

## Skolisidal Ajanların Safra Yolları Üzerine Etkisi (Deneysel Çalışma)

### *The Effect of Scolicidal Solutions on the Biliary Tracts (An Experimental Study in Rats)*

Dr. Aydın ZİLAN\*, Dr. Vahit ÖZMEN\*, Dr. Abdullah İĞCİ\*,  
Dr. Kaya ÇİLİNGİROĞLU\*, Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ\*, Dr. İzzet ROZANES\*

İstanbul Tıp Fakültesi

\* Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

\*\* Patolojik Anatomi Anabilim Dalı,

Radyoloji Anabilim Dalı,

İSTANBUL

**ÖZET:** Karaciğer hidatik kistin cerrahisinden sonra sklerozan kolanjit geliştiği bildirilmektedir. Bu hastalarda, hipertonic serum ve %2 formaldehid solüsyonları kist içerisine verilmiştir. Ülkemizde %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sıklıkla skolisidal ajan olarak kullanılmakta, ancak buna bağlı sklerozan kolanjit bildirilmemiştir. Bu deneysel çalışmada, %20 NaCl, %2 formaldehid, %3 ve %10 hidrojen peroksit solüsyonları sıçanlarda koledok içerisine verilmiş ve bunların safra yolları epitelinde lezyonlar oluşturduğu saptanmıştır. %20 NaCl ile karşılaştırıldığında %2 formaldehid ve %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin daha ciddi epitel hasarına, periduktal fibrozis ve psödosiroza neden olduğu görülmüştür. Bu çalışma, sıçanlarda doğrudan koledok içerisine verilen skolisidal ajanların safra yollarına ve karaciğere olumsuz etkilerini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer hidatik kisti, Skolisidal solüsyonlar, Safra yolları

**SUMMARY:** Several cases of sclerosing cholangitis have been reported after surgical treatment of hepatic hydatid disease. In these patients, hypertonic saline of formaldehyde solutions had been given into the cysts. In our country, 3% hydrogen peroxide has been frequently injected into the cyst as a scolicedal agent and there have been no reported case of sclerosing cholangitis. In this experimental study, we showed that injection of 20% hypertonic saline solution, 2% formaldehyde solution, 3% hydrogen peroxide solution and 10% hydrogen peroxide solution into the biliary tract in rats caused lesions of the biliary epithelium. As compared with 20% hypertonic saline solution, 2% formaldehyde solution and 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> resulted in more severe lesions in the biliary epithelium and in addition, induced the development of periductal fibrosis and pseudocirrhosis. This experimental study confirms the deleterious effect of all scolicedal solutions to the biliary epithelium and the liver.

YAZIŞMA ADRESİ: Dr. Vahit ÖZMEN  
İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD,  
Çapa, İSTANBUL

**Key Words:** Hepatic hydatid disease, Scolicedal solutions, The biliary tract

Karaciğer kist hidatiği tanısıyla ameliyat edilen bazı hastalarda ameliyat sonrası sklerozan kolanjit geliştiği bilinmektedir.<sup>1,4,5,6,7,8,9</sup> Bu hastalarda hipertonic serum fizyolojik (%20) ve %2'lik formaldehit solüsyonları parazitin sterilizasyonu için kist kaviteleri içerisine verilmiştir. Kavite boşluğuna verilen bu solüsyonların kisto-bilier fistüleri aracılığı ile safra yollarına geçtiği ve bu şekilde kostik etki ile sklerozan kolanjite neden olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan bir deneysel çalışmada formaldehid solüsyonlarının (%0.5 ve %2) safra yollarında ve karaciğerde fibrozise neden olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup> Bizim çalışmamızda, ülkemizde sık olarak kullanılan %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin safra yollarındaki etkisi diğer solüsyonlarla karşılaştırılarak araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İ.Ü. DETAM da Patoloji ile Radyoloji Ana Bilim Dallarının katkısı ile yapıldı. Deneyde ağırlıkları 200 ile 300 gr (ort:250 gr) arasında değişen Wistar türü albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 15'erlik 5 ayrı gruba ayrıldı. 1.gruba %20 NaCl, 2.gruba %2 formol, 3.gruba %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 4.gruba %10 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> koledok içerisine verildi. 5.grup kontrol grubu olarak alındı ve koledok içerisine %0.9 NaCl injekte edildi.

