

CHOLEDOCHUS ALT UCU SFENKTERİNİN KESİLMESİNDEN SONRA SAFRA KESESİ VE KARACİĞERDE MEYDANA GELEN ENZİMATİK VE HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER (DENEYSEL ÇALIŞMA).

İsmail Kayabalı*

Kadri Bacacı**

Zühal Yurtaslanı***

Adnan Kaynak****

Bilsel Bağ*****

Eşref Aygün*****

Nural Onaran*****

Köpekler üzerinde yapılan bu deneysel çalışmanın amaçları :

A. Daha önce yapılan dystonia biliaris bulunan insanlarda gösterildiği gibi (14) deneme hayvanlarında da Choledochus alt uc sfenktteri kesildikten sonra (fonksiyon dışı bırakıldığında) kese safrasında amilaz seviyesinin yükselip yükselmediğinin,

B. Aynı mekanizma ile safra kesesi ve karaciğerde histolojik lezyonların gelişip gelişmediğinin,

C. Bu lezyonların gelişmesinde tek başına Choledochus alt ucu sfenktterinin kesilmesinin yetip yetmediğinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 25 tane adi sokak köpeği kullanıldı. Bunlarda cins farkı gözetilmedi. Köpeklerin 10 undan faydalanılabilir sonuçlar elde edildi.

A. Ameliyat öncesi hazırlığı : Deneme hayvanları 24 saat önceden aç bırakıldı.

B. Anestesi : İ.V. Pentothal.

C. Reanimasyon : İ.V. % 5 lik Dextrose eriyiği.

D. Kesi : Göbek üstü ve altı laparotomi.

E. Teknik :

1. Amilaz tayini için kese safrasından örnek alınması.

2. Karaciğer ve safra kesesi duvarından şahit biyopsi alınması.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kürsüsü Öğretim Üyesi

** A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Öğretim Üyesi

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Kürsüsü Öğretim Üyesi

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kürsüsü Uzman Asistanı

***** A.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Kürsüsü Uzman Asistanı

***** A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Uzman Asistanı

3. Duodenumu açarak Choledochus sfenkterinin normal yerinde olup olmadığının incelenmesi, sfenkterin bir oluklu sonda üzerinde en az 2 cm boyunda kesilmesi ve her iki dudağının rezeksiyonu. Sfenkter parçalarının normal yapısının histolojik kontrol için alınması.

4. Duodenumun, hiç bir darlık meydana gelmeyecek şekilde iki plan-üzerinde kapatılması.

5. Karnın kapatılması.

F. 15 - 30 gün arasında değişen bir süre sonunda relaparotomi :

1. Karaciğer ve safra kesesi duvarından biyopsi alınması.

2. Kese safrasından amilaz tayini için safra alınması.

3. Duodenumun açılarak sfenkter bölgesinin kontrolü ve geçirgenliğinin incelenmesi.

4. Sistemik otopsi yapılması.

G. Kese safrasında amilaz tayini için uygulanan biyokimyasal yöntem :

Bu amaçla Norby'nin Lagerlöf tarafından duodenum sıvısında amilaz tayini için uygulanan metodu kullanılmıştır (25).

Metodun prensibi : Nişasta sindirildikten sonra, teşekkül eden maltoz miktarının Hagedorn ve Jensen'in kan şekeri metodu ile tayin edilmesidir.

Reaktifler :

1. % 1.5 lik NaCl çözeltisi.

2. Fosfat tampon : Eşit miktarlarda M/15 disodyum hidrojen fosfat ve M/15 potasyum dihidrojen fosfat karıştırılarak hazırlanır.

3. Nişasta çözeltisi : 5 gram kuru nişasta bir miktar distile suda çözülür. Üzerine 200 ml kaynar distile su ilave edilir. İyice karıştırılır. 250 ml fosfat tampon konur; 500 ml lik balon jojeye aktarılarak distile su ile 500 ml ye tamamlanır.

4. 0.1 N sodyum hidroksit.

5. Alkali potasyum ferri siyanür : 8.3 gram potasyum ferri siyanür ve 10.6 gram anhidri sodyum karbonat bir miktar distile suda çözülür. 500 ml lik balon jojeye aktarılarak, hacim distile su ile 500 ml ye tamamlanır. (Bu çözelti : 0.05 N dir).

6. % 50 lik asetik asid (v/v).

