür. Bununla birlikte kesenin anteroposterior çapının 4 cm'in transvers çapının da 5 cm'inin üzerine çıkması, hidrops ya da sistik kanal obstrüksiyonuna bağlı patolojik bir distansiyonu akla getirmektedir. Yine boyutuna bakılmaksızın ovoid şekli kaybedip sferik hal almış keselerde duktus sistikus obstrüksiyonunu düşündürür. Yeterli açlığa rağmen çapı 2 cm'den küçük keseler anormal olarak kontrakte kabul edilir.(29)



Safra Kesesinin 3 Planda Boyut Ölçümü

Kese duvarının kalınlığı 3 mm'dir.Kese kalınlığı 4 mm ve üstünde ise kolelisit, hipoalbuminemi, hepait,asit, kalp yetmezliği akla gelmelidir.Kontrakta keselerde duvar normalden kalındır. Akut kolelisitdeki duvarın ödemi ve / veya ilthabi infiltrasyonuna bağlı hipoekoik çizginin oluşturduğu çift duvar görünümü ileri derecede asitli olgularda da bulunabilir(29).

### 1.9.1. SAFRA KESESİ VOLÜMÜNÜN SONOGRAFİK ÖLÇÜMÜ

1980 yılında Everson ve ark.(7,30) safra kesesi volüm hesabında "silindirler toplama" yöntemini kullanmışlardır. Bu yöntemde safra kesesinin ölçülebilen en uzun longitudinal uzunluğu boyunca 1 cm'lik kesitler alınır. Bu kesitlerin her birinin yükseklik ve genişliği ölçülür. Her bir santim yüksekliğindeki silindire ayrı volüm hesabı yapılır. Ve silindir hacimleri toplanarak toplam kese volümü hesaplanır.

$$V = \sum_{n=1}^n \pi \frac{d^2 \cdot h}{4}$$

Bu formüde her bir silindirin çapı d, yüksekliği h ile gösterilir. Bu yöntem ile yapılan ölçümlerde longitudinal ölçümün en uzun planda yapılamamasına bağlı ortaya çıkabilecek problemi çözmek amacıyla 'E'düzeltilme faktörü uygulanır.

Silindirler toplama her ne kadar doğru ölçüm sonucu verse de çok fazla zaman alıcı idi. Ve 1985 yılında Dodd's ve ark(30). daha pratik bir yöntem olan 'elipsoid yöntem' i geliştirmişlerdir. Bu yöntemde sagittal planda kesenin uzun boyutu, aksiyel planda genişlik ve yükseklik iç duvarlar arasında ölçülür ve volüm  $V = \pi/6 \times (L \times W \times H)$  formülü ile hesaplanır

Burada kesenin uzunluğu L, genişliği W, yüksekliği H ile gösterilmektedir. Bu yöntemde düzeltilme faktörü gerekmez. Dodd ve arkadaşlarının kullandığı bu yöntem silindirler toplama formülünden çok daha pratiktir ve postprandiyal tokluk volümleri her iki metoda incelendiğinde sonuç hemen hemen aynıdır(Bu iki yöntem arasındaki volüm farkı 1,2-+ 0,2 ). Bizde çalışmamızda pratik oluğu ve zaman avantajı nedeniyle bu formülü tercih ettik.

#### 1.10. SAFRA KESESİ MOTİLİTESİ ÖLÇÜMÜNDEKİ METODLAR

Safra kesesi kontraksiyonunu ölçümünde 4 temel teknik kullanılır: - oral kolesistografi, - ultrasonografi, -kolesintigrafi, ve uyarı sonrası safra kesesi kontraksiyonu ile duodenuma atılan bilirubin miktarının ölçümü'dür.

Safra kesesi motilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler açlık volümü (AV), tokluk (rezidüel) volüm(TV), ejeksiyon fraksiyonu(%EF) ve boşalma sabitesidir. Açlık volümü bir gececik açıktan sonraki volümdür. Rezidüel volüm kontraksiyon tamamlandığındaki volümdür ve % EF aşağıdaki formüle hesaplanır:

$$\% EF = [1 - (TV/AV)] \times 100$$

Sintigrafi kullanıldığında volüm ölçülemez fakat EF aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\% EF = [1 - (DPMr / DPMo)] \times 100$$

DPMo Teknesyum 99 m'in açlık sonrası safra kesesindeki miktar iken DPMr ise kontraksiyon sonrası miktardır.

AV, TV, % EF ve boşalma sabitesi kolesistografi veya ultrasonografi ile ölçülebilir. Sintigrafi ile ise yalnızca % EF ölçülebilir. Ultrasonografi volümlerinde hesaplanması ve eşik eden patolojilerinde saptanabilmesi açısından sintigrafiye üstündür(31, 6)

1988 yılında Amberg ve ark.(32) yaptığı çalışma ile ultrasonografinin oral kolesistografiden daha kullanışlı olduğundan bahsetmişlerdir.

