

Karaciğer Kökenli Serum Alkalen Fosfataz (Saf) Yüksekliği Koledok Eksplorasyonu (KE) İçin Bir Endikasyon Olabilir mi?

Dr. M. Metin BELVİRANLI, Dr. Adil KARTAL, Dr. Adnan KAYNAK,
Dr. Faruk AKSOY, Dr. Ömer KARAHAN, Dr. Güven BEKDEMİR, Dr. Kemal TAYFUR

Özet: Koledokta kısmi bir tıkanma olduktan ne kadar sonra serum alkalen fosfataz (SAF) ın yükseldiği ve serum bilirubini (SBI) ile korelasyonunu incelemek için bir deneysel çalışma planlandı. Ayrıca kliniğimizde tetkik ve tedavi edilen koledok taşı olguları özellikle SAF ve SBI korelasyonu açısından değerlendirildi. Deneysel çalışmada deney grubu köpeklerin koledoku içine, koledoku tam tıkamayacak şekilde steril inert kürelerden ikişer adet yerleştirildi. Kontrol grubu köpeklerde aynı işlem koledok içine kürelerden konulmadan tamamlandı. Her iki grupta SAF, SBI, transaminazlar ve laktik dehidrogenaz (LDH) preoperatif ve postoperatif 1,3,5,7,10,15 ve 20. günlerde alınan kanlarda çalışıldı. Deney grubunda SAF değerlerinde çalışma öncesine göre tüm deneklerde yükselme görüldü, 3-7. günlerde en yüksek düzeye ulaştı. Her iki grup karşılaştırıldığında deney grubunda SAF yükselmesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, SBI, transaminazlar, LDH yükselmesinin anlamsız olduğu tesbit edildi. Klinik çalışmaya alınan 77 koledok taşı olgusundan 30'unda klinik sarılık tesbit edilmedi. SAF sonuçları, SBI sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda yüksek bulundu. Hem deneysel hem de klinik çalışmanın sonuçlarına göre hepatik orijinli SAF yüksekliğinin SBI'ye göre koledok taşlarında daha hassas bir parametre olduğu ortaya çıkmaktadır. Hepatik orijinli SAF yüksekliği, ya diğer endikasyonların katkısıyla ya da tek başına koledok eksplorasyonu için bir endikasyon olabilir.

Summary: CAN HEPATIC SERUM ALKALINE PHOSPHATASE BE AN INDICATION FOR CHOLEDOCHUS EXPLORATION?

An experimental and clinical study was carried out to investigate the relationship between serum alkaline phosphatase (SAP) and serum bilirubine (SBI) levels. In the experimental studies, two sterile spheres of 4-5mm in size were placed into common bile duct (CBD) of 8 dogs to create a partial obstruction (experimental group). Sham operation was completed with choledochotomy and primary suture (Control group). In each group, SAP, SBI, transaminase (SGOT, SGPT) and lactic dehydrogenase (LDH) enzyme levels were determined preoperatively. The results were compared with each other. The values compared for SBI, transaminase and LDH for both groups did not change significantly. However SAP levels of experimental group increased significantly than the control group. The elevation in the SAP level was peaked at the 3rd day and leveled off until the 7. day and decreased later on postoperatively. In the clinical aspect of this study 77 patients with CBD stones were included. Contrary to the expectation, 30 patients did not have jaundice. The number of the patients with elevated SAP was significant compared to the number of patients with elevated SBI levels. In each study, postoperatively. SAP levels declined more slowly than SBI levels. The results of experimental and clinical studies revealed that hepatic SAP can be high in CBD stones and we imply that it should be an indicative measure for CBD exploration.

Anahtar Kelimeler: Serum alkalen fosfataz, serum bilirubin, koledok taşı.

Key Words: Serum alkaline phosphatase, serum bilirubine, common bile duct stone.

