

## AKUT KOLEDOK TIKANMALARININ PLASMA DAKİ KOLESTEROL BİLİRUBİN VE ANZİMLER ÜZERİNE ETKİSİ\*

Dr. Nevzat KOÇAK\*\*

### ÖZET :

Duktus koledokusun akut tıkanmalarında plasmadaki kolesterol, bilirubin, alkalen fosfataz ve SGOT seviyelerinde meydana gelen değişiklikler köpekler üzerinde araştırılmıştır. Ayrıca karacigerde husule gelen histopatolojik değişiklikler incelenmiştir.

Akut bilier staz husule getirildikten 48 saat , 1 hafta , 2 hafta , ve 3 hafta sonra plasmadaki bu elemanların tayinleri yapılmış ve son tayine kadar kolesterol, bilirubin, ve anzimlerde devamlı bir artma görülmüştür. 3 hafta sonundaki kan muayenesinde plasma anzimlerinin artmalarına devam etmelerine karşılık , kolesterol ve bilirubin seviyelerinde düşme görülmüştür.

Bulguların literatürdeki bulgularla uygunluk içerisinde olduğu belirtilmiş ve 3. hafta sonundaki kolesterol ve bilirubin seviyesindeki düşüşün izahı yapılmaya çalışılmıştır.

### SUMMARY:

THE EFFECT OF ACUTE BILIARY OBSTRUCTION ON THE PLASMA CHOLESTEROLE, BILIRUBINE AND ON THE ENZYMES.

In this article we evaluated the serum level of cholesterol, bilirubin, alkaline phosphatase and SGOT in dogs which have had a ligation of the choledochus. In addition to that we examined the histopathologic changes in the liver.

48 hours, 1 week, 2 weeks and 3 weeks after the acute stasis in the choledocus, these elements were evaluated and the results were discussed. Our findings were in accordance with these of the literature,

\* 23 Millî Türk Tıp kongresinde tebliğ edilmiştir.

\*\* Bursa Tıp Fak. Cerrahi Kürsüsü Öğretim Üyesi.

Klinik ve eksperimentantal çalışmalar, koledokta husule gelen bir obstruksiyonun, plasmadaki kolesterol, bilirubin ve anzim seviyelerinde bir yükselmeye sebep olduğunu göstermiştir. (1, 2) Bilier stazlarda görülen bir hiperkolesterolemi, karacigerde ve barsaklarda artan bir kolesterogenesis ile izaha çalışılmıştır. (3, 4). Nitekim farelerde husule gelen endojen kolesterolün % 85'i karaciger orijinlidir (5). Koledok tıkanmalarında, kolesterol, bilirubin ve anzim seviyelerinde görülen yükselişin ilk 2 hafta devamlı olduğu, 3. haftada kolesterol ve bilirubin seviyelerinde flüktüasyonların meydana geldiği ve bir ara normal değerlere doğru bir düşüş kayıt edildiği ve fakat anzimlerde devamlı bir yükselme görüldüğü iddiası (3, 4); bizi akut koledok obstrüksiyonlarında husule gelebilecek plasma kolesterol, bilirubin ve anzim seviyelerindeki değişiklikleri yakından incelemeye ve plasma kolesterol ve bilirubini düşmeye başladığı 3. haftada karacigerde husule gelen histopatolojik değişiklikleri tetkike sevk etti.

#### MATERYEL VE METOD

Bu çalışma 17-19 Kg. ağırlığındaki beş köpek üzerinde yapılmıştır. Bu köpekler tetkike tabi tutulmadan önce 14 gün karantinaya alınmışlardır. Beslenmeleri için herhangi özel bir diet tatbik edilmemiş, günlük normal yemek verilmiştir.

Ameliyat gününden bir evvelki gün akşam hayvanlara sadece sulu gıda verilmiş ve operasyon günü aç bırakılmışlardır.