Anestezi için ketamine hydrochloride (50 mg/kg) intramüsküler olarak kullanıldı. Median insizyonla sıçanların batınına girildi. Mide ve Duodenum ortaya konuldu.

Duodenuma 0.3 cm'lik kesi yapılarak Ampulla Vateri bulundu. 0.7 mm'lik polietilen bir kanül ile koledok kateterize edildi. Her bir solüsyondan 0.15 ml safra yollarına yavaş olarak verilirken, koledogun distali atravmatik bir vasküler klemple (Buldog) 5 dakika kapalı tutuldu. Bu işlemden sonra 3 ay canlı kalabilen sıçanların koledokları yine ketamine hydrochloride anestezi altında kateterize edilerek, 0.15 ml'lik kontrast madde (ürografin) ile kolanjiografi yapıldı. Daha sonra sakrifiye edilen hayvanların karaciğer ve safra yolları çıkarılarak Boin solüsyonunda tespit edildi. Yapılan histopatolojik inceleme sonuçları kaydedildi. Ameliyat sonrası erken dönemde kaybedilen sıçanlara nekropsi yapılarak ölüm nedenleri araştırıldı.

## BULGULAR

### MAKROSKOPİK BULGULAR:

90 günlük süre sonunda yapılan eksplorasyonda; %10 hidrojen peroksit ve %2 formaldehit grubundaki 3'er sıçanda ve %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grubunda 1 sı-

çanda karaciğerin normalden büyük, nodüllü (karaciğer sirozu) ve koledokta dilatasyon olduğu görüldü. %2 formol grubundan 7 sıçanın (%70) %20 NaCl grubundan 8 sıçanın (%57), %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gruplarından 6 sıçanın (%70) koledoklarında aşırı genişleme saptandı. Serum fizyolojik grubunda ise 2 sıçanda (%20) koledokta hafif dilatasyon vardı (Tablo 1).

### MİKROSKOPİK BULGULAR:

Histolojik özellikleri şu şekilde sıralayabiliriz: Safra kanalı proliferasyonu; %20 NaCl ve %2 formaldehit grubunda daha fazla olmak üzere bütün tedavi gruplarında görüldü (Tablo 1). Safra kanallarında genişleme ve periduktal miksomatöz bağ dokusu artışı; %20 NaCl ve %10 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve %2 formaldehit gruplarında görüldü (Resim 1,2). Periduktal fibrozis; bütün tedavi gruplarında daha fazlaydı %60 ve %40 (Resim 3). Psödosirotik gelişme\* %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grubunda 1 sıçanda (%11), %2 formaldehit gruplarında 3'er sıçanda görüldü (Resim 4).

Serum fizyolojik grubu hariç diğer grupların patolojik incelemesinde; %2 formol ve %10 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

\* Pseudosiroz (Yalancı siroz): Gerçek siroz değildir. Lobule anatomik yapı az çok korunmuştur. Lobulus çevresinde yer yer ince fibroz doku gelişmiştir. Ayrıca lezyon karaciğerde difüz değildir.

TABLO 1

	1.Grup	2.Grup	3.Grup	4.Grup	5.Grup
Histopatolojik Bulgular	%20 NaCl (n:14)	%2 Formol (n:10)	%3 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (n:9)	%10 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (n:4)	S.Fizyolojik (n:14)
Safra kanalı proliferasyonu	12 (%85)	9 (%90)	2 (%22)	2 (%50)	-
Safra kanallarında genişleme	5 (%35)	7 (%70)	-	-	-
Mikromatöz bağ dokusu artışı	4 (%30)	3 (%30)	-	-	-
Periduktal fibrozis	1 (%7)	6 (%60)	4 (%44)	1 (%25)	-
Psödö siroz	-	3 (%30)	1 (%11)	3 (%75)	-

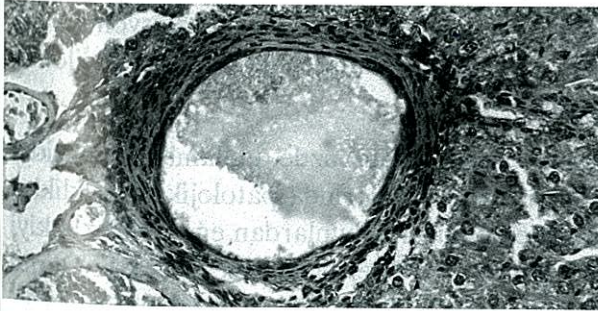
gruplarında fazla olmak üzere, ayrıca hepatosit lezyonu, anormal nukleus, pigment birikimi, Kupffer hücre hiperplazisi, endoflebit, damarlarda ve sinüzoidlerde genişleme ve iltihabi değişiklikler görüldü.