Kolesistektomi sırasında koledok eksplorasyonu(KE) için bir takım endikasyonlar bulunmaktadır. Koledokta taş palpe edilmesi, koledokun geniş olması, hastanın sarılıklı olması veya hikayesinde sarılık bulunması mutlak endikasyonlardır. Diğer endikasyonları ise tekrarlayan ateş ve titremeler (kolanjit), bilier pankreatit, safra kesesinde multipl küçük taşlar ve safra yollarına ait semptomları olan taşsız kolesistittir (1). Bu KE endikasyonlarının bir kısmı güvenilir olmaktan uzaktır, negatif koledok eksplorasyonuna yol açabilmektedir. Bunu önlemek için sistik kanal yoluyla operatif kolanjiografi yapılması tavsiye edilmektedir. Bu yolla klinik kuşku olmadığı halde %3-7 olguda koledok taşı saptanabilmektedir (2,3). Sarılık olmadığı halde %5.6 olguda taşlar grafide gösterilebilmektedir (4). Koledoku açmak hastada morbidite oranını yükseltir, hastanede kalma süresini uzatır (5). Koledokta mevcut patolojileri atlamak hastayı reoperasyon, endoskopik papillotomi gibi başka girişimlere maruz bırakabilir (5). Sonuç olarak KE endikasyonları olmadığı halde koledokta taş ihtimali olabilmektedir (6).

Görüntüleme yöntemlerinin giderek geliştiği günümüzde karaciğer fonksiyon testleri hepatobiliyer hastalıkların tanısında önemini korumaktadır. Koledok taşlarında SAF'ın önemi büyüktür. Özellikle iktersiz hastalarda serum bilirubini (SBİ) artışı söz konusu olmadığı halde SAF yüksekliği, hepatobiliyer kökenli olduğu ortaya konduğunda oldukça önemlidir, cerrahı uyarmalıdır (7). Ancak SAF'ın hangi organdan çıktığını ortaya koyacak kolay uygulanabilir testler halen mevcut değildir.

Koledok taşları geliştikten ya da koledokta kısmi bir tıkanma olduktan ne kadar sonra SAF'ın yükseldiği ve SBİ ile korelasyonu konusuna açıklık getirmek üzere bir deneysel çalışma düzenledik. Yine bu çalışmaya paralel kliniğimizde tetkik ve tedavi edilen koledok taşlarını özellikle SAF ve SBİ korelasyonu açısından değerlendirdik. Karaciğer kökenli SAF yüksekliğinin koledok eksplorasyonu için bir endikasyon olup olmayacağını ortaya koymaya çalıştık.

MATERYAL ve METOD

Deneysel çalışma: 1991-1992 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 15 ile 20 Kg arasında değişen 14 sokak köpeği kullanıldı. Köpekler iki gruba ayrıldı. Birinci grupta (deney grubu) 8, ikinci grupta (kontrol grubu) 7 köpek vardı. Her iki gruptaki bütün köpeklerden çalışma öncesi alınan kan örneklerinden SAF, SBİ, transaminazlar ve LDH çalışıldı. Ketamin+Rhompun ile yapılan genel anestezi altında birinci gruptaki deneklerde sağ subkostal kesi ile karına girildi. Koledok bulundu. 6/0 sütür ile askıya alındı ve açıldı. Kültür için safra örneği alındı. İçine koledoku tıkamayacak nitelikte yaklaşık çapının 2/3-1/2 sini işgal edecek büyüklükte çapları 4-5 mm olan steril sentetik inert kürelerden ikişer adet yerleştirildi. Açılan koledok 6/0 prolenele ve büyültmeli gözlük yardımıyla kontinü olarak dikildi. İkinci gruba Sham ameliyatı yapıldı. Kürelerin koledoka yerleştirilmesi dışında tüm işlemler aynen uygulandı. Postoperatif 1,3,5,7,10,15,20. gün deneklerden tekrar kan örnekleri alınarak karaciğer fonksiyon testleri tayin edildi. Deney grubundan bir denek postoperatif 15. günde, Sham grubundan bir denek 11. günde kaybedildi. Bunların ölüm gününe kadarki sonuçları, dikkate alındı. Postoperatif 21. günde tüm denekler sakrifiye edildi. Ekstrahepatik safra yolları makroskopik olarak gözlemlendi. Ardından koledok açıldı. Steril şartlarda safra örnekleri alındı. Koledoka yerleştirilen materyel arandı.

