



Bilateral trunkal vagotominin pankreatik duktal geçirgenlik üzerine etkisi

Effect of bilateral truncal vagotomy on pancreatic ductal permeability

Mustafa Hasbahçeci*, Arif Özdemir**, Ahmet Özenç***

Amaç: Bu çalışmanın amacı, bilateral trunkal vagotominin hayvan modelinde oluşturulan akut pankreatite ikincil pankreatik duktal geçirgenlik artışı üzerindeki etkisinin laboratuvar ve histopatolojik inceleme ile araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada toplam 22 kedi kullanılarak dört grup oluşturuldu. Kontrol grubu olan SPS-SHAM grubunda, intraduktal standart perfüzyon sıvısı ile perfüzyon sonrasında sadece özofagogastrik bileşkenin serbestleştirilmesi, SPS-BTV grubunda ise, perfüzyon sonrasında bilateral trunkal vagotomi yapıldı. KA-SHAM ve KA-BTV gruplarında, 15 mM kolik asit sodyum tuzunun intraduktal perfüzyonu sonrası özofagogastrik bileşkenin serbestleştirilmesi ve bilateral trunkal vagotomi işlemleri gerçekleştirildi. Bütün gruplarda intraduktal 99m teknesyum ile işaretlenmiş dekstran perfüzyonu yapıldı. Serum amilaz değerlerinin ölçümü ve 99m teknesyum ile işaretlenmiş dekstranın dolaşıma geçen miktarını bulmak için kan örnekleri ile pankreatik kanaldan ve pankreas dokusundan histopatolojik değerlendirme için doku örnekleri alındı.

Bulgular: Kolik asit perfüzyonu sonrasında serum amilaz değerlerinde anlamlı bir artış görülmekle birlikte ($p=0,001$), amilaz değişimleri üzerinde bilateral trunkal vagotominin herhangi bir etkisi yoktu ($p=0,430$). KA-BTV grubunda pankreatik duktal geçirgenlik, 0 ile 30'uncu dakika arası değişim açısından KA-SHAM grubunda elde edilen değerlerden anlamlı olarak daha düşük idi ($p=0,016$). KA-BTV grubu ile SPS-SHAM ve SPS-BTV gruplarındaki pankreatik duktal geçirgenlik açısından 0 ile 30'uncu dakika arası değişimler arasında bir farklılık yoktu (sırası ile, $p=0,136$ ve $p=0,109$). Bazı deneklerde şiddetli akut pankreatit oluşmasına ve pankreatik kanalda şiddetli histopatolojik değişiklikler görülmesine karşın, bilateral trunkal vagotominin bu değişiklikleri azaltıcı bir etkisi her denekte görülemedi.

Sonuç: Amilaz değerlerinin baskılanması ve histopatolojik değişikliklerin engellenmesi bilateral trunkal vagotomi ile her denekte gerçekleşmemekle birlikte, pankreatik duktal geçirgenlik üzerinde yarattığı anlamlı azaltıcı etki, akut pankreatit patogenezinde vagus sinirinin rolünün belirlenmesi açısından önemli bir bulgu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Vagotomi, akut pankreatit, pankreatik duktal geçirgenlik

*Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, İstanbul, Türkiye
**TDV Özel 29 Mayıs Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye
***Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

Dr. Mustafa Hasbahçeci
E-posta: hasbahceci@yahoo.com

Makale Geliş Tarihi: 30.12.2011
Makale Kabul Tarihi: 30.03.2012

GİRİŞ

Akut pankreatit (AP) pankreas enzimlerinin aktivasyonu, parankim içine geçişi, aktive olan enzimlerin burada yaptığı yıkım ve bunlara ikincil gelişen lokal ve sistemik etkilerle giden nonbakteriyel bir enflamasyondur. AP etyopatogenezi, yapılan çalışmalara karşın tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Her ne kadar pankreatik kanal obstrüksiyonunun AP gelişiminde en önemli faktör olduğu kabul edilse de, pankreatik kanalda obstrüksiyon olmaksızın pankreasın ekzokrin fonksiyonunda oluşan bir artışın da, AP gelişiminde önemli bir basamak olabileceği düşünülmektedir (1). Gerek pankreatik ekzokrin fonksiyon

artışı ve gerekse pankreatik duktal obstrüksiyonun beraber olduğu durumlarda, pankreatik kanal içi basınç artışı ve buna ikincil pankreatik duktal geçirgenlikte (PDP) bir artış oluşmaktadır (2). PDP artışı, AP oluşum mekanizmasının açıklanmasında altta yatan etyopatogenetik mekanizmalardan bağımsız olarak sıklıkla kullanılan teorilerden biridir (8,9).

Vagotominin AP üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, pankreasın ekzokrin fonksiyonunda enzim ve bikarbonat-su içeriği açısından bir azalma olduğu, pankreatik salgıdaki enzim baskılanmasının kalıcı olduğu fakat

bikarbonat-su içeriğindeki azalmanın ise normale ya da normalden daha yüksek seviyeye ulaşabildiği gösterilmiştir (5). Bunlara ek olarak intraduktal basınçta bir azalma, vagotominin bir diğer etkisidir (2). Gerek sekresyon ve gerekse intraduktal basınç azalmasının, AP gelişiminde önemli bir basamak olan duktal geçirgenlik artışını azaltarak, AP tedavisinde önemli bir faktör olması mümkündür.

Bu deneysel çalışmada bilateral trunkal vagotominin (BTV), PDP üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 2.0–3.5 kg arası değişen, erkek ve dişi toplam 22 kedi kullanıldı. Kediler randomize olarak, her bir grupta 4–6 kedi olmak üzere dört gruba ayrıldı (Tablo 1).