RESİM 1: %20 NaCl verilen sıçanın safra kanallarında proliferasyon, genişleme ve çevresinde hafif fibrozis (H.Ex125).

**Kolanjiyografi:** Serum fizyolojik grubu hariç diğer grupların ekstrahepatik ve intrahepatik safra yollarında sekonder sklerozan kolanjit'i gösteren değişiklikler mevcuttu. %20 NaCl ve %2 formaldehit grubunda (Resim 5) ekstrahepatik safra yolları dilatasyonlar daha fazlaydı ve intrahepatik safra yollarında da darlık ve dilatasyonlar görüldü.

%10 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grubunda ise pseudosiroz geliştiğinden intrahepatik safra yolları görüntülenemedi. Serum fizyolojik grubundaki kolanjiyografi bulguları (Resim 6), normal kolanjiyografi bulgularına yakındı.



RESİM 2: %2 formol verilen sıçanın kanalı çevresinde konstantrik gelişmiş fibrozis (H.Ex310).

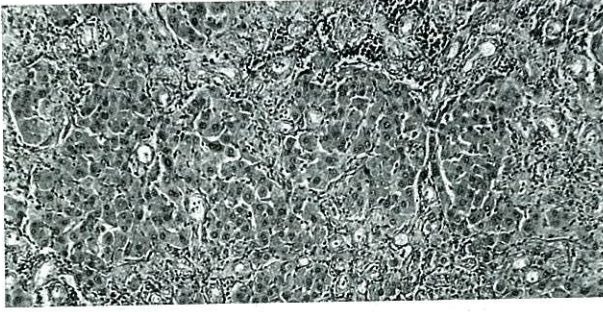
#### MORTALİTE:

%10 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grubunda mortalite oranı diğer gruplardan yüksek bulundu. Bu gruptaki 15 sıçandan 11'i (%70) 90 günlük süre tamamlanmadan ön-

ce farklı zamanlarda öldü. Bunlardan 4'ü ilaç verildikten sonraki ilk 10 gün içinde anestezi ve septik şok komplikasyonlarından, diğer 7'si ise 2 ay içinde akut fulminant hepatit ve siroz nedeniyle kaybedildi. Bunlarda yapılan eksplorasyonda karaciğer'in normalin bir kaç katı büyüklükte ve nodüllü bir görünümde olduğu saptandı. %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grubunda ise 15 hayvandan 2'si (%13.3) anestezi ve diğer 4'ü (%26.6) septik şok nedeniyle kaybedildi. %20 NaCl verilen gruptan 1(%6.6) sıçan anestezi nedeniyle, %2 formol grubundan 5 sıçan (%33.3) anestezi ve fulminant hepatit komplikasyonlarından öldü. %0.9 NaCl grubundan 5(%33.3) sıçan anestezi ve septik komplikasyondan kaybedildi.