Her iki gruptaki değerlerin istatistiksel değerlendirilmesi güven aralığı ve student t testine göre yapıldı.

Klinik çalışma: 1986-1991 yılları arasındaki 5 yılda kliniğimizde safra yolları patolojisi nedeniyle ameliyat edilen 160 hasta retrospektif olarak incelendi. Bunların 77 si koledok taşı tanısı almıştı. Hastalar yaş, cins, tanı yöntemleri: biyokimyasal testler (SAF, SBİ, transaminazlar), ultrasonografi, perkütan transhepatik kolanjiografi, ameliyat türleri yönünden değerlendirildi. Hastalar konuya esas teşkil etmesi nedeniyle

Table I: Klinik bulgular.

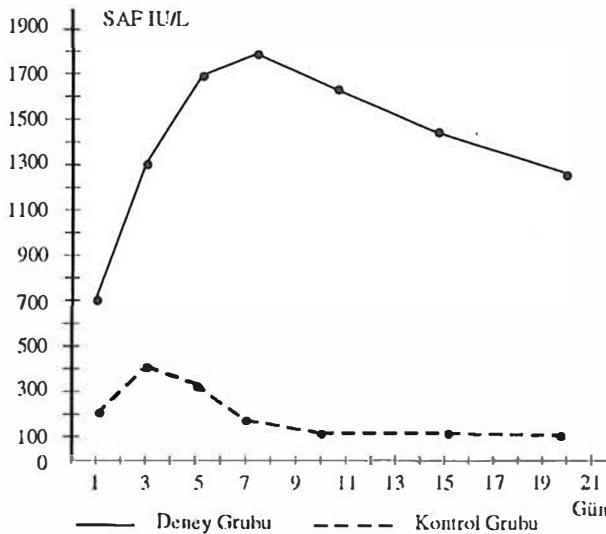
Semptomlar	Olgu sayısı
Ağrı	60
Bulantı-kusma	55
Sarılık	47
Ateş ve titreme	10
Kaşıntı	6
Semptomsuz	3

le preoperatif SAF ve SBI değerlerine göre 5 kategoriaye ayrıldı. Postoperatif dönemde bunların nasıl bir hızla düştüğü gözden geçirildi.

SAF ve SBI değerlerinin korelasyonu arasındaki istatistiksel çalışmalar chi kare testine göre yapıldı.

SONUÇLAR

Deneysel çalışma: 1 grupta çalışma sonrası SAF değerleri çalışma öncesine göre tüm deneklerde yüksek bulundu. Bu değerler genelde 3-7. günlerde en yüksek düzeye ulaştı. Daha sonraki günlerde değerler pik değerlerin altına düştü, ancak çalışma öncesi değerlerin sürekli üstünde olduğu saptandı (Şekil 1). İstatistiksel yönden güven aralığına göre anlamlı bulundu. 15. günde ölen denekte değerler hep yüksek kaldı. Yine 1. grupta bir denekte SAF 3. günden sonra hızla düşerek 21. günde normal sınırlar içinde bulundu. Bu denek sakrifiye edildiğinde koledoka konulan materyel bulunamadı.



Şekil 1: Deney grubu ve kontrol grubu deneklerde 1-21 günlerde SAF değerlerinin ortalama yüksekliği.

Table II: Koledok taşı olgularında uyguladığımız ameliyat teknikleri.

Ameliyat	Hasta sayısı
Kolesistektomi+Koledokoduodenostomi	35
Kolesistektomi+Sfinkteroplasti	10
Kolesistektomi+T Tüp Koledokostomi	32
Toplam	77

Kontrol grubunda çalışma sonrası değerler önceki değerlere göre yüksekti. 3-5. günlerde aritmetiksel olarak yüksek, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. ($p>0.01$). Bu değerler 10. günde ya da daha erken çalışma öncesi değerlere çok yaklaştı (Şekil 1).

Grup 1 ve 2 kendi aralarında karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu bulundu ($p<0.01$).

