

## SKOLOSIDAL MADDELERİN KARACİĞER VE SAFRA YOLLARI ÜZERİNE TOKSİK ETKİLERİ

Dr. Yüksel TATKAN\*, Dr. Şakir TAVLI\*, Dr. Adil KARTAL\*, Dr. Yüksel ARIKAN\*,

Dr. Mustafa ŞAHİN\*, Dr. Osman YILMAZ\*\*

\*S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı, \*\*S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı

### ÖZET

Karaciğer kist hidatiklerinin cerrahi tedavisinde kullanılan %2'lik formaldehit, %20'lik hipertonic tuzlu serum, %1'lik povidone iodine ve %0.5'lik gümüş nitrat gibi skolosidal solüsyonlar ve kontrol grubu olarak da izotonik sodyum klorür solüsyonu 10'ar adetlik gruplar halinde 50 köpeğin safra yollarına verilir, oluşan histopatolojik ve radyolojik lezyonlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Histopatolojik olarak saptanan karaciğer lezyonu ve kolanjit ile, radyolojik olarak değerlendirilen sklerozan kolanjit gelişmesi açısından skolosidal madde grupları arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmayıp ( $p>0.05$ ), kontrol grubuna göre tüm gruplarda istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Bu bulguların ışığında tüm skolosidal ajanların safra yolları ve karaciğere toksik etkileri olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Skolosidal maddeler, karaciğer ve safra yolları.

### SUMMARY

#### *The Toxic Effects of Scolocidal Agents to the Liver and Biliary Tract*

The scolocidal solutions which are used in surgical treatment of hydatid cysts such as formaldehyde (%2), hypertonic sodium chloride (%20), povidone iodine (%1) and silver nitrate (%0.5) were performed to the biliary tract of 50 dogs each group including 10 dogs and the lesions were evaluated histopathologically and radiologically.

As to the histopathologic findings of liver lesions and cholangitis and radiological findings of sclerosing cholangitis, there was no significant difference between scolocidal solutions groups ( $p>0.05$ ) but the difference between scolocidal solutions and control group was significant ( $p<0.01$ ).

We concluded that all scolocidal agents has toxic effects to the liver and biliary tract.

Key Words: Scolocidal agents, liver and biliary tract.

### GİRİŞ

Karaciğer kist hidatiklerinin cerrahi tedavisindeki ana prensiplerden biri kist içerisindeki skoleksleri öldürmek amacı ile kist kavitesini skolosidal solüsyonlarla irrite etmektir. Halen bu amaçla formaldehit (%2-%5'lik), hipertonic tuzlu serum (%20'lik), povidon iodine (%3'lik) ve gümüş nitrat (%0.5) gibi skolosidal solüsyonlar kullanılmaktadır (1,2).

Birkaç yıl öncesine kadar skolosidal maddelerin uygulanmasından sonra sklerozan kolanjit gelişmesi nadir bir tablo olarak düşünülmekteydi. Direkt kolanjiografi, endoskopik retrograt kolanjiopankreatikografi (ERCP) ve perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) gibi tetkik yöntemlerinin sarılıklı hastalarda rutin olarak kullanılmaya başlanmasıyla sklerozan

kolanjit tablosu daha sık görülür hale gelmiştir (3,4).

Kist boşluğuna verilen hipertonic tuzlu serum ve özellikle formaldehit'in safra yollarına girmesi halinde sklerozan kolanjit gibi ağır tablolara sebep olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1,3,4,5,6, 8).

Bu tip sklerozan kolanjitin kesin patogenizi bilinmemekle birlikte özellikle formaldehitin şimik etkisi ile safra yollarında staz meydana getirdiği belirtilmektedir (3,4).

Yapılan deneysel çalışmalarla formaldehitin ve hipertonic tuzlu serumun karaciğer parankimi ve safra yolları üzerindeki etkileri araştırılmış, pratikte kullanılan diğer skolosidal maddelerin bu konudaki etkileri hakkında ayrıntılı bir çalışma yapılmamıştır.

Yukarıda belirttiğimiz bilgilerin ışığında, halen skolosidal solüsyon olarak kullanılmakta olan formaldehit (%2'lik), AgNO<sub>3</sub> (%0.5), serum sale (%20) ve povidon iodine'nin karaciğer parankimi ve safra yolları üzerine etkilerini ortaya koymak üzere köpekler üzerinde deneysel bir çalışma planladık.