On iki saatlik açlık sonrası kedilerin anestezisi intramusküler 5 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer) ve 25 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı) ile sağlandı (6). İşlem sırasında, gerektiğinde ek doz yapıldı. Kan örneklerinin alınabilmesi amacıyla femoral arter kateterize edildi. Gerekli cilt temizliği ve örtünmeyi takiben orta hat insizyonu ile karına girildikten sonra, pankreas eksplore edildi. Ana pankreatik kanal, baş ve kuyruk kesiminden, içi daha önce standart perfüzyon sıvısı (SPS) (120 mEq bikarbonat [HCO₃], 30 mEq klor [Cl] ve 120 mEq sodyum [Na], ozmolalite olan 315 mOsmol/kg, pH 8.4) ile doldurulan kateterler ile kanülize edildikten sonra, pankreas baş kesimindeki kateter, hızı 1 ml/saat olarak ayarlanmış olan perfüzyon pompasına bağlandı (7).

Kontrol grubu olan birinci grupta (SPS-SHAM) hayvanların stabilizasyonu sonrası pankreas baş kesiminden kuyruk kesimine doğru 1 ml/saat hızında SPS perfüzyonu, bir saat süre ile yapıldı. Süre bitiminde, karaciğer sol lobunun laterale doğru ekartasyonu ve midenin aşağı traksiyonu sağlanarak özofagogastrik bileşkenin anterior ve posteriorundaki sinirsel oluşumlar serbestleştirildi fakat ek bir işlem yapılmadı.

İkinci gruptaki (SPS-BTV) deneklerde, intraduktal SPS perfüzyonundan sonra karaciğer sol lobunun laterale doğru ekartasyonu ve midenin aşağı traksiyonu sağlanarak, özofagogastrik bileşkenin anterior ve posteriorundaki sinirsel oluşumlar kesilerek BTV yapıldı.

Üçüncü grupta (KA-SHAM), pankreas baş kesiminden kuyruk kesimine doğru, bir saat süre ile 1 ml/saat hızında 15mM kolik asit sodyum tuzu (KA) (Fluka) perfüzyonu yapıldı. Sonrasında özofagogastrik bileşkenin anterior ve posteriorundaki sinirsel oluşumlar serbestleştirildi fakat ek bir işlem yapılmadı.

Deney grubu olan dördüncü grupta (KA-BTV) ise, intraduktal kolik asit sodyum tuzu perfüzyonu sonrası karaciğer sol lobunun laterale doğru ekartasyonu ve midenin aşağı traksiyonu sağlanarak, özofagogastrik bileşkenin anterior ve posteriorundaki sinirsel oluşumlar kesilerek BTV yapıldı.

Bütün gruplarda yapılan cerrahi işlemlerden 90 dakika sonra, pankreas kuyruk kesiminden baş kesimine doğru, 1 ml/saat hızında ^{99m}Teknesyum (Tc) ile işaretlenmiş dekstran (molekül ağırlığı ortalama 20.000 dalton, Sigma Chemicals) perfüzyonu 30 dakika süre ile yapıldı.

Deney bitiminde hayvanların öldürülmesi, intraarteryel etil alkol infüzyonu ile gerçekleştirildi.

Serum amilaz değerlerinin ölçümü için intraduktal SPS ve KA perfüzyonundan sonra (amilaz 1) ve deneyin bitiminde (amilaz 2); PDP'nin indirekt göstergesi olarak ^{99m}Tc ile işaretlenmiş dekstranın dolaşıma geçen miktarını (cpm/ml kan [count per minute/ml kan]) bulmak için dekstran perfüzyonu ile eş zamanlı olarak, perfüzyonun 0., 15. ve 30. dakikalarında, femoral kateterden kan örnekleri alındı. Deney sonunda, pankreatik kanalın epitel tespiti amacı ile %10'luk formalin ile yıkaması yapıldıktan sonra, çıkar-

tılan pankreas dokusu ile birlikte histopatolojik değerlendirme için %10'luk formalin ile fiksasyonları sağlandı. Her pankreas dokusundan, pankreatik kanalın en distalinden 1 cm proksimaline doğru alınan kan doku örnekleri, örnek takip sürecinden sonra parafinde blokları. Elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak tek bir patolog tarafından değerlendirildi.

Bütün gruplarda aşağıdaki ölçütler incelendi:

1. Dönem I sonunda (amilaz 1) ve deneyin bitimi olan Dönem III sonunda (amilaz 2) serum amilaz düzeyleri ve elde edilen değerler esas alınarak yüzde bazında amilaz değişimleri.

(Hesaplama: Yüzde değişim değeri = (Amilaz 2 değeri - amilaz 1 değeri) / amilaz 1 değeri).

2. Deneyin bitiminde (Dönem III) gama sayacı ile kan ^{99m}Tc-dekstran sayımı ve elde edilen değerler esas alınarak 0.–15. dakika, ve 0.–30. dakika yüzde bazında ^{99m}Tc-dekstran değişimleri. (Hesaplama: Yüzde değişim değeri = (İkinci değer ^{99m}Tc-dekstran sayımı - birinci değer ^{99m}Tc-dekstran sayımı) / birinci değer ^{99m}Tc-dekstran sayımı).

3. Deneyin bitiminde pankreas dokusu ve pankreatik kanaldaki histopatolojik değişiklikler: Bu değerlendirme için parankimdeki polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) varlığı, asiner doku kaybı ve nekroz ölçütleri AP bulguları olarak incelendi. Sonuçlar 0–10 değer aralığında olmak üzere

Tablo 1. Deney akışı ve gruplar arasındaki farklılıklar.