Ameliyata, 1/4 gr. pentotal anestezisi altında, göbek üstü median ensizyonu ile başlanmıştır. Duktus koledokus bulunarak prepare edildikten sonra, distaline doğru ipek iplikle iki defa ligatüre edilmiştir. Karın tabaka tabaka kapatılmıştır.

Kendileri için hazırlanmış bir odaya alınan köpeklere ilk 12 saat yemek verilmemiş, bundan sonra normal gıdalarını almaya başlayan köpekler ilk 3 gün dışarıya çıkartılmamışlardır.

Ameliyattan sonraki ilk 48 saatte bacak veninden alınan kan kolesterol, bilirubin, alkalin fosfataz ve SGOT tayini için hemen laboratuara gönderilmiştir. Bundan sonraki kan muayeneleri, 1. hafta 2. hafta ve 3. hafta sonlarında yapılmış ve son kan numunesi alındıktan hemen sonra köpekler anestezisi altında öldürüle-

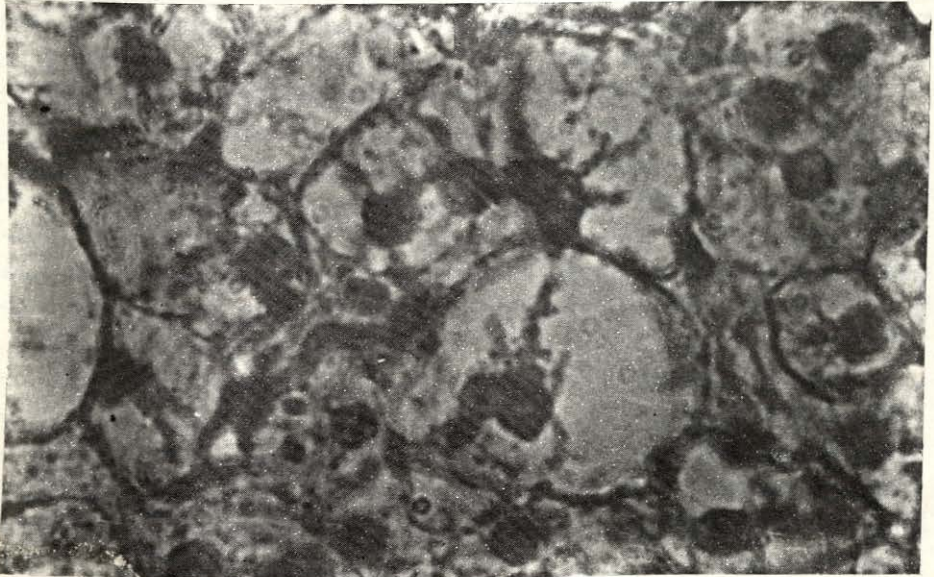


rek, laparotomi yapılmıştır. Koledok , safra kesesi, duktus hepatis dikkatle incelenmiş, karacigerden histopatolojik muayene için parçalar alınmıştır.

#### BULGULAR

Duktus koledokusu bağlanan köpeklerin hepsinde 3 gün içinde ikter teessüs etmiştir. İlk bir iki gün iştahları olmayan köpekler bilâhère tam bir iştahla yemekleri yemişler ve 2. hafta sonunda eski kilolarını bulmuşlardır. Postmortem muayenede asidin gelişmediği, koledokun, hepatik kanalların ve safra kesesinin bariir bir şekilde genişlemiş olduğu karacigerde makroskopik bir değişme olmadığı tespit edilmiştir.

Karacigerin histolojik muayenesinde bütün köpeklerde, intrahepatik safra yollarında genişleme ve karaciger hüçrelerinde bulanık şişme (cloudy swelling) görülmüştür. Bu durum beşinci köpekte en az, ikinci köpekte ise ileri derecede bulunmuştur. Resim



Karaciger hücrelerinde bulanık şişme görülmektedir.