### MATERYAL VE METOD

Çalışma 1989-1990 yılları arasında S.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D. tarafından gerçekleştirildi. Çalışma 50 sokak köpeği üzerinde uygulandı. Ortalama ağırlıkları 18 kg idi. Kullanılan skolosidal solüsyonlara göre köpekler 10'ar deneklik 5 gruba ayrıldı. 1. grupta skolosidal solüsyon olarak %2'lik formaldehit, 2. grupta %20'lik tuzlu serum, 3. grupta %1'lik povidon iodine, 4. grupta %0.5'lik gümüş nitrat ve 5. grupta kontrol oluşturmak üzere serum fizyolojik kullanıldı.

Denekler ketalar + Rhompun anestezisi ile uyutuldu (1cc rhompun/10 kg + 100 mg ketalar/10 kg).

Tüm deneklerde sağ subkostal kesi kullanıldı. Rutin olarak ekstrahepatik safra yolları ve karaciğer eksplore edildi. Koledok bulunularak distaline bir buldog pensi kondu. Koledok 23 G angiocath ile kateterize edildi. Angiocath'ın mandreni geri çekilerek katetere gelen safradan kanalda olduğumuz kanıtlandı. Daha sonra 1. grup deneklere %2'lik formaldehit, 2. gruba %20'lik hipertonic tuzlu serum, 3. gruba %1 povidon iodine, 4. gruba %0.5'lik

gümüş nitrat ve kontrol grubuna serum fizyolojik 2'şer cc'lik miktarlarda yavaş bir şekilde verildi. 3 dakika bekledikten sonra buldog pensleri alındı. Denekler 3 hafta sonra, transaminaz, alkalen fosfataz, bilirubin için kan örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edildiler. Her denekten safra kültürü için safra kesesinden ponksiyonla materyal alındı. Ekstrahepatik safra yolları ile birlikte karaciğerleri çıkartıldı. Koledok yolu ile sokulan kateterden kolanjiografileri çekildi. Makroskopik olarak karaciğer ve safra yolları değerlendirildikten sonra karaciğer her iki lobtan ve safra yollarından seri kesitler yapıldı. Hazırlanan kesitler HE ile boyanıp ışık mikroskopu altında incelendi.

Sonuçlar chi<sup>2</sup> testine göre istatistiksel olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

Histopatolojik olarak karaciğer lezyonları şu şekilde evrelendirildi.

Evre 0: Normal

Evre 1: Konjesyon

Evre 2: Hidropik dejenerasyon

Evre 3: Parankim nekrozu.

5 grubun herbirinde tespit edilen karaciğer lezyonlarının deneklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Karaciğerdeki değişikliklerin evreleme ile değerlendirilmesine göre gruptaki denek sayısı**

Karaciğer lezyonu Evresi	GRUPLAR				
	Formaldehit Grubu	Povidon İodine G.	Gümüş Nitrat G.	Serum Sale G.	Kontrol Grubu
0	-	-	-	-	10
1	-	2	1	2	-
2	4	4	4	3	-
3	6	4	5	5	-

Tablodan görüldüğü gibi kontrol grubu dışında hiçbir skolosidal madde grubunda normal karaciğer dokusu (Resim 1) bulunmamış, hidropik dejenerasyon ve parankim nekrozu (Resim 2) gibi karaciğer lezyonlarına formaldehit grubunda daha sık olarak rastlanmıştır.

Bununla birlikte skolosidal madde grupları arasında karaciğer lezyonu oluşturma açısından evre-