7. İyodür-klorür-sülfat çözeltisi : 50 gram $ZnSO_4$, 7 H_2O ve 250 gram NaCl bir miktar distile suda çözülür. Litrelik balon joje'ye aktarılarak hacim distile su ile litreye tamamlanır. Daha sonra her 100 ml ye 2.5 gram potasyum iyodür katılır (İyodür katıldıktan sonra ancak 2-3 gün dayanır).

8. 0.05 N Sodyum tiyosülfat.

9. Nişasta indikatörü.

Deneyin yapılışı :

Safra % 1.5 lik NaCl ile 1/500 ve 1/1000 oranında seyreltilir.

Bir test tüpüne 2 ml seyreltilmiş safra konur ve 8 dakika 37°C de su banyosunda bekletilir. Nişasta çözeltiside 37°C lik su banyosunda aynı süre bekletilir.

Nişasta çözeltisinden 2 ml alınarak, test tüpündeki seyreltilmiş safra çözeltisine ilave edilir. 37°C de su banyosunda 15 dakika bekletilir. Bu karışımdan 2 ml alınarak, 1 ml 0.1 N NaOH bulunan tüpe konur. Böylece nişastanın hidrolizi durdurulmuş olur.

Üzerine 2 ml alkali potasyum ferri siyanür ve 12 ml distile su ilave edilir. Kaynar su banyosunda 20 dakika bekletilir. Kaynar su banyosundan çıkartılır ve hemen oda sıcaklığına kadar soğutulur.

Üzerine 2 ml % 50 lik asetik asit ve 10 ml iyodür-klörür-çinko sülfat çözeltisi konur. En az 3 dakika bekletilir.

0.05 N sodyum tiyosülfat ile titre edilir.

Kontrol için başka bir deney tüpüne 1 ml 0.1 N NaOH, 1. ml seyreltilmiş safra ve 1 ml 37°C kadar ısıtılmış nişasta çözeltisi konur. Deney gibi çalışılır.

Hesaplama : Deney ve kontrol titrasyonları arasında fark, teşekkül eden maltoz tarafından redükte edilen 0.05 N potasyum ferri siyanür miktarını gösterir. Bundan da safranin 1 ml sinde bulunana amilaz üniteleri hesaplanır (Tablo 1).

1 ml ferri siyanür 2.15 mg maltoza eşit ve 1 ml 0.05 N sodyum tiyosülfata eşdeğerdir. Farklı bir seyreltme kullanılmışsa hesaplamada gerekli düzeltmeler yapılır.

Histo-patolojik yöntem :

Biopsi materyellerinin % 10 formol eriyiğinde tesbit edilmesi

Hematoxylene-Eosine ile boyanması.

Optik mikroskopik inceleme.

BULGULAR

A. Biyokimyasal sonuçlar :

1. Ameliyat öncesi alınan safra örneklerinin yalnız ikisinde amilaz seviyesi 0.43 ünite/ml bulunmuş, ötekilerinde hiç amilaz tesbit edilememiştir. Bu iki örnek safrada amilaz bulunması, ponksiyon sırasında meydana gelen aksidental kanama ile açıklanabilir (Tablo 2).

Tablo 1 : 1/1000 seyreltme kullanıldığı zaman 0.05 N potasyum ferri siyanürün ml miktarının, safranın 1 ml sinde bulunan amilaz ünitesine çevrilmesi.

Sarfedilen 0.05 N Ferrisiyanür (ml).	Ünite/ml	Sarfedilen 0.05 N Ferrisiyanür (ml).	Ünite/ml
0.05	0.43	0.75	7.01
0.10	0.86	0.80	7.56
0.15	1.28	0.85	8.10
0.20	1.72	0.90	8.65
0.25	2.15	0.95	9.21
0.30	2.60	1.00	9.81
0.35	3.06	1.05	10.41
0.40	3.53	1.10	11.03
0.45	4.00	1.15	11.63
0.50	4.47	1.20	12.26
0.55	4.96	1.25	12.90
0.60	5.46	1.30	13.55
0.65	5.97	1.35	14.23
0.70	6.49	1.40	14.92

2. Cholodochus alt ucu sfenakteri kesilmesinden sonra incelenen kese saf-rası örneklerindeki bütün denemelerde amilaz seviyesinin 0.43-4.20 ünite/ml ara-sında olduğu belirlendi. Ortalama değer 2.03 ünite/ml dolayında idi (Tablo 2).