Ameliyat öncesi kanda tayin ettiğimiz kolesterol, bilirubin ve alkalen fosfataz değerleri tablo (1) de gösterilmiştir.

Ameliyatı takip eden 48. saatte plasmadaki kolesterol, bilirubin ve anzimlerde aşikâr bir artma meydana gelmiştir (Tablo 2)

1. ve 2. hafta sonlarında yapılan kan muayenelerinde plasmadaki kolesterol, bilirubin ve anzimlerin artmaya devam ettiği saptanmıştır. (Tablo 3, 4). 3. hafta sonunda yapılan muayenede kolesterol ve bilirubinde düşme görülmesine karşılık alkalen fosfataz ve SGOT da yükselmenin devam ettiği tespit edilmiştir. (Tablo 5).

### TARTIŞMA

Safranın çok önemli bir elemanı olan kolesterol, vücudun çeşitli organlarında yapılırsa da, eksperimental çalışmalar karacigerin bu hususta en önemli rolü oynadığını göstermiştir. Nitekim endojenöz kolesterolün % 85'i karaciger orjinlidir. (5). Bilier obstrüksiyonlarda artan kolesterolden, karacigerde kolesterol yapımının artması sorumlu tutulmuştur. (6). İntestinal, kolesterogenesisinde bu yönde önemli bir rol oynayacağı üzerinde durulmuş, periferik dokulardan kolesterolun plasmaya girmesi, hepatic saf ranın lenfe ve nihayet kana geçmeside kolesterol birikimini izah için ileri sürülmüştür (7).

Bu çalışmamızda plasmadaki kolesterol birikimi ile karacigerde husule gelen histopatolojik değişmeler arasında yakın bir ilişkinin var olduğunu gördük. Zira duktus koledokus'un bağlanmasından 48 saat sonra plasma kolesterol seviyesinin % 21-126 arttığını ve bu artışın bir hafta sonra % 39-240 kadar olduğunu bulduk plasma kolesterol seviyesindeki bu artış 2. haftanın sonunda % 104-350 ye vardı. Bu artışlarda en düşük değerler 5 numaralı köpekte ve en yüksek değerlerde 2 numaralı köpekte bulunmuştur.

Köpeklerin karacigerlerinden, postmortem yapılan histopatolojik değişikliklerin, 5 numaralı köpekte en az, 2 numaralı köpekte ise en mütebariz bir şekil almış olduğu tespit edildi. Zaten karaciger hücre hasarını yansıtan SGOT da bütün deney boyunca 2 köpekte daima yüksek, 5. köpekte daima en düşük seviyede bulunmuştur.



Ameliyattan 3 hafta sonra plasma kolesterol değerlerinde aşikâr bir düşme görüldü. Bu düşme % 23-44 arasında değişmektedir. Bu tesadüfi bir düşme değildir. Zira deney yaptığımız bütün köpeklerde kaydettik. Zaten bu bulgularımız literatürdeki bulgulara tamamen uymaktadır. (8)

Karacigerindeki histopatolojik değişmeler en az olan ve ameliyattan sonraki 48. saatte 1. hafta ve 2. haftada plasma kolesterolunda en düşük artma gösteren 5. köpekte, ameliyat sonrası 3. haftadaki plasma kolesterol seviyesindeki düşüşte en azdır (% 23). Yine karacigerindeki histopatolojik değişmeleri en mütebariz olan ve ameliyat sonrası 48. saatte, 1. haftada ve 2. haftada plasma kolesterol seviyesindeki düşüşte en yüksektir (% 44). Bu bize bilier obstrüksiyonlarda, plasmadaki kolesterol seviyesindeki değişikliklerin, karacigerde husule gelen histopatolojik değişikliklerle yakından ilgili olduğu kanısı uyandırmıştır. Fakat bunun eski mekanizmasının izahı çok daha geniş çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

Lecithin - Kolesterol acyltransferase (LCAT)'in farelerin plasmasında bulunduğu ve bunun da akut bilier obstrüksiyonlu farelerin serumunda yüksek seviyeyi bulduğu, bu anizimin plasma kolesterol esterlerinin artmasından sorumlu tutulabileceği (7) ileri sürülmüştür. Belki karacigerde husule gelen histopatolojik değişikliklerde benzer anizimler husule getirip, plasma kolesterol seviyesindeki değişikliklere sebep olmaktadır.