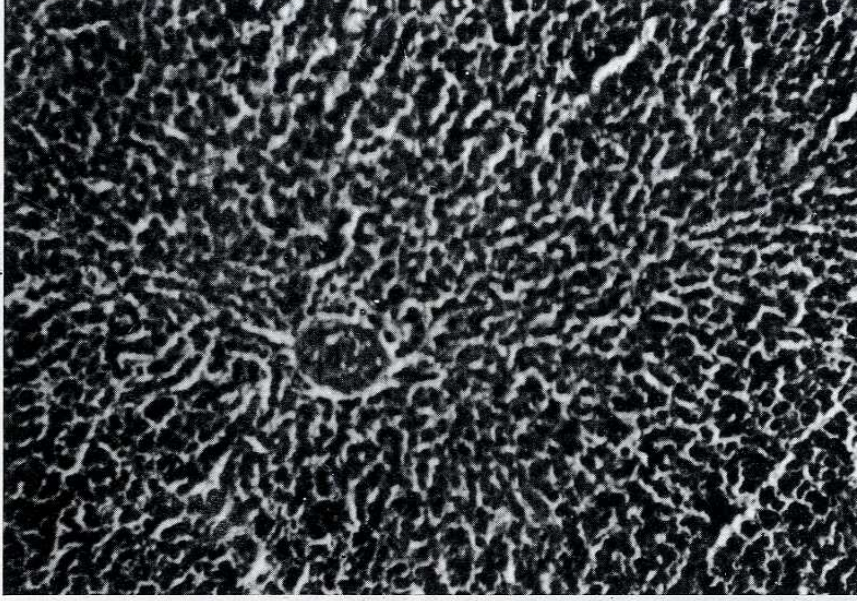
leme yöntemi ile istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tüm gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer lezyonları açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Skolosidal madde gruplarının afra yolu kesitlerinin mikroskopik incelemesinde; safra duktuslarının duvarlarında ve intraduktal alanlarda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu,

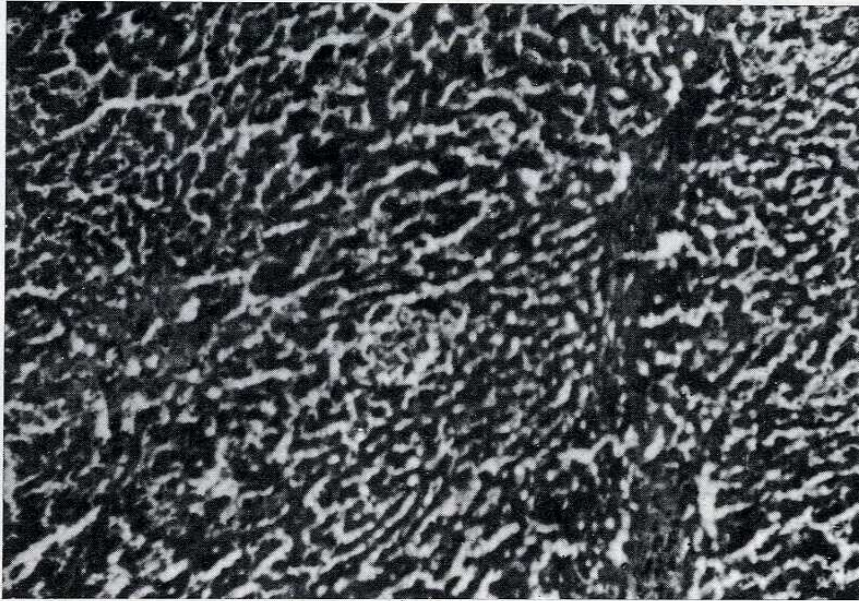
hiperemi ve ödem gibi belirgin kolanjit bulguları (Resim 3) saptandı.

Histopatolojik olarak saptanan kolanjit bulguları ve denek sayıları açısından skolosidal madde grupları

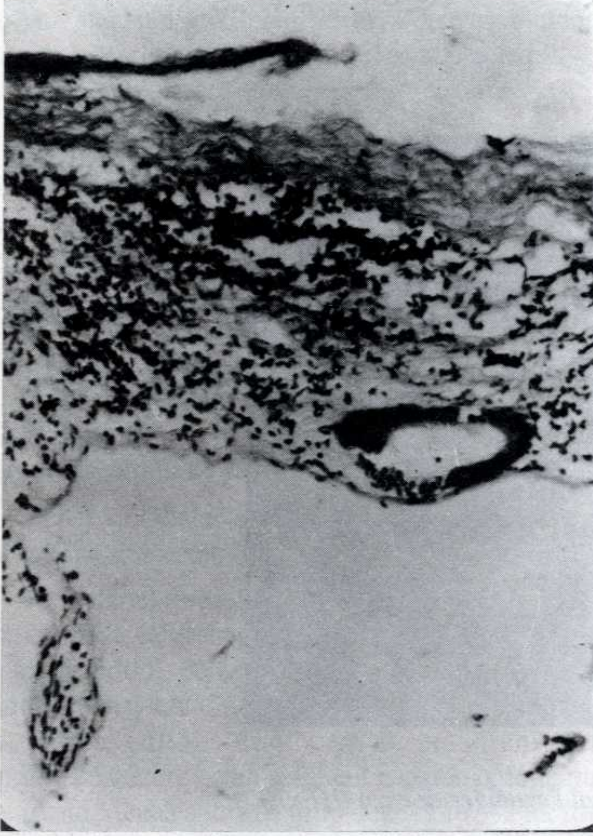
arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmazken ( $p>0.05$ ), her bir madde grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.01$ ) (Tablo 2).