Grup	Sayı (n)	Açıklama Zaman (dakika)	Dönem I	Dönem II	Dönem III
			İntraduktal perfüzyon	Cerrahi işlem	İntraduktal dekstran perfüzyonu
1	4	SPS-SHAM	SPS 0–60	SHAM 60–150	+
2	6	SPS-BTV	SPS	BTV	+
3	6	KA-SHAM	KA	SHAM	+
4	6	KA-BTV	KA	BTV	+

SPS: standart perfüzyon sıvısı

SHAM: kontrol

BTV: bilateral trunkal vagotomi

KA: kolik asit sodyum tuzu

enflamatuvar skor olarak hesaplandı. Pankreatik kanal çevresinde ve epitelde PMNL varlığı ve epitel zedelenmesinin şiddeti değerlendirilip,

pankreatik kanal histopatolojik değişiklikleri skoru olarak, 0–4 değer aralığında olmak üzere skorlandı (Tablo 2).

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis ve Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortanca, minimum ve maksimum değerler) yanı sıra, olgu sayısı nedeniyle normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılığa neden olan grubun tespitinde ve iki grup değerlendirmelerinde Mann Whitney U testinden, grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaretli sıralar testinden yararlanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 2001/1-11 karar numarası ile onaylandı.

BULGULAR

Serum amilaz düzeyi: KA ile perfüzyon yapılan gruplarda (KA-SHAM ve KA-BTV) perfüzyon sonrası serum amilaz düzeyi (amilaz 1), SPS perfüzyonu yapılan SPS-SHAM ve SPS-BTV gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek idi (SPS-SHAM için $p=0,001$ ve SPS-BTV için $p=0,004$). Bununla birlikte, deney sonundaki amilaz değerlerinin yüzde olarak değişimi, gruplar arasında bir farklılık göstermedi ($p=0,430$) (Tablo 3).

^{99m}Tc -dekstran sayımı: Bütün gruplarda 0. dakika değerleri arasında bir fark yoktu ($p=0,290$). SPS-BTV ve SPS-SHAM gruplarında 0.–15., ve 0.–30. dakikalar arası elde edilen değerler arasında bir fark görülmedi. KA-BTV grubunda 15. ve 30. dakikada elde edilen değerler, 0. dakika değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti (sırası ile $p=0,046$ ve $p=0,043$). KA-SHAM grubunda ise 15. ve 30. dakikada elde edilen değerler, 0. dakika değerlerine göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p=0,028$) (Tablo 4).

^{99m}Tc -dekstran sayımının dakikaya göre yüzde bazında değişimi incelendiğinde, 0. dakika ile 15. dakika arasında gruplar arası bir fark olmadığı görüldü ($p=0,129$). Fakat 0. dakika–30. dakika arası değişimlerde, KA-SHAM grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu tespit edildi (sırası ile SPS-SHAM, SPS-BTV ve KA-BTV grupları için $p=0,011$, $p=0,004$ ve $p=0,016$) (Tablo 5). Aynı şekilde, KA-BTV grubu

Tablo 2. Histopatolojik değerlendirme ölçütleri.

Kriter	Değerlendirme	Skor	
Parenkimde PMNL varlığı	Yok	0	
	Bir büyük büyütme alanında	3 tane	1
		3–10 tane	2
		10'dan fazla	3
Asiner doku kaybı	Yok	0	
	Kayıp kesitteki toplam yapının	%1'ini oluşturuyorsa	1
		%10–50'sini oluşturuyorsa	2
%50'den fazla ise	3		
Nekroz	Yok	0	
	Fokal nekroz	2	
	Yaygın nekroz	4	
Pankreatik kanal histopatolojik değişiklikleri	PMNL infiltrasyonu ve epitel hasarının olmaması	0	
	PMNL infiltrasyonu	1	
	Epitel hasarı	%10'dan az epitel hasarı	2
		%10–50 arası epitel hasarı	3
%50'den fazla epitel hasarı	4		

Tablo 3. Gruplarda kan amilaz değerleri ve yüzde olarak değişimi.

Grup	Kod	Amilaz 1 ^a	Amilaz 2 ^a	Amilaz değişimi ^b
SPS-SHAM	A	401.5 (256–543)	360.5 (234–561)	-5.77 (-17.68–3.31)
SPS-BTV	B	478.5 (345–527)	460 (312–689)	3.87 (-9.57–30.74)
KA-SHAM	C	718.5 (557–952)	705.5 (565–969)	-1.78 (-8.06–1.79)
KA-BTV	D	869 (766–1086)	883 (742–1096)	-0.47 (-3.17–15.59)
p^d		0,001 ^c		0,430
p^e	A-B	0,670		
	A-C	0,011 ^c		
	A-D	0,011 ^c		
	B-C	0,004 ^c		
	B-D	0,004 ^c		
	C-D	0,092		

^a u/L; ortanca (minimum değer-maksimum değer)

^b Yüzde değişim değeri, ortanca (minimum değer-maksimum değer)

^c istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

^d Kruskal Wallis testi

^e Mann Whitney U testi

için 0. dakika–30. dakika arası değişimler değerlendirildiğinde, SPS-SHAM ve SPS-BTV gruplarına göre, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırası ile p=0,136 ve p=0,109).