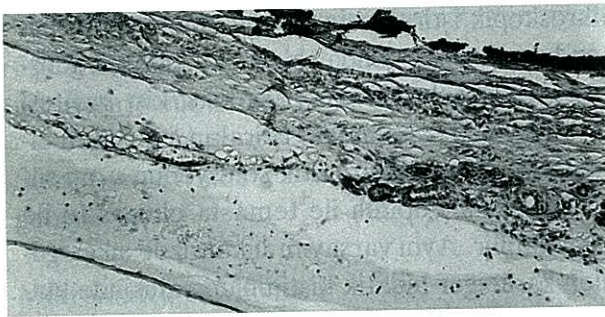
## TARTIŞMA

Karaciğerde yerleşen hidatik kistlerin cerrahi tedavisi sırasında, parazitik solüsyon olarak kullanılan hipertonic sodyum klorür ve formaline bağlı sklerozan kolanjit olguları bildirilmiştir.<sup>1,5,6,7,8,9,10</sup> Bizim uygulamamızda sıklıkla %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> skolisidal ajan olarak kullanılmakta olup, buna bağlı bir sklerozan kolanjit olgusu henüz bildirilmemiştir.<sup>4</sup> Antiparazitik solüsyonların kisto-bilier fistül aracılığı ile safra yollarına geçtiği ve burada epitelyal lezyonlara sebep olduğu sanılmaktadır. Khodadadi ve arkadaşlarının sunduğu bir olguda da bu olay açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>3</sup> Formaldehid solüsyonu yıllarca yaygın olarak kullanılmış olmasına ve kist kavitesi ile safra yolları arasında makroskopik ve mikroskopik iştiraklerin olduğu bilinmesine rağmen hastaların çoğunda sklerozan kolanjit gelişmediği bilinmektedir. Bu paradoks, kist kavitesi ile safra yolları arasındaki iştirak çok sınırlı olması ve kullanılan parazitik solüsyonun uzun süre safra yolları epiteli ile temasta olmaması ile açıklanabilir. Aynı varsayım ülkemizde sıkça görülen karaciğer hidatik kistin cerrahisinde kullanılan %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> için de geçerlidir. Geniş kisto-bilier fistül ile çok miktarda solüsyonun safra yollarına geçmesi, safra akımının yavaşlaması bu olayda rol alabilir. Bu çalışmada skolisidal solüsyonlar safra yollarına direkt olarak verilmiş ve koledok distali 5 dakika süre ile kapalı tutulmuştur.



RESİM 3: %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> verilen sıçanda pseudosirotik gelişme (H.Ex125)

Yukarıda bilertilen çalışmamızda, safra yollarına direkt olarak verilen solüsyonların safra yolu epitelinde bazı değişiklikler yaptıkları görüldü. Bu değişiklikler; safra kanalikülü proliferasyonu, miksomatoz bağ dokusu artışı, periduktal fibrozis, Kupffer hücre hiperplazisi ve hepatositlerde fokal nekroz şeklinde idi. Safra yolu epitel lezyonları sklerozan kolanjitli hastalardaki erken evre patolojik değişikliklere benzemektedir. Sadece serum fizyolojik verilen grupta herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Houry ve arkadaşlarının yaptığı bir deneysel çalışmada, hipertonic serum, %0.5 ve %2 formaldehid direkt olarak safra yollarına verilmiş, bunların hepsinin safra epitelinde değişiklikler yaptığı, ancak sadece %2 formaldehid solüsyonunun periduktal fibrozis ve safra yolları striktürleri ve psödosiroz yaptığı saptanmıştır.<sup>2</sup> Bizim çalışmamızda %2 formol, %3 ve %10 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in periduktal fibrozis ve psödosiroza neden olduğu görülmüş, %20 NaCl verilen grupta sadece 1 sıçanda periduktal skleroz gelişmiştir.

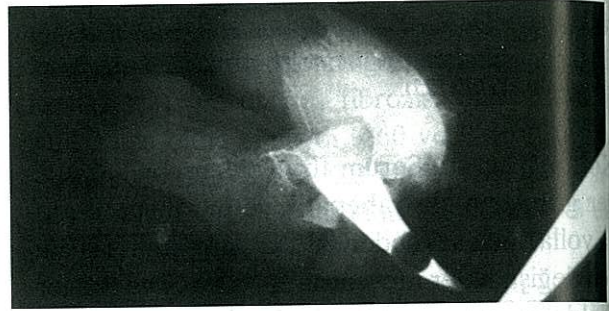


RESİM 4: %2 formol verilen sıçanın koledok kanalında ileri derecede genişleme (H.Ex125).

Bu lezyonların patogenezi tartışmalıdır. Bunlar safra yollarına verilen ajanların kostik etkisiyle meydana gelebilir. Serum fizyolojik verilen grup-

ta herhangi bir histopatolojik değişiklik olmayıp, deney gruplarında safra kanalikül proliferasyonundan psödosiroza varan değişiklikler meydana gelmesi, ancak bu sıvıların direkt etkisiyle açıklanabilir.

Deney sırasında safra yollarına verilen tüm solüsyonlar burada mikroskopik değişikliklere neden olduğundan, kist sıvısına safranın karıştığı durumlarda veya safra yollarına kist'in açıldığı saptandığında, en az olumsuz etkiye sahip olan %20 NaCl'ün skolisidal ajan olarak kullanılması daha doğru olacağı görülmektedir.