B. Histopatolojik sonuçlar :

1. Safra kesesindeki değişiklikler :

a. Şahit kese biyopsilerinde bir defa ödem ve bir defa da hafif iltihabi de-jenerasyon görüldü. Bu değişiklikler, ameliyat manüplasyonlarına bağlı olarak ge-lişmiştir (Tablo 2).

b. Sfenakterin kesilmesinden sonra % 80 oranında kolesistit (bir köpekte hyperemia) ve % 20 oranında hiç bir değişiklik bulunmadı. Taş meydana gelmedi (Tablo 2) (Şekil 1,2).

2. Karaciğer değişiklikleri :

a. Şahit biopsilerde bir defa hyperemia ve bir defa da minimal dejenerasyon vardı. Bunlarda gene manüplasyonlarla açıklanabilir (Tablo 2).

b. Post-operatif kontrollerde ise bütün köpeklerde (% 100) karaciğerde çe-şitli lezyonların geliştiği meydana kondu. Bu değişiklikler minimal dejenerasyon-dan miliyer abselere kadar değişiyordu; en sık rastlanan ve en önemli olan lezyon % 90 oranında bulunan ve bazan çok ağır olan kolanjiolitik lezyonlardır (Tablo 2) (Şekil 3,4).

Tablo 2 : Sonuçlarımızın özeti.

Obs.	Amilaz ml/Ü)			Karaciğer lezyonu bulnan	Safra kesesi lezyonu	
	Şahit	Bulu.	Şahit		Şahit	Bulunan
3	0.43	2.60	N	Cholangiolitis	N	Cholecystitis
8	0.00	0.86	N	» + Aşırı safra statisi	N	»
10	0.00	3.53	Hiperemi	Cholangiolitis	Ödem	»
14	0.00	2.60	N	Minimal dejenerasyon	N	»
19	0.43	1.72	Minim. dej.	Fibrozis + Yağlanma	Hafif İlt.	»
25	0.00	1.72	N	Miliyer abse + Cholangiolitis	N	»
33	0.00	4.20	N	İleri derecede cholangiolitis	N	»
35	0.00	0.43	N	Cholangiolitis	N	Hyperemia
36	0.00	0.86	N	» + Safra stasisi	N	N
41	0.00	2.15	N	» + Fokal nekroz	N	N

TARTIŞMA

Kese safrasında amilaz bulunması : Oddi dystoniası bulunan hastalarda safra yollarındaki safrada amilaz seviyesinin yüksek olduğu 1953 de P. Maillet-Guy ve A. Ricard tarafından gösterilmiştir (14). J. Murat 1964 de yaptığı tez çalışmasında, duodenumda, kronik bir stenozis meydana getirilmesiyle duodenumun içinde sağlanan hiperpression sonucu bu durumun ortaya çıktığını deneysel olarak göstermiştir (19). Fakat bu tezin asıl amacı duodenumun stazisi sonucu gelişen pankreas lezyonlarını incelemektir.

Bütün bu deneysel ve klinik çalışmalar, direkt (Choledochus alt ucu sfenktteri kesilerek) veya endirekt (duodenumda kronik bir stasis + bilateral trunkal vagotomi ile stasis ve hiperpression sağlanarak) yöntemlerle meydana getirilen duodenum salgısı röflü'lerinin kese safrasında amilaz varlığına yol açtığını meydana koymaktadır. Kese safrasında artan amilaz seviyesi, intra-hepatik röflü'lerin reddedilmez bir belirtisidir.

Safra kesesindeki histo-patolojik değişiklikler :

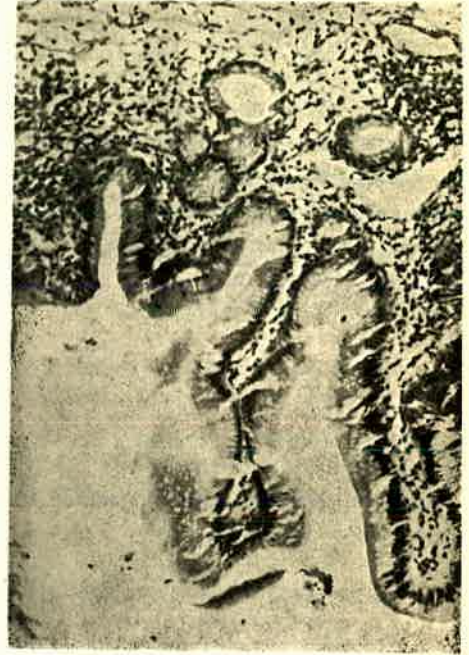
Safra kesesi içine pankreas salgısı girmesiyle meydana gelen değişiklikler öteden beri araştırmacıların ilgisini çekmiş ve bu konuda direkt ve endirekt teknikler kullanılarak bir çok deneysel çalışma yapılmıştır. Bu konuda ilk inceleme 1917 de A. Bald tarafından yapılmış (4), bunu 1918 de K. Westphal (26), 1931 de J.A. Wolfer (27), 1932 de P. Mallet-Guy (12), 1936 da T. Butkiewicz (7), 1947 de E. Hjorth (9), 1940 da J.D. Bisgard (3), 1949 da S.E. Reid (23), 1957 de