Ultrasonografik yolla safra kesesi volüm ölçümü avantajları 1- İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarına ait genişlemelerin, safra taşlarının saptanmasında yüksek duyarlılık göstermesi, 2-Kontrast veya iyonizan maddelere gerek duyulmaması, 3- Güvenli ve hızlı bir yöntem olması, 4- Gastrointestinal hepalik ve bilyer fonksiyonların fazla etkilenmemesi 5-Taşınabilirliği 6-Birçok organın eşzamanlı değerlendirilebilmesidir (33).

## II.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın amacı sağlıklı gebeler ile sağlıklı kontrol grubunun safra kesesi açıklık volümleri(AV), tokluk volümlerinin(TV) ve kese ejeksiyon fraksiyonlarının(EF) belirlenerek, bu iki grup arasında ve trimesterler arasında kese işlevselliği açısından fark ya da benzerliği saptamaktır.

Çalışma 2002 -2003 yıllarında Dr. Muhtetin Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi polikliniklerine başvuran 50 gebe ve 20 gebe olmayan kadın olmak üzere iki sağlıklı grupta yapıldı.

Bu çalışmada ilk grubu oluşturan olgular, kadın doğum polikliniğine rutin gebe muayenesi için gelen, çalışma prosedürü anlatılan gönüllü gebelerden oluşmakta idi. İkinci grup ise herhangi bir dispeptik şikayeti olmayan ve bilinen sistemik bir rahatsızlığı bulunmayan kadınlardan oluşan kontrol grubu idi. Her iki grupta safra kesesinde ve/veya koledokta taşı, batında benign ya da malign asiti, diyabet ya da kronik böbrek yetmezliği olanlar ile intrahepatik safra yolları ve koledok kanalı normalden geniş olanlar incelemeye alınmadı.

Kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 28,25+/- 4,62, gebe grubun yaş ortalaması ise 26,7+/- 4,86 idi.

Gebe grupta gestasyonun 0- 14. haftasındakiler 1. trimester, 15-28. haftasındakiler 2. trimester, 29- 42. haftasındakiler 3. trimester kabul edilerek grup içi yüzdeleri tablo 2.de gösterilmiştir.

Tablo 2: Gebe grupta trimesterlere göre dağılım

GEBE GRUP	SAYI	GRUP İÇİ YÜZDE
1. TRİMESTER	15	30
2. TRİMESTER	22	44
3. TRİMESTER	13	26
TOPLAM	50	100

Çalışmada Hitachi EUB-450 ve Hitachi EUB-6000 ultrasonografi cihazlarının 3.5 MHz'lık konveks probunu kullanılmıştır.

Her iki gruptaki olgulara yaşı, boyu, kilosu, gebelik haftası, kaçınıcı gebeliği olduğu, ailede safra kesesi hastalığı olup olmadığı soruldu.

Yöntem olarak gebe grup ve kontrol grubunda 8 saatlik açlık sonrası kolosistosonografik inceleme yapıldı ve silindirik yöntemle açlık kese volümü hesaplandı. Daha sonra gruplara 80 gr. çikolata 1 bardak su eşliğinde yedirildi. Çikolatanın bitiminden 45 dakika sonra tokluk volümü değerleri ölçüldü. Sagittal kesitlerde en büyük aks uzunluk, uzunluğu dik kesen yükseklik ve transvers planda genişlik değerleri ölçüldü. Bu boyutlar kullanılarak silindirik yöntemle açlık ve tokluk volümleri hesaplandı. Ve açlık ve tokluk volümleri kullanılarak keselerin ejeksiyon fraksiyonları  $EF = (1 - TV/AV) \cdot 100$  formülü kullanılarak hesaplandı.

Vücut kitle indeksi  $\text{kilo(kg)} / \text{boy(m)}^2$  formülü ile hesaplandı. Yaş, hacim, VKİ, parite ve gebelik haftası istatistiksel olarak normal dağılım göstermediğinden standartlar göz önüne alınıp gruplandırmalara gidildi.

### III. BULGULAR:

Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 29,25 $\pm$  4,62, gebe grubun yaş ortalaması ise 26,7 $\pm$  4,88 idi (Tablo-3).

Tablo 3: Her iki grupta yaş ortalamaları.

GRUP	YAŞ ORTALAMASI	STANDART SAP.	YAŞ ARALIĞI
GEBE	26,70	4,88	18- 37
KONTROL	29,25	4,62	21- 37

Bu iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptandı (t :1,96, p> 0,05). Gebe ve kontrol grubunun her ikisinde de AV,TV ve EF değerleri yaş ile korrelasyon göstermemektedir.

VKI (Vücut kitle indeksi) ile AV, TV ve EF değerlerinin karşılaştırılması VKI gruplarındaki veri sayısı yetersizliği nedeniyle yapılamadı.

Her iki grup pariteleri açısından değerlendirildiğinde tablo 4.'teki sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Tablo 4: Paritelerine göre her iki grupta dağılım

GRUP	PARİTESİ 1	PARİTESİ 2	PARİTESİ 3 VE ÜSTÜ
GEBE	23(%46)	11(%22)	16(%32)
KONTROL	6(%30)	9(%45)	5(%25)

Gebe grubunda trimesterlere göre açlık ve tokluk volümlerinin dağılımı tablo 5.te gösterilmiştir.