Hepatik ve ekstrahepatik orjinli Alkalen fosfataz safradan itraf edilir. Bilier obstrüksiyonlarda bunun artacağı normaldir. Nitekim eksperimental çalışmalarda (9) bunu teyid etmektedir. Biz de bütün deney süresince alkalen fosfataz'ın devamlı bir artma halinde olduğunu müşahade ettik.

Safra yolları tıkanmalarında bilirubinün plasma artması, safra kanaliküllerinin yırtılarak, bilirubinün perivasküler lenfatikler vasıtası ile kana geçmesinin neticesi olabileceği gibi (10), bilirubinün kanaliküllerden karaciger hücrelerine girerek, sinizoidler içerisine regürjite olması, ters bir transport mekanizması neticesi de olabilir (11). Çalışmamızda bilirubini, 2. köpekte en yük -

sek seviyede bulmuş olmamız kanalikülleri en geniş bulunan bu hayvanda, bilirubin perivasküler lenfatikler vasıtası ile kana geçmiş olabileceğini teyid eden mahiyettedir.

Kolesterol seviyesinde olduğu gibi, bilirubin seviyesinde de ameliyat sonrası 3. haftada önemli değişmeler görülmüştür. Bu da literatürdeki çalışmalara uymaktadır. (9)

Sherlock'ta bilier obstrüksiyonların 3. haftasında bilirubin seviyesinde flüktüasyonların meydana geleceğine işaret etmiştir (12). Bununda izahı güçtür. Belkide dokuların bu fazla bilirubini kendilerinde tutmaları ve barsak mukozalarının tutulan bu bilirubini lümeneye itirah ettiği akla gelebilir. Fakat bu yönde çok geniş araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Teşekkür :

Karaciğer biopsilerini değerlendiren patolog Dr. Sayın Talât Avşar'a, kanın biyokimik tetkiklerini yapan Sayın Muhterem Fenci ve Celâl Buger'e çok teşekkür ederim.



TABLO 1

Deney Hayvanının Numarası	Plâzmadaki Total Kolesterol % mg.	Plâzmadaki Total Bilirubin % mg.	Plâzmadaki Alkalen Fosfataz K. A. Ünitesi	Plâzmadaki SGOT. Ü.
1	180	0,6	3	12
2	150	0,8	4	8
3	210	0,9	6	10
4	190	0,8	5	15
5	230	0,5	7	17

Deney hayvanlarının, ameliyat öncesi plâzmalarındaki: kolesterol, bilirubin alkalen fosfataz ve SGOT değerleri görülmektedir.

TABLO 2

Deney Hayvanının Numarası	Plâzmadaki Total Kolesterol % mg.	Plâzmadaki Total Bilirubin % mg.	Plâzmadaki Alkalen Fosfataz K. A. Ünitesi	Plâzmadaki SGOT. ü.
1	270	1,6	42	45
2	340	2,8	58	67
3	290	1,9	45	38
4	260	1,8	37	35
5	280	1,7	38	32

Deney hayvanlarının ameliyattan 48 saat sonra plâzmalarındaki kolesterol bilirubin, alkalen fosfataz ve SGOT değerleri görülmektedir.



TABLO 3

Deney Hayvanının Numarası	Plâzmadaki Total Kolesterol % mg.	Plâzmadaki Total Bilirubin % mg.	Plâzmadaki Alkolen Fosfatâz K.A. Ünitesi	Plâzmadaki SGOT. ü.
1	340	2,1	150	86
2	510	4,2	256	115
3	330	2,6	248	78
4	290	3,5	190	82
5	320	3,4	170	64

Deney hayvanlarının ameliyattan bir hafta sonra plâzmalarında kolesterol, bilirubin, alkolen fosfatâz ve SGOT değerleri görülmektedir.