J.S. Najarian (21), 1964 J. Murat (19) ın çalışmaları izlemiştir. Bu araştırmacılar-
dan bazıları (3,19) ancak duodenumda stasis meydana gelirse safra kesesi lezyon-
larının meydana geleceğini bildirmiş, hatta J. Murat bu stasis ve onunla birlikte
duodenum içi basıncının artırılmasını sağlamak maksadiyle papilla altı ve Wirsung
kanalının duodenum'a açıldığı yerin altında bir stenozis yapmış, buna bilateral to-
tal vagotomi de eklemiştir (19,20). P. Mallet-Guy ise başlangıçtaki çalışmaların-
da (13) duodenum stasis'inin bir etkisi olmadığını kabul etmesine karşılık daha
sonraki çalışmalarında bu kanısını değiştirmiş, safra kesesi ve karaciğer lezyonla-
rının gelişmesi için duodenumda stasis meydana gelmesi gerektiğini savunmuştur
(13,16,17).

Kese duvarındaki lezyon çeşitli derecelerde olabilen bir iltihaptır (Şekil 1,2)
(12,19,22). Taş meydana gelebilmesi için bilateral total vagotomi gereklidir (2,
15,19,20,21).



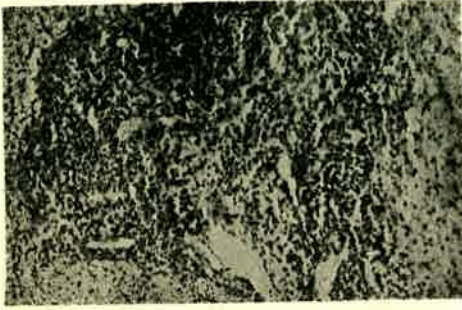
Şekil 1. Kolesistit. Safra kesesi mukozası
kıvrımlarının stromasında yaygın iltihabi
hücre infiltrasyonu (Köpek No : 8)
(H.E. 40 x).



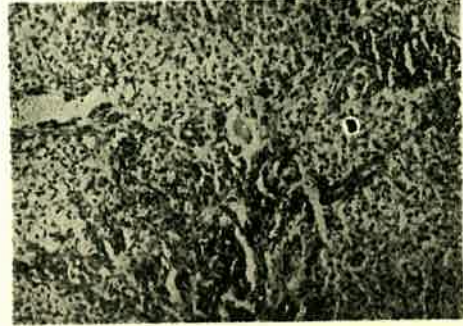
Şekil 2. Kolesistit. Safra kesesi duvarında-
ki iltihabın daha büyük büyütme ile görü-
nüşi (Köpek No : 8) (H.E. 100 x).

C Karaciğer lezyonları :

Choledochus alt ucu sfenktteri kesildikten sonra meydana gelen karaciğer değişiklikleri çeşitli derecede cholangiolitis chronica, periportal fibrozis, miliyer abseler, yaygın yağlanma ve ağır safra stazisi biçimindedir (Şekil 3,4,5,6) (12,16,19, 20). Bu lezyonların çeşitli direkt ve indirekt yöntemlerle intra-hepatik ince safra yollarında meydana getirilen duodenum röflüsü sonucu ortaya çıktığı bütün araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir (1,6,8,10,11,12,13,18,22,24). Deneysel çalışmalarda karaciğer lezyonlarının gelişebilmesi için bu röflülerin yeteri kadar uzun bir süre devam etmesi gereği anlaşılmaktadır (12,16,19).



Şekil 3. Cholangiolitis chronica. Portal aralıklarda yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ve fibröz doku artımı (Köpek No : 33) (HE 100 x).