Histopatolojik değişiklikler: Her bir grupta yer alan deneklerin, deney sonunda aldığı enflamatuar skor (değer aralığı 0–10) ve pankreatik kanal histopatolojik değişiklikleri skoru (değer aralığı 0–4) Tablo 6’da verildi. KA perfüzyonu yapılan deneklerin sadece üçünde, parankimin PMNL ile infiltrasyonu (Resim 1), asiner doku kaybı ve yaygın nekroz bulgularına rastlandı. Aynı şekilde bu deneklerde pankreatik kanal bütünlüğünün hücre kaybı şeklinde ciddi oranda bozulduğu, lümen içinde eksüda ve fibrin bulunduğu ve kanal çevresinde yoğun olarak PMNL infiltrasyonunun olduğu görüldü (Resim 2).

TARTIŞMA

AP etyoloji ve patogenezini aydınlatmak için birçok deneysel çalışma yapılmış olmasına karşın, halen bu konunun detaylı olarak anlaşılması mümkün olmamıştır. Bunun sonucunda, etkin bir tedavi seçeneğinin bulunamamasına bağlı olarak, morbidite ve mortalite oranlarında da belirgin bir iyileşme sağlanamamıştır. Biliyer ve alkolik pankreatitin insanlarda en sık görülen etyolojik faktörler olması nedeniyle, deneysel çalışmalarda özellikle obstrüksiyonsekresyon, PDP’nin artması ve aktif sindirim enzimlerinin parankim içine geçişi üzerinde durulmaktadır.

Literatürde yapılan çalışmalarda, farklı özellikteki intraduktal safra asitlerinin değişik konsantrasyonlarda perfüzyonu ile, hafif ya da şiddetli pankreatit oluşturulduğu gösterilmiştir (8, 9). Bizim çalışmamızda, intraduktal 15 mM KA’nın bir saat süre ile ve 1 ml/saat hızında perfüzyonu ile oluşan amilaz yüksekliği, diğer SPS gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksektir. Dolayısıyla, pankreastaki hafif ödem ve amilaz yüksekliği nedeniyle oluşan bu tabloyu akut ödematöz pankreatit olarak tanımlamak mümkün olacaktır. Deney süresince, her grubun kendi içindeki amilaz değerlerinin yüzde olarak değişimi arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Deney sonunda elde edilen amilaz değerleri esas alınarak yapılan değişim hesaplamalarında, BTV’nin herhangi bir azaltıcı etkisi görülemedi. AP şiddetinin belirlenmesinde laboratuvar testle-

Tablo 4. Gruplarda ^{99m}Tc-dekstran sayımının değişimi.

Grup	Kod	0. dakika ^{99m} Tc-dekstran sayımı ^a	15. dakika ^{99m} Tc-dekstran sayımı ^a	30. dakika ^{99m} Tc-dekstran sayımı ^a	p ^{c, e}	p ^{d, e}
SPS-SHAM	A	66 (40–84)	69 (52–112)	79 (72–90)	0,715	0,144
SPS-BTV	B	44 (36–72)	47 (36–72)	50 (38–90)	0,463	0,249
KA-SHAM	C	53 (28–76)	548 (44–4030)	19579 (2018–38336)	0,028 ^b	0,028 ^b
KA-BTV	D	43 (36–52)	174 (28–296)	79 (52–4774)	0,046 ^b	0,043 ^b
p ^f		0.290				

^a cpm; ortanca (minimum değer-maksimum değer)

^b istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

^c 0. ile 15. dakika^{99m}Tc-dekstran sayımı karşılaştırması

^d 0. ile 30. dakika^{99m}Tc-dekstran sayımı karşılaştırması

^e Wilcoxon işaretli sıralar testi

^f Kruskal Wallis testi

Tablo 5. Gruplarda ^{99m}Tc-dekstran sayımının yüzde olarak değişimi.

Grup	Kod	0.–15. dakika değişim ^a	0.–30. dakika değişim ^a
SPS-SHAM	A	23.9 (-38.10–124)	26.9 (-7.14–100)
SPS-BTV	B	9.1 (-37.9–92.9)	21.7 (-24.14–104.6)
KA-SHAM	C	1000 (8.3–6300)	29669.8 (4104–79766)
KA-BTV	D	280 (-26.3–661)	95.5 (0–13.161)
p ^c		0,129	0,004 ^b
p ^d	A-B	0,831	0,915
	A-C	0,088	0,011 ^b
	A-D	0,201	0,136
	B-C	0,078	0,004 ^b
	B-D	0,109	0,109
	C-D	0,423	0,016 ^b

^a yüzde değişim değeri; ortanca (minimum değer-maksimum değer)