Tablo 5: Gruplara göre AV, TV ve EF ortalamaları

GRUPLAR		AV ORT.	TV ORT.	EF ORT.
GEBE	1.TRİMESTER	22.11+/- 9.6	7.86+/- 3.10	60.73+/- 6.5
	2.TRİMESTER	23.05+/- 9.33	11.31+/- 5.65	49.30+/-22.7
	3.TRİMESTER	41.44+/-12,75	23.69+/- 6.67	41.30+/-15.1
KONTROL		22.73+/- 7.09	8.52+/- 3.26	60.20+/-15.36

Tek yönlü varyans analizi yapılarak elde olunan sonuca göre açlık volümleri (AV) ortalamaları açısından trimesterler arasında anlamlı fark saptanmıştır( $p<0.001$ ). Bu üç grup arasındaki farkı irdelemek amacıyla Bonferroni testi yapıldığında 1. ve 2. trimester arasında AV açısından anlamlı fark olmadığı( $p>0.05$ ), 1. ve 3. trimesterler ve 2. ve 3. trimesterler arasındaki farkın ise anlamlı olduğu saptanmıştır( $p< 0,001$ ).

Aynı şekilde tek yönlü varyans analizi yapılarak elde olunan sonuca göre tokluk volümleri (TV) ortalamaları açısından trimesterler arasında anlamlı fark saptanmıştır( $p<0.001$ ). Yine üç grup arasındaki farkı irdelemek amacıyla Bonferroni testi yapıldığında 1. ve 2. trimester arasında TV açısından anlamlı fark olmadığı( $p>0.05$ ), 1. ve 3. trimesterler ve 2. ve 3. trimesterler arasında ise anlamlı fark olduğu saptanmıştır( $p< 0,001$ ).

Gebe gruplarında elde olunan değerler üzerinden hesaplanan Ejeksiyon Fraksiyonu(EF) değerleri göz önüne alındığında trimesterler arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur( $p< 0.05$ ). EF ortalama değerleri açısından 1. ile 2. trimesterler arasında ve 2. ile 3. trimesterler arasında fark yokken( $p>0.05$ ), 1. ve 3. trimesterlerin EF ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur( $p<0.05$ ).

1. ve 2. Trimester gebelerin AV, TV ve EF ortalama değerleri, kontrol grubu AV, TV ve EF'leri kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır( $p>0.05$ ).

3. Trimester gebelerin AV, TV, EF ortalama değerleri ile kontrol grubu AV, TV, EF ortalama değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur( $p<0.001$ ).

Paritelerine göre gebe ve kontrol grupların AV ortalama değerleri tablo 6'da gösterildiği gibidir.

Tablo 6: Paritelerine göre AV ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması.

GRUP	PARİTE 1	PARİTE 2	PARİTE 3 +
GEBE	25,68±/ 8.11	22.72±/11.64	33.56±/17.82
KONTROL	21.55±/ 4.86	23.64±/ 7.84	22.50±/ 9.05

Bu değerler göz önüne alınarak yapılan Mann-Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W Testine göre aynı paritedeki gebe grup ile kontrol grubu AV'leri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı( $p>0.05$ ).

Gebe grup içerisinde paritelerine göre AV ortalamaları karşılaştırıldığında ise (Kruskal-Wallis=K-W ) istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı( $P>0.05$ ).

Paritelerine göre gebe ve kontrol grupların TV ortalama değerleri incelendiğinde ise tablo 7'deki değerler elde olunmuştur.

Tablo 7: Paritelerine göre TV ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması.

GRUP	PARİTE 1	PARİTE 2	PARİTE 3 +
GEBE	13.20±/7.02	10.11±/ 6.13	16.24±/10.20
KONTROL	7.41±/ 2.37	7.30±/ 3.08	12.04±/1.95

Bu değerler göz önüne alınarak yapılan Mann-Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W Testi'ne göre paritesi 1 olanlar içinde gebelerle kontrol grubu arasında TV açısından anlamlı fark saptanmıştır( $p<0.05$ ). Ancak paritesi 2 ve paritesi 3+ olanlar içerisinde gebelerle kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı( $p>0.05$ ).

Gebe grup içerisinde paritelerine göre TV ortalamaları karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı( $P>0.05$ ).

Paritelerine göre gebe ve kontrol grupların EF ortalama değerleri ise tablo 8 'de gösterildiği gibidir.

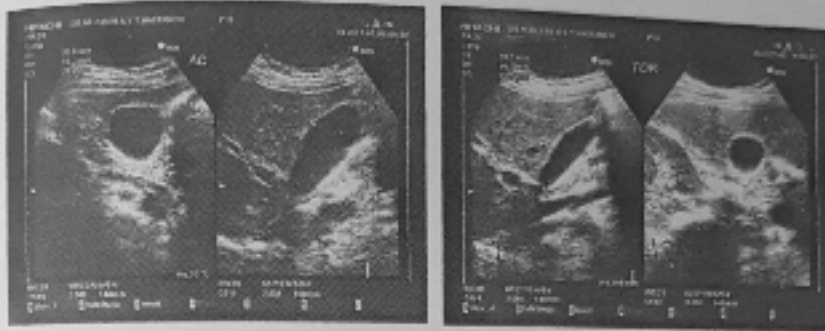
Tablo 8: Paritelerine göre EF ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması.