Şekil 4. Cholangiolitis acuta. Portal aralıklarda lökositlerin oluşturduğu iltihabi hücre infiltrasyonu (Köpek No : 25) (HE 100 x).

SONUÇ

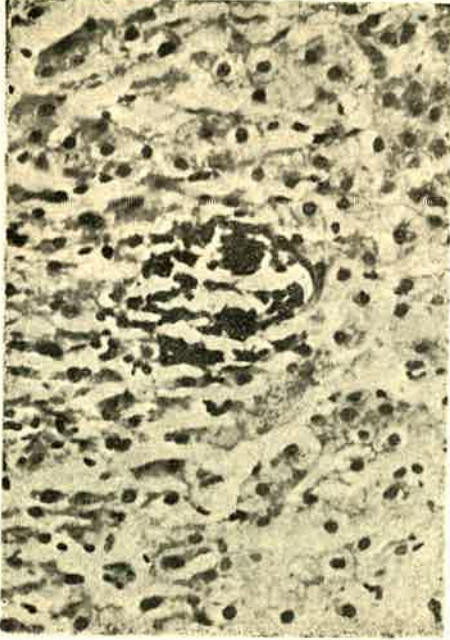
Deneysel olarak choledochus alt ucu sfenktterinin kesilmesinden sonra assandan röflüler meydana gelmektedir.

Bu röflüler sonucu kese safrasında amilaz artmakta, safra kesesinde çeşitli derecede cholecystitis, karaciğerde de ağır kolanjiolitik tipte lezyonlar gelişmektedir.

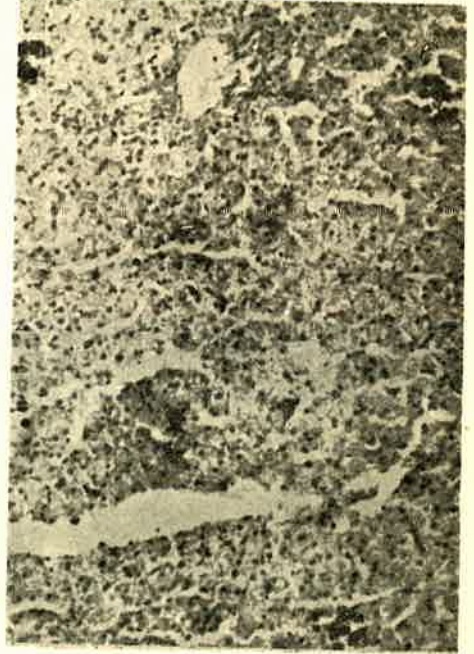
Bu lezyonların gelişmesi için yeteri kadar uzun bir süre geçmesi gerekir.

Bu lezyonların meydana getirilebilmesi için duodenumda stasis ve hiperpresiona gerek olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bu sonuçların insan patolojisi için de geçerli olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir.



Şekil 5. Karaciğerde safra stasis'i. Çeşitli odaklarda yoğunlaşan ağır safra stasis'i (Köpek No : 8) (HE 100 x).



Şekil 6. Karaciğerde safra stasis'i. Safra stasis'inin daha büyük büyütme ile görünüşü (Köpek No : 8) (HE 250 x).

ÖZET

Bu deneysel çalışmada köpeklerde choledochus alt ucu sfenktteri kesilmesinden sonra kese safrasında amilaz seviyesinin % 100 oranında arttığı, safra kesesinde % 80 oranında çeşitli ağırlıkta cholecystitis, karaciğerde ise % 100 oranında cholangiolitis tipinde lezyonların geliştiği gösterilmiştir.

SUMMARY

Perturbations humoraux et histo-pathoolgique de la vésicule biliaire et du foie après la section du sphincter de cholédoque.

Ce travaux réalisé chez les chiens en sectionnant le sphincter cholédocien. On a noté l'élévation 100 % d'amilase dans la bile vésiculaire, des différentes degrés de cholecystite 80 % et des lésions hépatiques graves en prédominance cholangiolitique 100 % après un délai suffisant.