^b istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

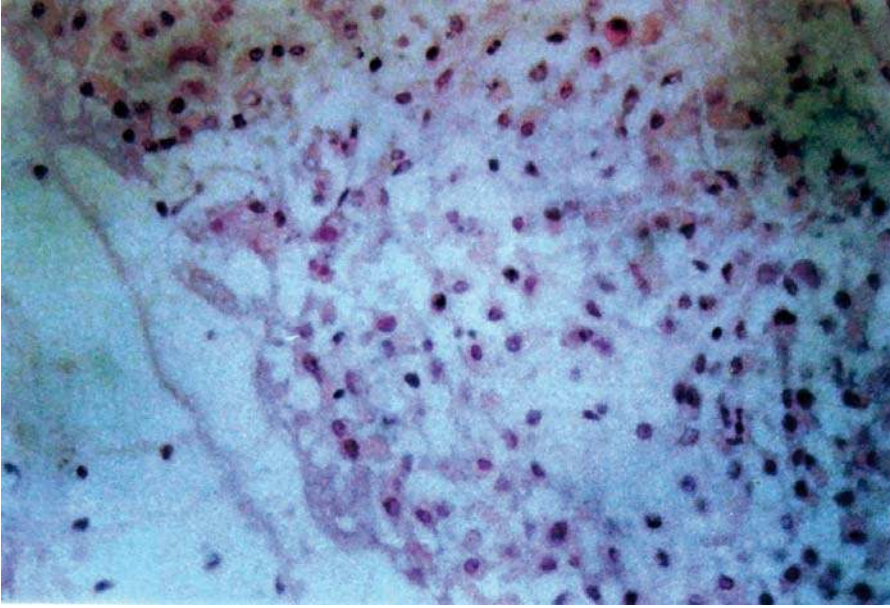
^c Kruskal Wallis testi

^d Mann Whitney U testi

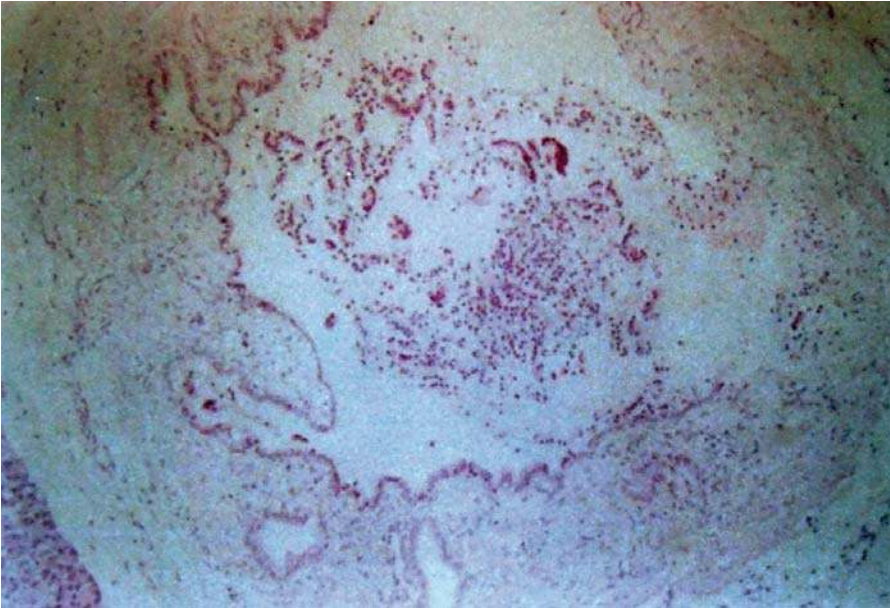
Tablo 6. Gruplar arası enflamatuar skor ve pankreatik kanal histopatolojik değişiklikler.

Grup	Enflamatuar skor ^a	Pankreatik kanal histopatolojik değişiklikleri skoru ^a
SPS-SHAM	2 (0–5)	0 (0–2)
SPS-BTV	2 (0–4)	0 (0–1)
KA-SHAM	2 (0–9)	1 (1–2)
KA-BTV	0 (0–9)	0 (0–3)

^aortanca (minimum değer-maksimum değer)



Resim 1. KA perfüzyonu yapılan deneklerin pankreas parenkiminde görülen PMNL infiltrasyonu (Hematoksilen –Eozin, X40).



Resim 2. KA perfüzyonu yapılan deneklerde pankreatik kanal bütünlüğünün hücre kaybı şeklinde bozulması, lümen içinde eksüda ve fibrin oluşumu ile birlikte kanal çevresinde PMNL infiltrasyonu (Hematoksilen –Eozin, X10).

rinin etkinliği hep tartışılacağından, benzer şekilde bizim çalışmamızda da amilaz değerleri, PDP değişiklikleri, enflamatuar skor toplamı ve pankreatik kanal histopatolojik değişiklikleri ile uyum göstermemektedir.

Duktal geçirgenlik çalışmalarında rat, tavşan, kedi ve köpek deney hayvanı olarak kullanılmaktadır (1-3,7,9,10-19). Fakat özellikle kedinin genel anestezi altında bazal pankreas sekresyonu olmaması,

safra yollarının steril olması, duodenuma giren ortak bir pankreatikobiliyer kanalının olması, anatomik olarak insan ile benzerlik göstermesi ve teknik olarak pankreatik kanalın rahatlıkla kanüle edilebilmesi nedeniyle en uygun hayvan modeli olduğu düşünülmektedir (3).

Literatürde yapılan çalışmalarda, perfüzyon akımının yönü ile ilgili olarak hem baş kesiminden kuyruk kesimine doğru, hem de kuyruk kesiminden baş kesimine

doğru olan modeller kullanılmıştır (3,4,8,10-15,17). Bu çalışmada da, biliyer pankreatit açısından daha uygun olduğu düşünüülerek, perfüzyon aşamasında baş kesiminden kuyruk kesimine doğru olan akım yönü kullanılmıştır. Ayrıca yapılan histopatolojik pilot çalışmalarda, retrograd safra perfüzyonunun antegrad safra perfüzyonuna göre, interlobüler ve intra-lobüler pankreatik kanallara safra ulaşması açısından daha etkin olduğu gösterilmiştir (14).