SBI değerlerinde grup 1 deki deneklerin 2 sinde 3. günde yükselme oldu. 5-7. günlerde normale döndü. Grup 1 in diğer deneklerinde ve grup 2 deneklerinde SBI değerleri uygulama öncesine nisbeten bir artış göstermemiştir.

Her iki grupta çalışma öncesi değerlere göre transaminaz değerlerinde artış görüldü. Postoperatif 3. günden itibaren bu değerler normale inmeye başladı. 10.günde hepsinde normaldi. Ancak grupların karşılaştırılmasında grup 1 deki değerler aritmetiksel olarak daha yüksek bulundu ve 2-3 gün daha fazla normalin üzerinde seyretti.

Çalışma öncesi alınan safra kültürleri %70 oranında steril kaldı. Çalışma bitiminde grup 1 de önceden negatif olan 1 safra kültürü çalışma sonucunda pozitifleşti. Grup 2 de değişme olmadı.

Koledok çaplarında çalışma öncesi ve sonrası makroskopik bir genişleme görülmedi.

Koledoka yerleştirilen materyeller grup 1 de, bir denek dışında ya palpasyonla ya da safra yolları açılarak koledokta ya da ekstrahepatik safra yollarında bulundu.

Klinik çalışma: 77 koledok taşı olgusunun 17 si erkek, 60 ı kadındı. Hastaların en genci 23, en yaşlısı 82 olup yaş ortalaması 46 idi. Hastaların 30 unda klinik olarak sarılık tespit edilmedi. Klinik bulgular tablo 1 de görülmektedir.

Table III: SAF değerlerine göre hastaların sınıflandırılması.

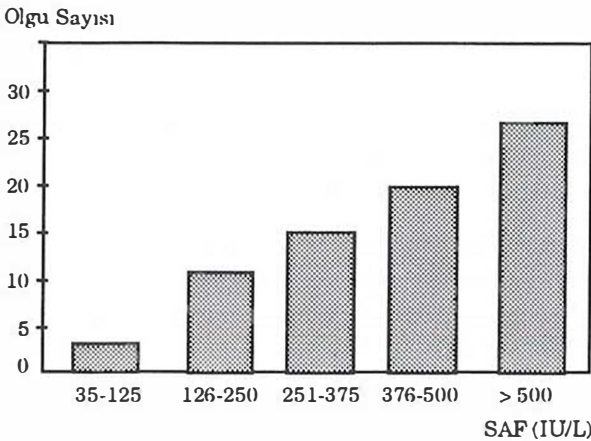
SAF seviyesi (IU/L)	Olgu s.
Normalin (35-125)	3
Normalin üst sınırının 2 katına kadar(126-250)	13
Normalin üst sınırının 3 katına kadar(251-375)	15
Normalin üst sınırının 4 katına kadar(376-500)	19
Normalin üst sınırının 4 katından daha yüksek(>500)	27
Toplam	77

4 hastada süpüratif kolanjit görüldü. Transaminazlar ve böbrek fonksiyonları bu hastaların dışında özellik arzemedi. Hastaların 7si kolesistektomize idi. Diğerlerinde safra kesesinde taş olduğu US ile ortaya kondu. Yine US ile 40 olguda koledokta taş veya koledokta genişleme tesbit edildi. 28 olguya perkütan transhepatik kolanjiografi yapıldı. Bir olgu kolanjiokarsinom olarak değerlendirildi, ancak ameliyatta tıkanmanın taşa bağlı olduğu görüldü. Uygulanan ameliyat tipleri tablo 2 de görülmektedir.

Alkalen fosfataz değerleri 3 hasta dışında yüksek bulunmuştur. Bu değerler tablo 3 ve şekil 2 de görülmektedir.

Preoperatif dönemde yapılan SBİ sonuçları tablo 4 ve şekil 3 de görülmektedir.

SBİ değerlerinin normal olduğu 30 olgunun 12 si SAF gruplarında Grup 1 ve Grup 2 de, 7 si Grup 3 de, 8i grup 4 de yer almaktaydı. SBİ değerlerinin normal olduğu 30 olgunun 3 ünde SAF nor-



Şekil 2: Klinik çalışmada SAF değerlerinin hasta sayısına göre dağılımı.