KAYNAKLAR

1. Albot, H., Kapandji, M. : Retentissement sur le foie de la lithiase vésiculaire en hépatites satellites de la lithiase vésiculaire et leur pathogénie, *Sem Hop*, 36 : 469, 1960.
2. Bastable, J.R., Ritchie, H.D. : Effects of vagotomy on the biliary system in the dog, *Brit J. Surg.*, 50 : 95, 1962.
3. Bisgard J.D., Baker, C.P. : Studies relating to the pathogenesis of cholecystitis and acute pancreatitis. *Ann. Surg.*, 112 : 1006, 1940.
4. Blad, A. : Studien über gallen peritonitis ohne perforation der gallenwege, *Arch. Clin. Chir.*, 109 : 101, 1917.
5. Boyden, F.A., Buch, L.L. : Réaction de la vésicule aux stimulations du tractus gastro-intestinal, *Am. J. Physiol.*, 9 : 287, 1930.
6. Burckhart, T. : A propos de la cholangéite d'accompagnement intrahépatique dans la cholelithiase, *Chirurg*, 27 : 408, 1956.
7. Butkiewicz, T. : Die gallige bauchfellenzündung ohne perforation der gallenwege, *Arch. Clin. Chir.*, 185 : 55, 1936.
8. Cosco, Montaldo, H. : Physiopathologie du sphincter d'Oddi et de reflux bilio-pancréatique, *Arch. Mal. App. Dig.*, 48 : 273, 1964.
9. Hjroth, E. : Contributions to the knowledge of pancreatic reflux as an etiologic factor in chronic affections of the gallbladder, *Acta Chir. Scand. (Suppl. 134)*, 96 : 1, 1947.
10. Karl, H., Wildhirt, E. : Cholangéite et lithiase du cholédoque, *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 32 : 1253, 1956.
11. Lipschwitz, E.W., Capron, D. : L'hépatite cholangiolitique, conception physiopathologique, diagnostic et traitement, *Ann. Int. Med.*, 43 : 1037, 1955.
12. Mallet-Guy, P., Auger, M.L. : Sur l'étude expérimentale des anastomoses de la voie biliaire principal : L'angiocholite ascendante après section du sphincter d'Oddi, *Lyon Chir.*, 29 : 629, 1932.
13. Mallet-Guy, P. : L'angiocholite ascendante après les anastomoses de la voie biliaire principale : son traitement par l'exclusion duodénale, *Rev. Chir.*, 52 : 174, 1933.
14. Mallet-Guy, P., Mille, R.A. : La signification pathologique de la présence d'amylase dans les voies biliaires, *Arch. Mal. App. Dig.*, 42 : 158, 1953.
15. Mallet-Guy, P., Descotes, J., Vidil, R., Rosowski, F. : Analyse expérimentale des effets des opérations de vagotomie sur le tonus des voies biliaires. *Lyon Chir.*, 48 : 685, 1953.

16. Mallet-Guy, P., Riedveg, M., Dejour, H. : Analyse experimentale de la section partielle du sphincter d'Oddi dans les hyperpressions duodénale provoquées. *İdem*, 59 : 814, 1963.
17. Pression duodénale et pression biliaire, étude expérimentale, *İdem*, 59 : 821, 1963.
18. Mirizzi, P.L. : Lithiase de la voie biliaire principale, Masson, Paris, 162, 1957.
19. Murat, J. : Les sténoses duodénales chroniques expérimentales et leur retentissements biliaires et pancréatiques, 123 sayfa, Lyon Tıp Fakültesinde yapılmış tez, Lyon : 1964. (Bibliografya).
20. Précis de chirurgie expérimentale abdominale et thoracique chez le chien, 287 sayfa. Masson, Paris : 1972.
21. Najarian, J.S. et al : Effect of pancreatic secretion on the gallbladder, *Arch. Surg.*, 74 : 890, 1957.
22. Popper, H., Stanzo, P.B. : Cholostase intra hepatic cholangiolite *Gastroenterol.*, 31 : 683, 1956.
23. Reid, S.E., Effect of pancreatic juice on the gallbladder, *S.G.O.*, 86 : 160, 1949.
24. Schwartz, S.I., Dale, W.A. : Angiocholite sclérosante primitive, *Arch. Surg.*, 77 : 439, 1956.
25. Varley, H. : Practical clinical biochemistry, p : 398, W. Heinemann, Londra : 1967,
26. Westphal, K. : Dir durch dyskinese der ausführungsgänge bedigten pankreas-fermentschädigungen an den gallenwegen un der lober, *Zeitschr. Clin. Med.*, 109 : 55, 1928.
27. Wolfer, J.A. : Role of pancreatic juice in the production of gallbladder disease, *S.G.O.*, 53 : 433, 1931.