Pankreatik duktal mukoza, yarı geçirgen bir zar gibi etki göstererek, kanal içindeki 3000 dalton büyüklüğündeki moleküllerin bile geçişine izin vermemektedir (12). Ancak yapılan deneysel çalışmalarda, pankreatik kanalın molekül ağırlığı 20.000 daltona kadar olan moleküllerin parankim içine geçişine imkan vermesinin, patogenetik olayların başlangıcı açısından önemli olduğu gösterilmiştir (3,7). Bu molekül ağırlığı sınırı, çoğu pankreatik enzimlerin molekül ağırlığı açısından, geçişleri için uygun olmaktadır. PDP'nin değerlendirilmesinde ya normalde pankreas duktal mukozadan kana geçişi mümkün olmayan fakat geçirgenlik arttığında kanda saptanabilen maddelerin intraduktal olarak perfüzyonu ya da bikarbonat ve klor iyonlarının pankreatik kanaldan olan net akımı kullanılmaktadır (4,6,8,10,12,17,20,21). Duktal geçirgenlik çalışmalarında kullanılan maddeler, Evans mavi boyası, kürar, lanthanum, Hint mürekkebi gibi çeşitlilik göstermekle birlikte, molekül ağırlığı 20.000 dalton olan dekstranın sıklıkla kullanıldığı görülmektedir (1,3,9,13). Pankreatik kanal ya da vasküler bariyerlerden geçtikten sonra dekstranın kimyasal yapısında bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (16). Dekstran ya ^{99m}Teknesyum ile işaretlenip gama sayacı kullanılarak geçirgenlik değerlendirilmekte ya da fluoresan izotiyosiyanat ile işaretlenip spektrofotometre yardımıyla tespit edilmektedir (6,8,12,15,20,22).

Deneysel olarak safra asitlerinin veya safra asitleri ile birlikte aktifleştirilmiş pankreatik enzimlerin intraduktal perfüzyonu, PDP'de bir artışa sebep olmaktadır. Safra asitlerinin konsantrasyonu ve perfüzyon süresi artırıldıkça, PDP'deki artış da aynı oranda artmaktadır. İntraduktal perfüzyon ile ilgili olarak diğer bir önemli husus, perfüzyon esnasında oluşacak basınç artışının mekanik olarak duktus epitel bütünlüğünü bozması, ödem oluşumu ve kapiller konjesyona

ikincil geçirgenlik artışına sebep olmasıdır. Kedilerde yapılan çalışmalarda 1 ml/saat hızındaki perfüzyon deneylerinde, ölçülen intraduktal basınç değerlerinin normal kedi intraduktal basınç değerlerinden (15 cm H₂O) daha yüksek olmadığı gösterilmiştir (14). Deneyimizde önerilen perfüzyon hızının, perfüzyon pompası ile kontrollü olarak verilmesinden ve toplam sıvı miktarının 1 ml olmasından dolayı deneyin hiçbir aşamasında fizyolojik sınırların üzerine çıkmadığı kabul edilebilir. Ayrıca SPS ile yapılan perfüzyon deneylerinde, kanda hiçbir aktivite saptanmamış olması, duktus bütünlüğünde mekanik olarak bir bozulma olmadığı göstergesidir. Bu yüzden, kontrol grubundaki bir örnekteki yüksek enflamatuar skorun patolojik örnekleme esnasında olan travmaya ikincil olduğunu düşünmekteyiz.

Vagus siniri pankreas üzerindeki inervasyonu ile pankreas salgı miktarı, protein içeriği ve intraduktal basıncın seviyesine etki etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, BTV'nin sekresyon akım hızı, protein içeriği ve intraduktal basınç azalmasına sebep olmasından dolayı, AP üzerine etkili olacağı düşünülmüştür (5). Vagotomi sonrası basınçta görülen azalma, sekresyon miktarındaki azalmadan daha fazla olduğu için, esas etki mekanizmasının Ampulla Vateri'deki sfinkter ya da duktus duvarındaki tonus azalması olduğu düşünülmektedir (2). Ayrıca pankreasın biliyer sisteme göre daha fazla oranda, vagus siniri aracılığı ile nöronal bağlantıları vardır (23). Dolayısıyla, vagus sinirinin pankreasın çeşitli durumlardaki cevabı üzerinde etkili olması beklenebilir.

Kullandığımız modelde oluşan PDP artışının özellikle 30. dakikada BTV ile azaltılmış olması, bu durumun AP patogenezi açısından önemli olabileceğini akla getirmektedir. Zamana göre değişim incelendiğinde ise, BTV ile PDP'deki artışın 30. dakika itibarıyla anlamlı bir şekilde engellendiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, vagus sinirinin AP'ten sonra erken dönemde gelişen PDP artışının önlenmesinde etkisi olacağı yönündedir.

Literatürde AP şiddeti ve pankreatik duktal epitel bütünlüğünün değerlendirilmesi

ile ilgili değişik ölçütler göz önüne alınmaktadır. Pankreatik duktal bütünlüğün değerlendirilmesinde en detaylı bilgiler elektron mikroskopisi ile mümkün olmaktadır (7,10,12,17). Fakat AP için kullanılan kriter sayısı ve derecelendirme farklılıkları göstermektedir (6,9,13-16,24). Bu farklılıklar göz önüne alınarak çalışmamızda, AP şiddetinin ve pankreatik kanal epitel bütünlüğünün histopatolojik olarak değerlendirilmesi, semi-kantitatif bir metodla yapılmıştır.