Table IV: SBİ değerlerine göre hastaların sınıflandırılması.

SBİ Seviyesi (mg/dl)	Olgu s.
Normal (0.1-1.3)	30
Normalin üst sınırının 2 katına kadar(1.4-2.6)	4
Normalin üst sınırının 3 katına kadar(2.7-3.9)	8
Normalin üst sınırının 4 katına kadar(4.0-5.2)	14
Normalin üst sınırının 4 katından daha yüksek (> 5.2)	21
Toplam	77

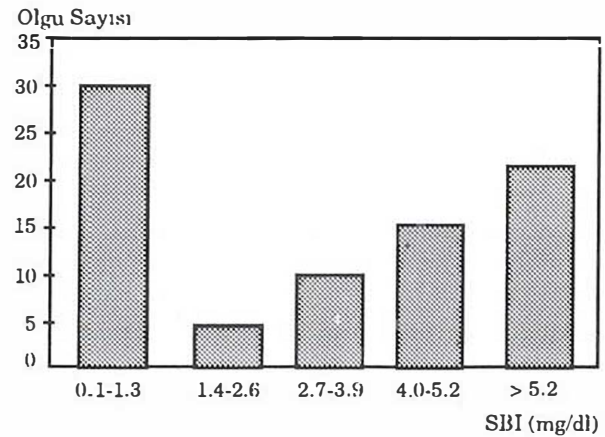
mal sınırlar içinde, 9 unda 2 katı, 7 sinde 3 katı, 8 inde 4 katı yükseklikteydi.

Gruplar istatistiki açıdan değerlendirildiğinde SAF sonuçları, SBİ sonuçlarına göre anlamlı sayıda yüksek bulundu.

Hastaların postoperatif dönemde SBİ leri erkenden düşmeye başladı. Süpüratif kolanjitli olgularda düşüş 3 gün daha uzun sürdü. Sarılık olan hastaların hemen tümü klinik olarak sarıksız taburcu edildiler. SAF değerlerindeki düşüş bazı olgularda 3 haftaya kadar uzadı, sonra normale indi. SAF in yüksek kalmaya devam ettiği 2 olguda rezidüel koledok taşı (Tüp koledokostomili) kolanjiografide gösterildi.

TARTIŞMA

Koledok taşı olan bütün hastaların tipik bir tablo sergileyebileceklerini düşünmemek gerekir. Hiç semptom vermeyen veya çok az belirtiler veren sessiz koledok taşları vardır (5,6). Ko-



Şekil 3: Klinik çalışmada SBİ değerlerinin hasta sayısına göre dağılımı.

ledokotomi endikasyonları cerrahi tedavide her zaman yeterli olmamakta gereksiz koledokotomi ve patoloji olmasına rağmen koledokotomisiz kolesistektomiler yapılabilmektedir (5,6,7).

Görüntüleme yöntemlerinin giderek geliştiği günümüzde karaciğer fonksiyon testleri hepatobiliyer hastalıkların tanısında önemini korumaktadır. Bunların içinde kolestaz tanısında en çok yardımcı olan SBI ve SAF değerleridir. SAF yükselmesi hepatobiliyer hastalıklar için spesifik değildir (8). Karaciğer dışında diğer alkalen fosfat (AF) izoenzimleri plasenta, kemik, böbrek ve barsakta bulunur (5,7,9). Hepatik alkalen fosfat tıkanmaya ya da safra akımının engellenmesine karşı hepatositlerde artar (10). Hastalarda inkomplet veya segmental obstruksiyonda, kolestazın başka parametreleri bulunmadan sadece SAF yükselebilir (11). Her ne kadar 5 nükleotidaz aktivitesinin yüksekliği kolestaz tanısında SAF dan daha spesifik olsa da klinikte SAF daha yaygın kullanılmaktadır (7). SBI yükselmeden veya normale döndükten sonra SAF aktivitesinin yüksek bulunması kolestazı gösterebilir. Gama glutamil transpeptidaz kolestaz için daha sensitif ancak daha az spesifik bir endikatördür (7). 5 Nükleotidaz, gama glutamil transpeptidaz yükselmesi SAF yüksekliği ile beraberse, SAF yüksekliğinin karaciğer kökenli olduğunu destekler (12). SBI ne göre SAF kolestazda daha erken yükselen ve daha geç düşen bir parametredir (5,7,13). SAF'ın hangi organdan çıktığını ortaya koyacak kolay uygulanabilir testler halen mevcut değildir, ancak kemik metastazları, gebelik, böbrek hastalığı yoksa SAF yüksekliği genellikle karaciğer kökenlidir (5,7,9).