RESİM 5: 0.15 ml %2 formol verildikten 3 ay sonra 2. gruptan 1 sıçandan elde edilen kolanjiyogram. Sağ ve sol hepatik safra kanalının birleştiği yerde ve ampulla vateri seviyesinde darlıklar ve iki darlık arasında dilatasyon ve intra hepatik incelmış ve azalmış dallanma

Houry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertonic serumun (%20 NaCl) sklerozan kolanjit yaptığı gösterilememiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu solüsyonun safra kanalı proliferasyonu ve azda olsa periduktal fibrozis yaptığı görülmüştür. Klinik olarak da bu solüsyonun hastada sklerozan kolanjite neden olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup>

Sonuç olarak günümüzde kullanılan skolisidal ajanların safra yollarında patolojik değişikliklere neden olduğunu, bunlardan en olumsuz etkiyi %2 formol'un gösterdiğini, ancak %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin de buna benzer değişiklikler meydana getirdiğini söyleyebiliriz. Safra yolları ile iştirakli olduğu düşünülen kistlerde, kist çevresinin %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> veya %20 NaCl'e batırılmış kompreslerle izolasyonu yapıldıktan sonra kistin boşaltılması ve açılmasını, daha sonra içerisinde %20 NaCl solüsyonuna batırılmış gazlı bezlerle temizlenip, serum fizyolojik ile yıkanmasını öneririz.



RESİM 6: 0.15 ml serum fizyolojik verildikten 3 ay sonra 5.grupdan 1 sıçandan elde edilen kolanjiyogram. İntra hepatik ve ekstra hepatik safra yollarında normal görünüm

## SONUÇLAR

Kolanjiografi ve histopatolojik değerlendirme bulguları, kullanılan bütün skolisidal safra yolları ve karaciğerde farklı düzeyde değişiklikler yaptığını göstermektedir. Safra kanalları proliferasyonu, %20 NaCl ve %2 formol verilen sıçanların büyük bir çoğunluğunda (%85 ve %90) meydana gelirken, %3-10 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gruplarında 2'şer sıçanda (%22, %50) meydana gelmiştir. Periduktal fibrozis en çok %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grubunda, psödosiroz ise %2 formol, %3 ve %10 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gruplarında görülmüştür. Tüm deney gruplarında ko-

lanjiografi safra yolları genişlemesi olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Belghiti J, Benhamou JP, Houry S, Gremier P, Huguier M, Fekete M: Caustic sclerosing cholangitis: A complication of the surgical treatment of hydatid disease of the liver. Arch Surg. 1986; 121:1162-1165.
2. Houry S, Languille O, Huguier M, Benhamou JP, Belghiti J, Msika S: Sclerosing cholangitis induced by formaldehyde solution injected into the biliary tree of rats. Arch Surg. 1990; 125:1059-1061.
3. Khodadadi DJ, Kurgan A, Schmidt B: Sclerosing cholangitis following the treatment of echinococcosis of the liver. Int Surg. 1981; 66:361-362.
4. Özmen V, İğci A, Kebudi A, Keçer M, Bozfakioğlu Y, Parlak M: Surgical treatment of hepatic hydatid disease. Can JS 1992; 35:423-427.
5. Pain JA, Reddy PJ, Knight MJ: Biliary sclerosis following formalin installation into hydatid cysts. Br J Surg 1988; 42:214-217.
6. Papadimitriou J: Formalin toxicity in hydatid liver disease. Anesthesia 1986; 41:329.
7. Polo JR et al: Sclerosing cholangitis associated with hydatid liver disease. Arch Surg 1989, 124:637.
8. Prasad J, Bellamy PR, Stubbs RS: Installation of scolicedal agents into hepatic hydatid cysts: Can it any longer be justified? N J Med J 1991; 104:336-7.
9. Russo A, Giannone G, Virgillo C: Sclerosing cholangitis following removal of an echinococcus cysts. Endoscopy 1987; 19:178-179.
10. Teres J, Moli JG, Bruguer K, Visa J, Bordas JM, Pera C: Sclerosing-cholangitis after surgical treatment of hepatic echinococcal cysts: Report of three cases. Am J Surg 1984; 148:694-697.