TABLO 4

Deney Hayvanının Numarası	Plâzmadaki Total Kolesterol % mg.	Plâzmadaki Total Bilirubin % mg.	Plâzmadaki Alkolen Fosfataz K. A. Ünitesi	Plâzmadaki Sgot. ü.
1	483	3,2	250	98
2	676	7,1	516	128
3	440	4,8	215	92
4	421	5,2	220	95
5	470	4,9	356	87

Deney hayvanlarının ameliyattan iki hafta sonra plâzmalarındaki Kolesterol, bilirubin, alkolen fosfataz ve SGOT değerleri görülmektedir.



TABLO 5

Deney Hayvanının Numarası	Plâzmadaki Total Kolesterol % mg.	Plâzmadaki Total Bilirubin % mg.	Plâzmadaki Alkolen Fosfataz K. A. ünitesi	Plâzmadaki SGOT. ü.
1	310	2,9	310	138
2	376	6,6	620	198
3	306	4,1	340	116
4	310	5,1	380	125
5	360	3,2	385	110

Deney hayvanlarının ameliyattan üç hafta sonra plâzmalarındaki kolesterol, bilirubin, alkalen fosfataz ve SGOT değerleri görülmektedir.

## LİTERATÜR

- 1- BETTER, O, S MASSRY, S. G., BARRON, M. LEVINE, B. : Effect of chronic. Bile duct obstruction on renal handling of salt and water. The journal of cilinical investigation 51, 402, (1972).
- 2- EPSTEIN. E. Z. : Cholesterol of the blood plasma in hepatic and biliary disease. Arch, Intern, Med. 50, 203 (1932).
- 3- FREDRICKSON, D. S., ET. AL : The effect of ligation of the common bile duct on cholesterol synthesis in the rat. J. exp. Me. 99, 43 (1954).
- 4- KATTERMAN, R., CREUTZFELDT. W. : The effect of experimental
- 4- KATTERMAN, R., CREUTZFELDT. W. : The effect of experimental cholestasis on the negative feed-back regulation of cholesterol synthesis in rat liver. scand. J. Gastroent. 5, 337 (1970).
- 5- MORRIS, M. D., ET. AL. : The origin of serum cholesterol in the rat. J. biol. chem. 224, 1039 (1957).
- 6- BYERS, S. O, FRIEDMAN. M., MICHAELIS, F. : Observations concerning the production and excretion of sholesterol in mamals. J. Biol. chem. 188, 637. (1951).
- 7- CALANDARA. S. : The relation between plasma cholesterol and cholesterol synthesis in rats with experimental Biliary obstruction. Europ J. Clin, invest. 3., 385. (1973).
- 8- CALANDRA, S., MARTIN, M. J., O'SHEA, M. J., MCLNTYRE, N.: The effect of experimental biliaryobstruction on the structure and lipid content of rat erythrocytes. Acta (Amsd) 260, 424, (1972).
- 9- BETTER, O, S MASSRY, S. G., BARRON, M. LEVINE, B. : Effect of chronic. Bile duct obstruction on renal handling of salt and water. The journal of cilinical investigation 51, 402, (1972).
- 10-SCHOENHEIMER .R. SPERRY W. M. : A micromethod for the determination of free and combined cholesterol. J. biol. chem. 106, 745, (1934).
- 11-SIMMONDS, W. J. : Cholesterol absorption from small intestine. Clin. Res. 14, 305. (1966).
- 12-SHERLOCK, S. : The Syndrom of cholestasis. Disease of the Liver and Biliary system. Fourth edit. F. A. Davis Company (philadelphia- a A ) (1969).