Deneyisel çalışmamızda koledokta bir kısmi tıkanma yapmak amacıyla yerleştirdiğimiz materyel safra akımını engellemiş, buna bağlı SAF yükselmiş ancak iki denek dışında bilirubinlerde normalin üzerine çıkmamıştır. Operasyon öncesi ve sonrası SAF farkları istatistiksel olarak anlamlı idi. ($P<0.01$). Kontrol grubundaki farklar ise istatistiksel bakımdan anlamlı değildi. Ancak bu grupta ilk günlerdeki hafif artış muhtemelen operatif travmaya bağlı gelişen ödem sonucu idi. Nitekim bu değerler daha sonra normale indi. SAF değerleri genelde normalin bir kaç misline

yükselmekteydi. SBI değerleri ise SAF ın anlamlı yüksek içinde kalmıştı.

Klinik çalışmada koledok taşı olan 77 hastadan 30 unda SBI değerleri normal bulunmuştu. Taşların varlığı anamnez, koledok palpasyonu, koledok genişliği, operatif kolanjiyografi ve ek olarak SAF yüksekliği dikkate alınarak ortaya konmuştu. 77 olgudan 74 ünde alkalen fosfat yüksek bulunmuştu. Normal sınırlarda bulunan 3 olguda SBI değerleri de normaldi ve hastanın koledok taşına uyan hiçbir semptomu yoktu. Muhtemelen koledoka taş, kolesistektomi sırasında iyatrojenik olarak geçmişti. Bu sonuçlara göre koledokta taşı olan hastalarımızın SAF değerleri az yada çok yüksektir. SAF ın daha yüksek (normalin 3-4 misli ve üstü) olduğu hallerde SBI değerleride artmıştır. Her iki parametrenin yükseldiği hallerde koledoktaki taş obstrüksiyonunun daha ciddi (papillada impact taş gibi) ya da taş sayısı ve boyutlarının daha büyük olduğu görülmüştür.

Safra yollarında bir engel olduğunda safra asitlerinin hepatositler üzerine etkisiyle AF üretimi artar. Oysa direkt bilirubin artışı doğrudan regürjitasyona bağlıdır (7,11). En impact taşlar bile safra akımına aralıklı da olsa geçit verir (14). Bu nedenle SAF tüm vakalarda yükselirken SBI değerleri 30 vakada normal bulunmuştur.

Hem deneysel hem de klinik çalışmamızda SAF ın düşüş hızı SBI ye nazaran daha yavaştı. SBI normale indikten bir hafta sonrasına kadar SAF ı yüksek kalan olgularımız vardı. SAF yarı ömrü yaklaşık 7 gün olduğu için obstrüksiyon ortadan kalktıktan sonra 1 hafta kadar yüksek kalır ve sonra normale düşmeye başlar (9) SBI düşüşü SAF a göre daha kısa sürer. (14)

SAF normale inmeyen iki olgumuzda bu yüksekliğin kökeninde rezidüel iki taş bulundu. Konservatif yollarla alındıktan sonra SAF normale inmeye başladı.

Transaminaz seviyeleri ancak karaciğerde inflamasyon veya hücre nekrozu belirtileri olan hepatik bozukluklarda yükselmektedir (9). Deneyisel çalışmada transaminazlarda hem deney

hem de kontrol grubunda görülen ilk günlerdeki artıştan genel anestezi sorumlu tutuldu. Ancak deney grubu deneklerde transaminazlar daha yüksek idi ve 2-3 gün daha fazla yüksek seyretti. Klinik çalışmada transaminazlar ve böbrek fonksiyonları akut süpüratif kolanjitli olgular dışında normal seyretmişti.