GRUP	PARİTE 1	PARİTE 2	PARİTE 3 +
GEBE	48,00+/-20,54	55,63+/-18,74	51,12+/-21,49
KONTROL	64,83+/- 10,38	66,77+/- 13,53	42,80+/-10,81

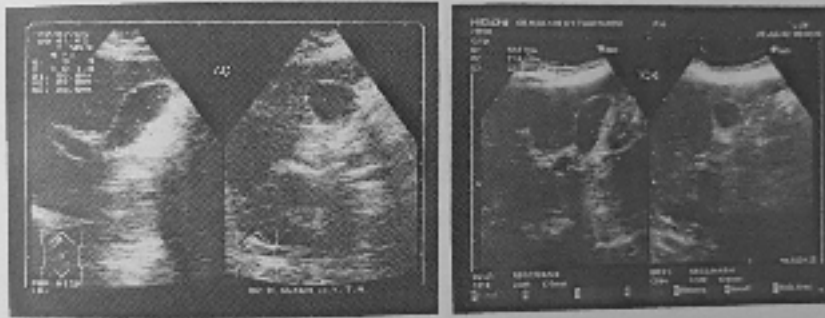
Bu değerler göz önüne alınarak yapılan Mann-Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W. Testine göre aynı paritedeki gebe ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ).

Gebe grup içerisinde paritelerine göre EF ortalamaları karşılaştırıldığında ise (Kruskal-Wallis) istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı( $P>0,05$ ).

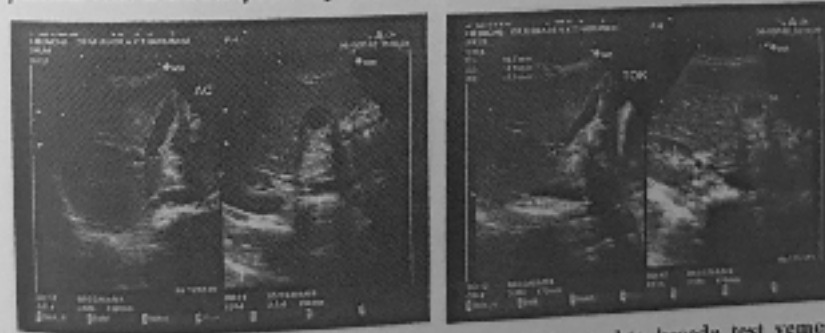
## GÖRÜNTÜLER



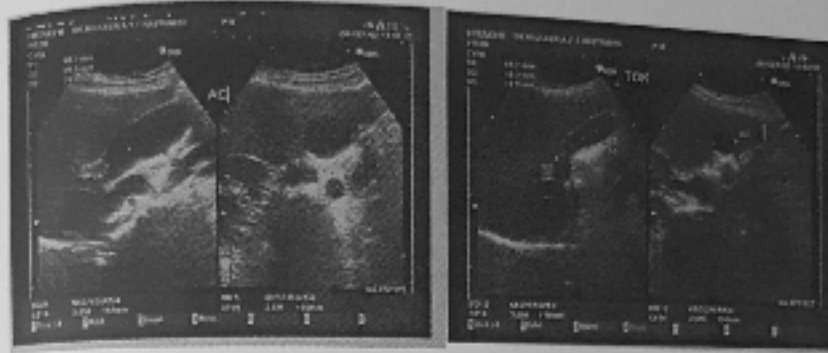
Resim 1: 16 Haftalık paritesi 1 olan gebede yüksek açlık volümü ve test yemeği sonrası yeterli kese kontraksiyonu saptandı.



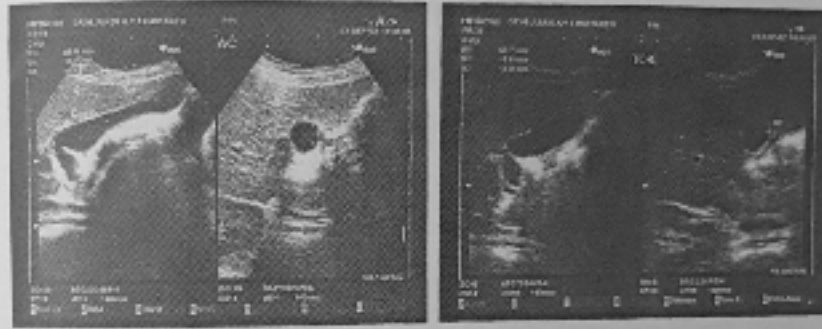
Resim 2: 38 Haftalık paritesi 2 olan gebede test yemeği sonrası göreceli yetersiz kese kontraksiyonu saptandı.