Resim 1: Kontrol grubunda saptanan normal karaciğer dokusu (HEEx100)



Resim 2: %2'lik formaldehit grubunda saptanan karaciğer parankimi nekrozu (HEEx100)



Resim 3: %20'lik tuzlu serum grubunda rastlanan kolanjit görünümü (HEx100)

Tablo 2: Gruplara göre histopatolojik olarak kolanjit saptanan denek sayısı

Gruplar	Denek Sayısı	Histopatolojik olarak kolanjit saptanan denek
Formol	10	10
Povidon iodine	10	8
Gümüş Nitrat	10	8
Hipertonik tuzlu serum	10	9
Kontrol grubu	10	-

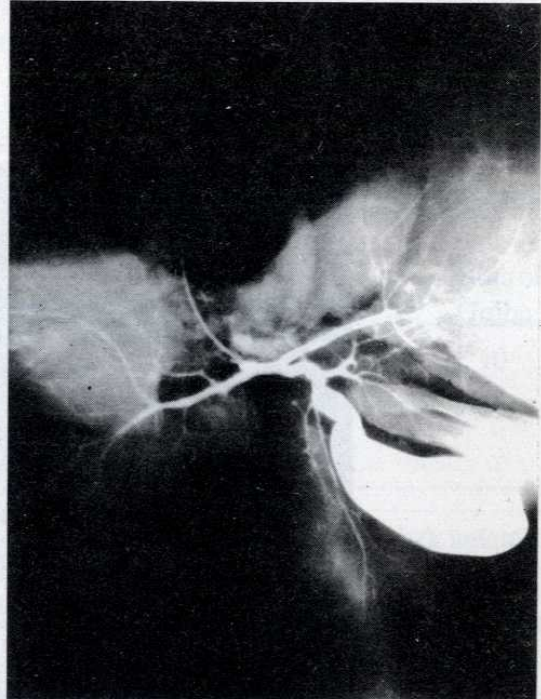
Total bilirubin, aspartate transferaze, alanine transferaze, alkalen fosfataz ölçümlerinde tüm skolosidal madde gruplarında, kontrol grubuna göre minimal yükseklik saptandı. Bunun dışında grupların kendi aralarında ortalama değerler açısından fark yoktu. Tüm grupların safra kültürleri steril olarak bulundu. Kolanjiografik tetkiklerde sklerozan kolanjit bulgularının gruplara göre dağılımı Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Gruplara göre kolanjiografide sklerozan kolanjit bulguları saptanan denek sayısı

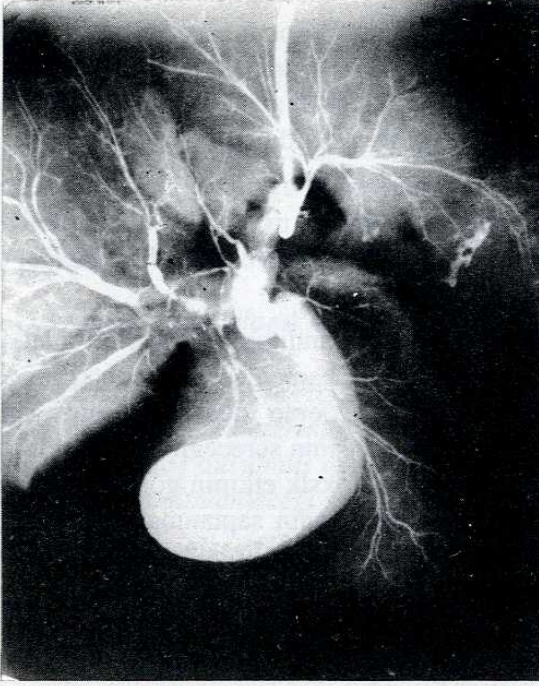
Gruplar	Denek Sayısı	Sklerozan kolanjit saptanan denek sayısı
Formol	10	8
Povidon İodine	10	7
Gümüş Nitrat	10	7
Hipertonik tuzlu serum	10	8
Kontrol grubu	10	-