Laktik dehidrogenaz deneysel çalışmanın her iki grubunda da istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.

Deneklerin 3. haftanın sonunda yapılan otopsi-lerinde koledoklarının grup 1 ve 2 de koledokotomi öncesine nazaran makroskopik olarak daha geniş olmadığı gözlemlendi. Bu kısmi bir obs-

trüksiyonun meydana getirildiğini doğrulamak-taydı. Deneklerin girişim öncesi ve sonrası safra kültürleri anlamlı bir fark göstermedi.

Hem deneysel hem de klinik çalışmaya göre sonuç olarak hepatik orijinli SAF yüksekliğinin SBT ne göre kolestazlarda daha hassas bir parametre olduğu söylenebilir. SAF yüksekliğinde cerrah ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve sonrasında mutlaka bu yüksekliği tanımlayabilecek operatif ultrasonografi, kolanjiografi, manometri ve varsa koledokoskopi gibi yöntemleri uygulamalıdır. Hepatik orijinli SAF yüksekliği diğer endikasyonlarında katkısıyla ya da tek başına koledok eksplorasyonu için bir endikasyon olabilir.

KAYNAKLAR

1. Schwartz SI: Liver. In: Principles of Surgery (Ed) Schwartz SI. Singapore, Mc Graw-Hill Company, 1988, pp 1327-1379.
2. Tompkins RK, Pitt HA: Surgical management of benign lesions of the bile ducts. Current Problems in Surgery 1982, 19: 372-398.
3. Faris I, Thompson JPS, Grundy DJ, Le Quesne LP: Operative cholangio-graphy. A reappraisal based on review of 400 cholangiograms. Br J Surg 1975, 62: 966-972.
4. Schulenburg CAR: Operative cholangiography: 1000 cases. Surgery 1969, 65: 723-739.
5. Girard RM, Legros G: Stones in the common bile duct-surgical approaches In: Surgery of the Liver and Biliary Tract (Ed) Blumgart LH. Edinburg, Churchill Livingstone, 1986, pp 577-585.
6. Rubin JR, Beal JM: Diagnosis of choledocholithiasis. Surg Gynecol Obstet 1983, 156:16-20.
7. Popper H, Schaffner F: Cholestasis. In: Bockus Gastroenterology (Ed) Berk E. Canada, W. B Saunders Company, 1985, pp 2697-2731.
8. Fang MH, Ginsberg AL, Dobbins WO: Marked elevation in serum alkaline phosphatase activity as a manifestation of systemic infection. Gastroenterology, 1980, 78: 592-7.
9. Maddrey WC: Laboratory Investigation of Liver Disease. In: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract (Ed) Zuidema GD. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1991, pp 287-291.
10. Kaplan MM, Ohkuho A, Quarani EG, Sztet D. Increased synthesis of rat liver alkaline phosphatase by bile duct ligation. Hepatology, 1983, 3: 368-376.
11. Benjamin IS: Biliary Tract Obstruction Pathophysiology. In Surgery of the Liver and Biliary Tract (Ed) Blumgart LH. Edinburg, Churchill Livingstone, 1986, pp 111-119.
12. Kowlessar OD, Haeflner LJ, Riley EM, Sleisenger MH: Comparative study of serum leucine aminopeptidase, 5-nukleotidase and nonspecific alkaline phosphatase in diseases affecting the pancreas, hepatobiliary tree, and bone. Am J Med 1961, 31: 231-237.
13. Gönüllü N, Utkan N, Yıldırım C, Ersoy G: Obstruktif ikt-erli hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası serum bilirubin ve alkalen fosfataz düzeylerinin değerlendirilmesi. Ulusal Cerrahi Dergisi, 1991, 7(3): 165-170.
14. Pellegrini CA, Thomas MJ, Way LW: Bilirubin and alkaline phosphatase values before and after surgery biliary obstruction. Am J Surg 1982, 143: 67-73.