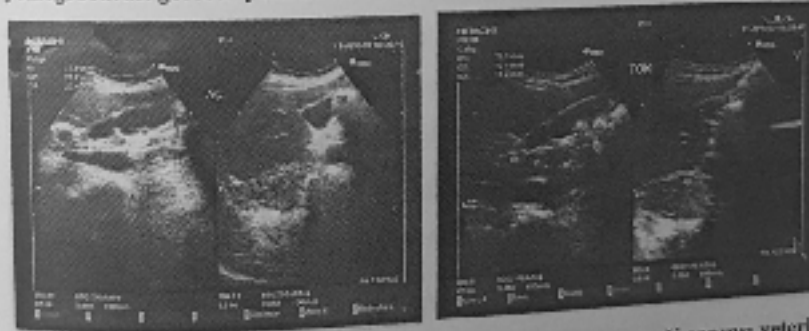
Resim 3: 32 haftalık paritesi 2 olan gebede kontrakte kesede test yemeği sonrası volüm değişikliği saptanmadı.



Resim 4: 7 haftalık paritesi 3 olan gebede test yemeği sonrası yeterli kese kontraksiyonu saptandı.



Resim 5: Paritesi 4 olan bulantı şikayeti olan kontrol grubu olgusunda test yemeği sonrası göreceki yetersiz kese kontraksiyonu saptandı.



Resim 6: Paritesi 1 olan kontrol grubu olgusunda test yemeği sonrası yeterli kese kontraksiyonu saptandı.

#### IV. TARTIŞMA

Gebelik, geç dönemde artan progesteron ve östrojen hormon düzeyleri nedeniyle safra stazının oluşması ve safra içeriğinin değişimine bağlı olarak safra kesesi patolojileri için predispozan kabul edilmektedir(34,35, 36).

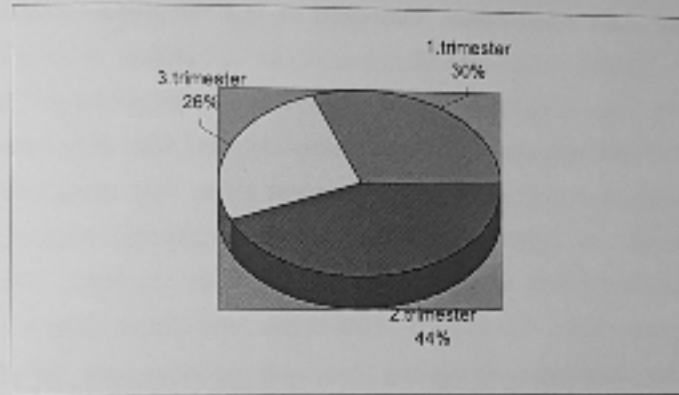
Everson ve Braverman çalışmalarında gebelik sırasında bilyer lipid metabolizması ve safra kesesi fonksiyonunda önemli değişiklikler olduğundan ve bu durumun da kese patolojilerinin artmasına neden olduğundan söz etmişlerdir. Everson ve arkadaşları gebeliğin son dönemlerinde safranin litojenik kolesterol açısından doymaya başladığını ve tamamen boşalmadığını böylece safra kesesinde litojenik safra stazları oluştuğunu belirtmişlerdir. Bununda safra kesesi taşı riskinin artmasına neden olduğunu söylemişlerdir(7,17,37,38).Çamur oluşumu gebelik dönemi ile ilişkilidir ve gebelik sonrasında kendiliğinden düzelme eğilimindedir(18). Maringhini ve arkadaşları ise gebeliğin son dönemlerindeki safra kesesi hipomotilitesinin safra kesesinde çamur oluşumunu desteklediğini çalışmaları ile ispatlamışlardır(19). Biz de *çalışmamızı safra taşı, safra çamuru gibi patolojilere neden olan safra kesesi hipomotilitesinin, gebelikle ilişkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirdik.*

Ultrasonografi safra kesesi volümlerinin hesaplanabilmesi ve eşlik eden patolojilerin de saptanabilmesi açısından sintigrafiye üstündür(6,31,32,33,39,40,) ve oral kolesistografiden daha kullanışlıdır. Biz de bu nedenlerle *çalışmamızda ultrasonografi tekniğini kullanmayı tercih ettik*

Safra kesesi fonksiyonunun değerlendirilebilmesi için Kapıcıoğlu standart likit test yemeği, Braverman, Everson ve Radberg ise likid veya mikst test yemeklerini tercih

etmişlerdir. Biz de çalışmamızda hasta tarafından toleransı kolay olan, kolay bulunabilir, ekonomik ve safra kesesi kontraktilesi için anlamlı miktarda yağ içeren çikolatayı kullanmayı tercih ettik.

Çalışmamızda izlediğimiz 0-3 trimesterden toplam 50 gebenin trimesterlere göre grup içi dağılımı aşağıdaki gibidir.