Histopatolojik olarak gruplar arasında belirgin bir farklılık görülmemesi ve her grupta muhtemelen kanülizasyon ve cerrahi travmaya bağlı hafif şiddette pankreas ve duktus epitel hasarı gelişmesi nedeniyle, elde edilen bulguların histopatolojik olarak desteklenmesi mümkün olmamıştır. Her bir gruptaki denek sayısının az olması ve enflamatuar skor olarak 0 ile 10 arasında bir değer elde edilebilmesi olasılığı nedeni ile, gruplar arasında istatistiksel değerlendirme yapılması uygun görülmemiştir. Dolayısıyla BTV'nin oluşan histopatolojik değerlendirmelerdeki etkisi hakkında istatistiksel veriler elde edilememiştir. Fakat gerek enflamatuar skor ve gerekse pankreatik kanal histopatolojik değişiklikleri ile ilgili olarak, her denekte olmasa da, bazı deneklerde BTV'nin olası olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Özellikle KA-BTV grubundaki iki denekte ciddi AP bulgularının olması ve diğer deneklerdeki pankreatik kanal epitel bütünlüğünün tamamen normal olması, BTV'nin olası olumlu etkilerinin gösterilmesi açısından yararlı olabileceği düşünülmektedir. Gruplardaki denek sayılarının artırılması ile yapılacak olan ileri çalışmalarda, bu konunun aydınlatılması mümkün olabilecektir.

Bu çalışmada vagotomi yapıldıktan sonraki 90. dakikada deneye son verilmiş olmasının, laboratuvar bulguları ve histopatolojik olarak benzer olumlu sonuçların elde edilmesine imkân vermediğini düşünmekteyiz. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda, AP indüksiyonundan sonraki erken dönemde yapılan histopatolojik incelemeler, AP açısından tipik histopatolojik bulguların oluşmadığını (8), PDP artışının eşlik etmediği perfüzyon sistemlerinde ise sadece hafif interstisyel ödemin oluştuğunu göstermektedir (14). Ayrıca PDP'nin arttığı durumlarda, pankreatik duktusun perfüzyon yapılan ve yapılmayan kısımları arasında bile, histopatolojik olarak bir farklılık görülmemektedir (9). Fakat hafif şiddette de olsa, oluşan asiner hücre hasarı ve duktus çevresindeki enflamasyon (8), histopatolojik değişikliklerin olduğunun bir göstergesidir. Bizim çalışmamızda da, her denekte olmasa da AP açısından önemli olabilecek asiner doku kaybı, nekroz ve oluşan enflamasyonun bir derecesi olarak PMNL infiltrasyonu gibi önemli parametrelere rastlanmıştır. Duktal geçirgenlik artışının kanda artmış aktivite olarak gösterilmesi ve duktal epitel bütünlüğünün incelenmesi, literatürde yapılan PDP çalışmalarında yeterli kabul edilmektedir (7,8,11,12).

BTV'nin, cerrahide herhangi bir drenaj ameliyatı ilave edilmeksizin yapılması sözkonusu olmadığından, elde edilen bu bulgular klinik uygulamalardan çok patogenezin aydınlatılması için yararlı olacaktır. Yapılacak ileri çalışmalar, ilaç ile vagus denervasyonu ve posterior trunkal vagotomi ya da proksimal gastrik vagotomi gibi vagotominin drenaj gerektirmeyen tiplerinin AP'teki etkilerini göstermeye yönelik olmalıdır. Ayrıca bu modellerin pankreas sekresyon miktarı, pankreas sekresyonunun içeriği ve intraduktal basınç ile olan ilişkilerinin, literatürde bahsedilen çelişkili sonuçlar nedeniyle yeniden gözden geçirilmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak, BTV AP'in erken döneminde gelişen PDP artışının önlenmesinde etkili olabilir. Fakat elde edilen bu olumlu sonuçlar, enflamatuar skor toplamı ve amilaz değerleri ile desteklenmemekle birlikte, BTV yapılan bazı deneklerde normal histopatolojik veriler elde edilmiştir. Dolayısıyla BTV ile AP'in seyri üzerinde kısmi bir baskılayıcı etki oluşturmak mümkün olabilir. Bu bulgular, vagus sinirinin anatomik olarak pankreas ile olan ilişkisinin ve AP gelişimindeki etkisinin daha detaylı olarak çalışılmasının yararlı olacağını göstermektedir.

SUMMARY

Effect of bilateral truncal vagotomy on pancreatic ductal permeability

Purpose: The aim of this study was to investigate the effects of bilateral truncal vagotomy on increase of pancreatic ductal permeability secondary to acute pancreatitis on animals.

Materials and Methods: Four groups were formed by using 22 cats. In groups SPS-SHAM and SPS-BTV, mobilization of esophagogastric junction and bilateral truncal vagotomy were performed after intraductal perfusion of standart perfusion fluid, respectively. Mobilization of esophagogastric junction and bilateral truncal vagotomy were performed after intraductal perfusion of sodium salt of 15 mM cholic acid in groups KA-SHAM and KA-BTV, respectively. In all groups, intraductal perfusion of 99m technetium labeled dextrane was performed. Blood samples for serum amylase and dextrane, and tissue samples were taken.

Results: There was statistically significant increase in serum amylase levels after perfusion of cholic acid ($p=0,001$), but bilateral truncal

vagotomy had no significant effect on changes of amylase levels ($p=0,430$). With regard to changes from 0 to 30 minutes, pancreatic ductal permeability in group KA-BTV was significantly lower than that of in group KA-SHAM ($p=0,016$). There was also no difference in change of pancreatic ductal permeability from 0 to 30 minutes between group KA-BTV and both groups SPS-SHAM and SPS-BTV ($p=0,136$ and $p=0,109$, respectively). Although development of severe acute pancreatitis and severe histopathological changes on pancreatic duct may occur in some cats, it could not be possible to see inhibitory effect of bilateral truncal vagotomy on these changes in every cat.

Conclusion: The inhibitory effect of bilateral truncal vagotomy on pancreatic ductal permeability may be an important finding for understanding the role of vagus nerve on pathogenesis of acute pancreatitis, although depression of serum amylase levels and prevention of histopathological changes could not be seen in each cat.