Yapılan istatistiksel çalışmada kolanjit oluşturmada skolosidal madde grupları arasında fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre kolanjit oluşturma açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Kontrol grubundaki normal kolanjiografi ve formol grubunda saptanan sklerozan kolanjite ait radyogram Resim 4 ve Resim 5'de gösterilmiştir.



Resim 4: Kontrol grubunda görülen normal kolangiografi



Resim 5: 12'lik formedehit grubunda görülen sklerozan (kostik) kolanjit'e ait kolangiografi.

## TARTIŞMA

Karaciğer kist hidatiğinin cerrahi tedavisi halen özellikle paraziti öldürmek için kullanılan skolosidal maddelerle ilgili bazı sorunlar taşımaktadır. Skolosidal maddenin karaciğer parankimi, komşu dokular ve tüm organizma için zararsız olması gerekmektedir (1,2,3,4,5,6,7,8).

Formaldehit ve hipertonic tuzlu serum gibi skolosidal solüsyonların karaciğer parankimi ve safra yolları üzerine olan etkileri bazı deneysel çalışmalarla araştırılmış, bu maddelerin skolosidal etkileri yanında insan organizması için toksik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (1,3,4,5,6,8).

Sklerozan kolanjit ilk kez 1924 yılında Delbet tarafından tanımlanmış, sık rastlanmayan, intra veya ekstrahepatik safra yollarının veya her ikisinin birlikte fokal ve diffuz fibrozisi ile karakterli kronik iltihabi bir olaydır. Primer sklerozan kolanjit tek başına bir antite olarak veya ülseratif kolit, retroperitoneal fibrozis, Riedel struması veya diğer bazı hastalıklarla birlikte bulunabilir. Sklerozan kolanjit; koledok taşları, safra yollarının konjenital anomalileri, safra yolu kanserleri, iatrojenik stenozlar, veya devamlı enflamasyonlar sonucu da gelişebilir. Son yıllarda hepatik ekinokok kistlerinin cerrahi tedavisini izleyen sklerozan kolanjitler bildirilmekte ve bu

tip sklerozan kolanjitler kostik sklerozan kolanjit olarak isimlendirilmektedir (3,4,5,6,8).

Kostik sklerozan kolanjit karaciğer kisthidatiklerinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkan, skolosidal solüsyonların kist boşluğundan bilier sisteme diffüzyonu ile oluşan, safra yolları striktürleri ile karakterli bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bu konudaki yayınlanmış hasta sayısı azdır ve klinisyenler tarafından iyi bilinen bir antite olmadığı belirtilmektedir (8).

Kostik sklerozan kolanjitin, intrahepatik safra yollarının bir kısmını tutan, klinik bulgu vermeyen ve daha sık görülen minör formu ve bilier sistemin büyük bölümünü tutarak şiddetli kolestazis oluşturan ve daha az sıklıkta görülen major formları vardır (1,7).

Bizim çalışmamızda kullanılan madde gruplarının hiç birisinde klinik semptom ve biyokimyasal tetkiklerde değişiklik gözlenmemiş ve intrahepatik safra yollarının bir bölümü etkilenmiştir. Böylece tüm gruplarda kostik sklerozan kolanjitin minör formu görülmüş, bu yönden kullanılan skolosidal madde gruplarının kendi aralarında istatistiksel fark anlamlı bulunmamış ( $p>0.05$ ), kontrol grubuna göre ise tüm gruplarda istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Olgularda histopatolojik ve radyolojik olarak saptanan kolanjit lezyonlarının enfeksiyon natürlü olduğunu düşünmüyoruz. Çünkü hem erken dönemde ortaya çıkmış, hem de safra kültürü tüm deneklerde steril bulunmuştur.