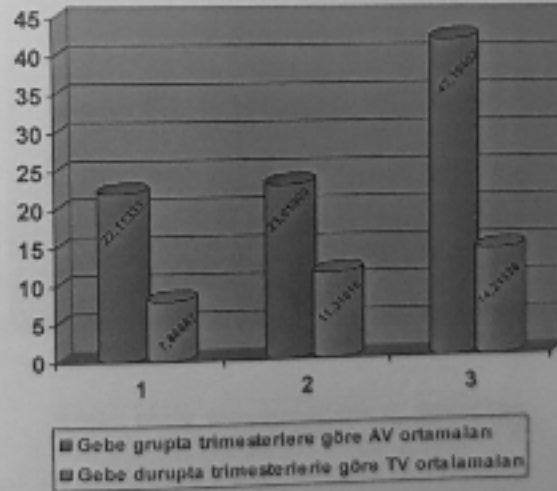
**Gebe grupta trimesterlerin dağılımı**

Yaşın safra kesesi taş hastalığında önemli bir faktör olduğu saptanmıştır (41,42). Bazı çalışmacılar göstermiştir ki, safrada kolesterol saturasyonu yaşla artar. Bunun sebebi hepatic kolesterol sekresyonunun yaşla artıp safra asidi yapımının azalmasıdır. (43) Çalışmamızda gebe grubunun yaş ortalaması ise  $26,7 \pm 4,86$  idi (Tablo-3). Gebe ve kontrol grubunda AV, TV ve EF değerleri yaş ile korelasyon göstermemektedir. Buradan ulaşılabilecek sonuç yaşla safra kesesi taş hastalığının sıklığının artışıdır. safra kesesi dismotilesinin birinci sorumlu olmasıdır. Diğer birçok çalışmacının saptadığı gibi safra kesesi taş hastalığının patogenezinde safra içeriği (litijenik safra oluşumu) daha fazla sorumludur.

Gebelerde safra kesesi motilesi konusunda 90'lı yıllarda Radberg, Everson, Braverman, Ylöstalo tarafından dört ayrı çalışma yapılmış ve hepsi aynı sonuçları

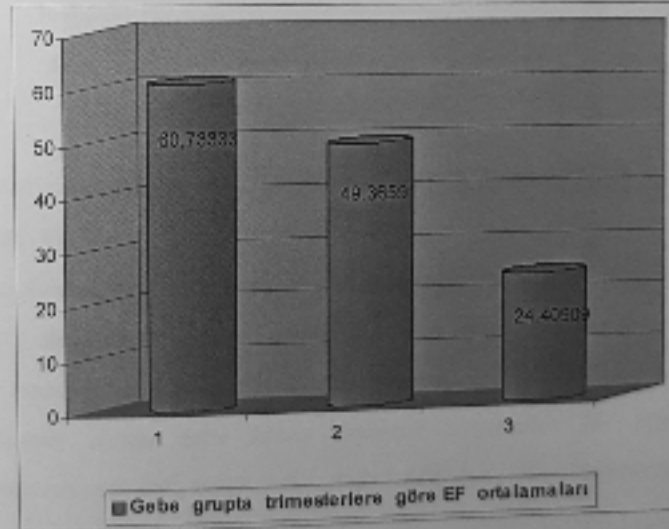
vermiştir. Bu dört çalışmada gebe kadınlarla kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Ve sonuçlar göstermektedir ki AV, TV ve gün boyunca safra kesesinde kalan hacim gebeliğin geç dönemlerinde iki katına çıkar. Volümdeki artış ilk 20 hafta devam eder. Yirmi haftadan sonra yavaşça azalır ve postpartum ikinci haftada hızla normale döner (7).

2000 yılında Kapıcıoğlu ve arkadaşları (21) yaptığı çalışmada üçüncü trimester ve postpartum gruplarında açlık ve postprandial ortalama safra kesesi volümlerini kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırmıştır. Ve açlık volümü gebeliğinin son üç ayındaki bayanlarda kontrol grubundan % 75 daha fazla bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Postpartum grubun açlık volümü ise gebe gruptan %37.9 daha düşüktü ( $p > 0.02$ ). Ayrıca postpartum grubun açlık volümü kontrol grubundan ise %23.8 daha büyüktü ( $p > 0.05$ ). Test yemeğinin yenmesinden sonraki ölçümlerde gebeliğin son trimester ve postpartum gruplarında tokluk volümü ortalama değerleri kontrol grubunun tokluk volümü ortalama değerlerinden anlamlı-önemli düzeyde farklı bulunmuştur ( $p < 0.02$ ). Bu çalışmada safra kesesi taşı oluşumunda gebeliğin son trimesterinde safra kesesi yetersiz sekresyonunun etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçlarında bu görüşü destekler niteliktedir.



Çalışmamızda gebe grup kendi içinde de AV ortalama ve TV ortalama değerleri açısından ele alınmıştır. AV ortalama ve TV ortalama değerleri açısından 1. ve 2. trimester arasında anlamlı fark olmadığı ( $p>0.05$ ), 1. ve 3. trimesterler ile 2. ve 3. trimesterler arasındaki farkın anlamlı olduğu ( $p<0.001$ ) saptanmıştır. Buradan şu sonuca ulaşabiliriz ki, gebelerde safra kesesi volümleri fizyolojik olarak artan serum progesteron düzeyi ile doğru orantılı olarak 3. trimesterde belirgin artış gösterir.