Key Words: Vagotomy, acute pancreatitis; pancreatic ductal permeability

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmüş ve planlanması:
Mustafa Hasbahçeci, Arif Özdemir, Ahmet Özenç

Verilerin elde edilmesi:

Mustafa Hasbahçeci

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Mustafa Hasbahçeci, Arif Özdemir, Ahmet Özenç

Yazının kaleme alınması:

Mustafa Hasbahçeci, Arif Özdemir

İstatistiksel değerlendirme:

Mustafa Hasbahçeci

KAYNAKLAR

1. Czako L, Yamamoto M, Otsuki M. Pancreatic fluid hypersecretion in rats after acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42:265-272. doi:10.1097/00006676-199707000-00012
2. Klein ES, Grateron H, Rudick J, et al. Pancreatic intraductal pressure: I. A consideration of regulatory factors. *Am J Gastroenterol* 1983; 78:507-509.
3. Konok GP, Thompson AG. Pancreatic duktal mucosa as a protective barrier in the pathogenesis of pancreatitis. *Am J Surg* 1969; 117:18-23. doi:10.1016/0002-9610(69)90280-3
4. Reber HA, Roberts C, Way LW. The pancreatic duct mucosal barrier. *Am J Surg* 1979; 137:128-134. doi:10.1016/0002-9610(79)90023-0
5. Schaffarzick WR, Ferran HH, McCleery RS. A study of the effect of vagotomy on experimental pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1951; 93:9-15.
6. Coskun T, Bozoklu S, Ozenc A, et al. Effect of hydrogen peroxide on permeability of the main pancreatic duct and morphology of the pancreas. *Am J Surg* 1998; 176:53-58. doi:10.1016/S0002-9610(98)00096-8
7. Armstrong CP, Taylor TV, Torrance HB. Effects of bile, infection and pressure on pancreatic duct integrity. *Br J Surg* 1985; 72:792-795. doi:10.1002/bjs.1800721007
8. Lüthen RE, Niederau C, Grendell JH. Effects of bile and pancreatic digestive enzymes on permeability of the pancreatic duct system in rabbits. *Pancreas* 1993; 8:671-681. doi:10.1097/00006676-199311000-00002
9. Armstrong CP, Taylor TV, Torrance HB. Pressure, volume and the pancreas. *Gut* 1985; 26:615-624. doi:10.1136/gut.26.6.615
10. Armstrong CP, Taylor TV, Torrance HB. Ionic flux and mucosal ultrastructure in the rat bile-pancreatic duct. Effect of bile salt perfusion on duct integrity. *Dig Dis Sci* 1987; 32:861-871. doi:10.1007/BF01296710
11. Reber HA, Mosley JG. The effect of bile salts on the pancreatic duct mucosal barrier. *Br J Surg* 1980; 67:59-62. doi:10.1002/bjs.1800670119
12. Farmer RC, Tweedie J, Maslin S, et al. Effects of bile salts on permeability and morphology of main pancreatic duct in cats. *Dig Dis Sci* 1984; 29:740-751. doi:10.1007/BF01312948
13. Arendt T. Penetration of lanthanum through the main pancreatic duct epithelium in cats following exposure to infected human bile. *Dig Dis Sci* 1991; 36:75-81. doi:10.1007/BF01300091
14. Arendt T. Bile-induced acute pancreatitis in cats. Roles of bile, bacteria, and pancreatic duct pressure. *Dig Dis Sci* 1993; 38:39-44. doi:10.1007/BF01296771
15. Wedgwood KR, Adler G, Kern H, et al. Effects of oral agents on pancreatic duct permeability. A model of acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31:1081-1088. doi:10.1007/BF01300261
16. Harvey MH, Wedgwood KR, Austin JA, et al. Pancreatic duct pressure, duct permeability and acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76:859-862. doi:10.1002/bjs.1800760832
17. Simpson CJ, Toner PG, Carr KE, et al. Effect of bile salt perfusion and intraduct pressure on ionic flux and mucosal ultrastructure in the pancreatic duct of the cat. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1983; 42:327-342.
18. Reber HA. Pancreatic duct and microvascular permeability to macromolecules. The relation to acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985; 112:96-100. doi:10.3109/00365528509092218
19. Klein ES, Grateron H, Toth L, et al. Pancreatic intraductal pressure: II. Effects of autonomic denervation. *Am J Gastroenterol* 1983; 78:510-512.
20. Ercan MT, Schneider M, Senekowitsch R, et al. Evaluation of 99mTc-dextran as a lymphoscintigraphic agent in rabbits. *Eur J Nucl Med* 1985; 11:80-84. doi:10.1007/BF00252139
21. Bozoklu S, Ozenc A, Ozdemir A, et al. Effects of cimetidine on the permeability and morphology of main pancreatic duct in cats. *Br J Surg Suppl* 1992; 79: 113.
22. Lüthen RE, Niederau C, Grendell JH. Glutathione and ATP levels, subcellular distribution of enzymes, and permeability of duct system in rabbit pancreas following intravenous administration of alcohol and cerulein. *Dig Dis Sci* 1994; 39:871-879. doi:10.1007/BF02087436
23. Smith RB, Edwards JP, Johnston D. Effect of vagotomy on exocrine pancreatic and biliary secretion in man. *Am J Surg* 1981; 141:40-47. doi:10.1016/0002-9610(81)90009-X
24. Spormann H, Sokolowski A, Letko G. Effect of temporary ischemia upon development and histological patterns of acute pancreatitis in the rat. *Pathol Res Pract* 1989; 184:507-513. doi:10.1016/S0344-0338(89)80143-8