Karaciğer lezyonlarının evreleme ile değerlendirilmesinde en fazla sayıda parankim nekrozu görülen grup %2'lik formaldehid grubu olmakla birlikte grupların histopatolojik kriterler açısından aralarında istatistiksel fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Tüm gruplarda kontrol grubuna göre karaciğer lezyonu oluşturma açısından istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Karaciğer kist hidatiklerinin cerrahi tedavisinde tercih edilen ve sık kullanılan metod başlangıçta kist içeriğinin boşaltılması, daha sonra perikistik kavitenin kapatılmasıdır (2). Kistin boşaltılması sırasında kist sıvısının operasyon alanına ve periton boşluğuna bulaşma riski nedeniyle öncelikle skolekslerin öldürülmesi önerilmektedir. Bunu gerçekleştirmek için elde mevcut skolosidal maddelerden birinin kist boşaltılmadan önce kist boşluğuna enjekte edilmesi

en basit yol olarak gösterilmektedir. Böylelikle kist boşaltılırken periton boşluğuna skoleksler bulaşsa bile bunlar ölü olduğundan konak organizma için gerçek bir tehlike oluşturmayacaktır (2,7,8,9,10).

İdeal bir skolosidal ajanın skolekslerle temasa geçtiği andan itibaren kısa sürede onları öldürmesi, konak organizma için hiç toksik olmaması veya minimal toksisite taşıması gerektiği belirtilmektedir (2,3,4,7,8,9,10).

Grimaud ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada köpeklerin safra yollarına %2, %10 ve %20'lik formol enfeksiyonu yapmışlar, tüm gruplarda değişik derecelerde safra yolları ve karaciğer enflamasyonu saptamışlardır.

Formülün tüm konsantrasyonlarda lezyon oluşturması nedeni ile, karaciğer kist hidatiğinin cerrahi tedavisinde skolosidal ajan olarak kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır (6).

Bizim %2'lik formül uyguladığımız grupta da deneklerin hemen tümünde radyolojik ve histolojik olarak kolanjit bulguları ve büyük oranda karaciğer nekrozu saptanmıştır.

Sonuç olarak; kullandığımız tüm skolosidal ajanların safra yolları ve karaciğere toksik etkileri olduğunu gördük. Bu nedenle ideal tanımına uyan bir skolosidal ajan arayışının süreceğini, skolosidal etkinin sağlanabildiği, toksik etkinin görülmediği minimal yoğunluk oranlarının saptanmasında daha pek çok in vivo ve in vitro araştırmalara gerek olduğunu söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Languille D, Howy S, Huguier M, Belghiti J. Cholangite sclerosante secondaire a L'injection dans les voies biliaren de serum salé hypertonique et de formol, Gastroenterol Clin Biol 1984; 8: 152 A.
2. Shackelford R, Zuidema G. Echinococcal liver disease. In: Dagher F. Surgery of the alimentary tract. Philadelphia: WB Saunders, 1983:498-512.
3. Teres J, Gomez J, Bwuguera M, et al. Sclerosing cholangitis after surgical treatment of hepatic echinococcal cysts. Am J Surg 1984; 148: 694-97.
4. Jorge A, Esley C. primary sclerosing cholangitis. Endoscopy 1985; 17: 11-14.
5. Russo A, Giannore G, Virgilio C. Sclerosing Cholangitis following removal of an echinococcus cyst. Endoscopy 1987; 19: 178-79.
6. Grimaud J, Santre B, orsoni P, et al. Le ro'le du formal dans la seruvenue de lésions sclérosantes de voies biliaries. J Chir 1984; 121: 163-69.
7. Merdivenci A, Aydınhoğlu K. Hidatidoz (Hidatik kist Hastalığı). İstanbul: Fatih Gençlik Vakfı Matbaası, 1982.
8. Mirouze D, Bories P, Pommier G, et al. Cholangite sclerosante secondaire a' une formalisation accidentale des voies biliaren chez 5 malades porteurs d'in kyste hydatique do foie (reproduction expérimentale) abstracted. Gastroenterol Clin Biol 1983; 7: 200-201.
9. Khodadadi DJ, Kurgon A, Schmidt B, Sclerosing cholangitis following the treatment of echinococcosis of liver. Int Sur 1981; 66: 361-62.
10. Belghiti J, Benhamou P, Howy S, et al. Caustic Sclerosing cholangitis, Arch Surg 1986; 121: 1162-65.