Sean Tierney tarafından erişkin dağ köpekleri ile yapılan çalışmada subkutan progesteron uygulanan hayvanlarda safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu % 73+/-6'dan, % 59+/- 3'e düşmüştür. Gebelikte uzun süreli yüksek progesteron değerlerinin Oddi sfinkteri ve bilyer akım dinamikleri üzerine etkisini açıklamak üzere yapılan çalışmada progesteronun kolesistokinin ile uyarılan safra kesesi sekresyonunu önemli miktarda engellediği ispatlanmıştır. (25). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçta EF ortalama değerleri açısından 1. ile 2. trimesterler arasında ve 2. ile 3. trimesterler arasında fark yokken 1. ve 3. trimesterlerin EF ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur



## V. ÖZET

Gebeliğin safra kesesi üzerine etkilerini incelemek amacıyla 50 gebe ve 20 kontrol hastasında 8 saatlik açlık sonrası ve test yemeğinin alınmasından 45 dakika sonra sonografik olarak safra kesesinin üç boyutu ölçüldü. Bu değerler üzerinden AV, TV değerleri silindirik formülle hesaplandı, AV ve TV değerleri kullanılarak kese EF değerleri elde edildi. Ortaya çıkan veriler hem gebe grup içinde trimesterler arasında, hem de gebe grupla kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

Gebe ve kontrol grubunda AV, TV ve EF değerleri yaş ile korelasyon göstermemiştir.

Gebe grubunda trimesterler arası AV ortalama ve TV ortalama değerleri incelendiğinde 1. ve 2. trimester arasında anlamlı fark saptanmazken, 1. ve 3. trimesterler ile 2. ve 3. trimesterler arasında anlamlı fark saptanmıştır. Buradan da, gebelerde safra kesesi volümlerinin - *fizyolojik olarak artan serum progesteron düzeyi ile doğru orantılı olarak* - 3. trimesterde belirgin artış göstermekte olduğu sonucuna varılmıştır. EF ortalama değerleri açısından 1. ile 2. trimesterler arasında ve 2. ile 3. trimesterler arasında fark yokken 1. ve 3. trimesterlerin EF ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Aynı paritede olan gebe ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise sadece paritesi 1 olanlarda TV ortalama değeri açısından anlamlı fark saptandı. Ayrıca bu gruplar arasında safra kesesi EF ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olması safra kesesi taşlarının oluşumunda sadece kese fonksiyonunun değil aynı zamanda safra içeriğinin de katkısının önemini akla getirmiştir.

## VI. KAYNAKLAR

1. Odar İ.V., Anatomi Ders Kitabı-, On birinci baskı, Hacettepe Taş Yay 2.cilt. Sf 134-136, 1979.
2. Değeri Ö., Cerrahi Gastroenteroloji, İst Tıp fak.vakti: 352-356, 1984.
3. Mariano SH. Histoloji Atlası. V. Baskı. Güven Yay S: 170, 1981.
4. Kayalı H. İnsan Embryolojisi, 3. baskı. Atlas Yay. S: 204, 1981.
5. Ryan jp: Motility of the gallbladder and biliary tree .In Johnson L(sds): Physiology of the Gastrointestinal tract. New York, Raven press, 473, 1981.
6. Everson G T Gallbaldder function in gallstone disease. Gastroent. Clin. Of North America Vol. 20. No. 1. March 1991
7. Everson G T. Gastrointestinal motility in pregnancy .Gastroent. Clin of N America. 21 751-760, 1992
8. Guyton AC. Medical Physiology. W.B.Saunders Company. 7 Edition.s: 781-83, 1985.
9. Fisher RS, Rock E., Malmud LS. Gallbladder emptying response to sham feeding in humans. Gastroenterology ; 80: 854-7, 1986.
10. Hopman WPM, Jansen JBMJ, Rosenbusch G, et al. Cephalic stimulation of gallbladder contraction in humans: Role of cholecystokinin and the cholinergic system. Digestion ; 38: 197- 203, 1997.

11. Yamamura BYT, Takahashi T, Kusunoki M, et al. Gallbladder dynamics and plasma cholecystokinin responses after meals, oral water, or sham feeding in healthy subjects. *Am J Med Sci* ; 295 : 102 - 7, 1988.
12. Konturek JW, Konturek SJ, Kurek A, et al. gallbladder dynamics and plasma cholecystokinin responses after meals, oral water, or sham feeding and ordinary feeding in man. *Gut*. 30 : 1136-42, 1989.
13. Ryan JP. Motility of the gallbladder and biliary tree. In: Johnson RJ, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*, 2 ND ed. New York : Raven Press, ; 695-721, 1987.
14. Malesci A., De Fazio C, Festorazzi S, et al: Effect of loxiglumide on gallbladder contractile response to cerulein and food in humans. *Gastroenterology* 98: 1307-1310, 1990.
15. Radberg G, Asztely M, Cantor P, Rehvelt JF, Jarnfeldt-Samsone A., Svarvik J. Gastric and gallbladder emptying in relation to the secretion of cholecystokinin after a meal in late pregnancy. *Digestion* 1989; 42: 174-80.)
16. Barbara L, Sama C, Morselli LAM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: The Sirmione Study. *Hepatology* ;7:913-7, 1987
17. Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *Neagl J Med*; 302:362-4, 1980
18. Kern F Jr, Everson GT, DeMark B. et al. Biliary lipids, bile acids and gallbladder function in human female. Effects of pregnancy and ovulatory cycle. *J Clin Invest*; 68:1229-42, 1981
18. Maringhini A, Marceno MP, Lazzarone F, et al. Sludge and stones in gallbladder after pregnancy. Prevalance and risk factors. *J Hepatol*; 5:218-23, 1987
20. Ylöstalo P, Kirkinen P, Heikkinen J, Maantausta o. Gallbladder volume in cholestasis of pregnancy. *N Engl J Med* ; 304:359, 1981.

21. Kapıcıoğlu S, Gürbüz S, Danalıoğlu A, Şentürk Ö, Uslu M. Measurement of gallbladder volume with ultrasonography in pregnant women. *Can. J. Gastroenterol* Vol 14 No5, 403-405. May 2000.
22. Diamond JM. Transport mechanism in the gallbladder. In: Code CF, ed. *American Physiology Society. Handbook of Physiology*, section 5, vol 5 251-262, 1968.
23. Van Os CH, Jegers JF. Correlation between (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-activated ATP ase activities and the rate of isotonic fluid transport of gallbladder epithelium. *Biochim Biophys Acta* ; 241: 89-96, 1971.
24. Davis RA, Kern F J, Showalter R, Sutherland E, Sinensky M, Simon FR. Alterations of hepatic Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase activities and bile flow by estrogen: effects on liver surface membrane lipid structure and function. *Proc natl Acad Sci USA* ; 75: 4130-4134, 1978.
25. Tiemey S, Nakeeb A, Wong O., Lipsett P., Sostre S., Pitt A, Henry., Lillemoe K. Progesterone alters biliary flow dynamics. *Annals of surgery*. Vol 229, No 2, 205-209, 1999.
26. Crews JK, Khalil RA. Antagonistic effects of 17 beta-estradiol, progesterone and testosterone on Ca<sup>2+</sup> entry mechanism of coronary vasoconstriction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ; 19: 1034-40, 1999.
27. Glusa E, Graser T, Wagner S, Oettel M. Mechanism of relaxation of rat aorta in response to progesterone and synthetic progestins. *Maturitas* ; 15: 181-91. 1997
28. Zuo – Liang Xiao et al. Mechanisms of gallbladder hypomotility in pregnant guinea pigs. *Gastroenterology*; 116:411-418. 1999
29. Tuncel E. *Klinik radyoloji*, Güneş & Nobel. 72-83, 310-326. Birinci Baskı, 1994
30. W. J. Dodds, W. J. Groh, Reda M.A, Darweesh, Thomas L, Lawson, Soad M.A, Kishk, Mark K, Kern. Sonographic Measurement of Gallbladder Volume. *AJR*, 145:1009-1011. November 1985.

31. Sutton D. Textbook of Radiology and Medical Imaging. Vol II, Fifth Edition, 811-947. Churchill Livingstone, 1992.
32. Amberg JR, Leopold GR. Is oral Cholescystography Still Useful? AJR 151: 73-74, 1988
33. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound, Vol I. 106-144 Mosby, 1991
34. Deutchman ME, Connor P, Picardo G, et al: Maternal gallbladder assesment during obstetric. J of Fam. Pract. 39: 33-37, 1994
35. Davis A, Katz VL, Cox R: Gallbladder Disease in pregnancy The Journal of Reproductive Medicine 40: 759,762, 1995
36. Sell A, Oats JN, Acton CM, et al: effects of pregnancy in gallstone formation. Aust NZ J Obstet Gyn. 29: 388-389, 1989.
37. Conrad MR, Jones JO, Dietch Y. Significance of low level echoes within the gallbladder. Am J Roentgenol 132: 967-972, 1979.
38. Glancy JJ, Goddard J, Pearson DE. In vitro demonstration of cholesterol crystal high echogenicity relative to protein particles. J Clin Ultrasound 8: 27-29, 1980.
39. Berk RN, Ferrucci JT, ForstmanJS, et al: The radiological diagnosis of gallbladder disease. Radiology 141: 49-54, 1981.
40. Cooperberg PL, Burhenne HJ: Real time ultrasonography\_ Diagnostic Technique of choice in calculous gallbladder. C J rad 123-127-1983
41. Everson GT, McKinley C, Lawson M : Gallbladder function in the human female : effect of the ovulatory cycle, pregnancy and contraceptive steroids. Gastroenterology 82: 711-719, 1982.
42. Grepco Prevalance of gallstone disease in a well defined Swedish population..a prospective necropsy study in Malmö. Scan J Gastroenterol 12: 341-346, 1977

43. Einarson K, Nilsell K, Leijed B, Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and epidemiological aspect. *Am J Dig Dis* 20: 735-740, 1975
44. Hopper KD, Landis Jr, Meilstrup JW. The prevalance of asymptomatic gallstones in general population. *Invest Radiol* Nov 26(11): 939- 45, 1991.