

Akut Pankreatit Tedavisinde Posterior Trunkal Vagotomi ve Kolinesteraz Reaktivatörleri (Deneysel Bir Çalışma)

Doç.Dr.Ali AKDENİZ, Doç.Dr.Turgut TUFAN, Doç.Dr.Saadettin ÇETİNER,
Yard.Doç.Dr.M.Ali AKKUŞ

Gülhane Askeri Tıp Ak. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D. ANKARA

ÖZET

Bu deneysel çalışmada, diazinon pankreatitin tedavisinde posterior trunkal vagotomi ve tecegoninin etkileri üç gruba ayrılan 22 köpekte araştırıldı. Diazinon verilmeyen kontrol grubundaki deneklerde, pankreatit kanal basınçları ölçüldü. 60, 90 ve 180. dakikalarda kan, idrar örnekleri ve pankreas biyopsileri alınarak incelendi.

Deney gruplarındakilerde ise önce intravenöz olarak 50 mg/kg Diazinon verilip akut pankreatit oluşturuldu. 60 dakika sonra denekler iki gruba ayrılıp birinci gruba posterior trunkal vagotomi, ikinci gruba toxogonin uygulaması yapıldı. Diazinon belirgin şekilde artarken, kolinesteraz enzim düzeyi azaldı, pankreatik kanal basıncı posterior trunkal vagotomiden 30 dakika sonra normal değerlerin altına glisemi değerlerinde anlamlı düşüşler saptandı. Ancak kolinesteraz düzeyinde anlamlı bir yükselme görüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, Posterior trunkal vagotomi, Kolinesteraz reaktivatörleri.

1825 yılında Lassaigue ve Leuret deneysel olarak yaptıkları çalışmalarda etin duodenum iç yüzüne teması neticesinde safra ve pankreas salgısının arttığını, mideden duodenuma gelen asidin hem safra, hem de pankreas salgıları üzerinde uyarıcı etkisi olduğunu saptamışlardır (18). Dolinsky (1984) ise, duodenuma konan sulandırılmış HCL'in pankreas salgısını uyaran etkenin dolaşıma emilim suretiyle geçen HCL olmadığını, çünkü aynı asitin rektuma verilmesi halinde salgının artmadığını göstermiştir. Bu

Geliş Tarihi: 19.7.1990

Kabul Tarihi: 3.8.1990

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Ali AKDENİZ
GATA Genel Cerrahi ABD
Etlik/ANKARA

SUMMARY

POSTERIOR TRUNCAL VAGOTOMY AND CHOLINESTERASE REACTIVATOR FOR ACUTE PANCREATITIS MANAGEMENT AN EXPERIMENTAL STUDY

Effect of truncal vagotomy and toxogonin, a Cholinesterase reactivator, have been investigated for ménagement of diazinon induced acute pancreatitis on 22 dogs devided into three groups. Pancreatic duct pressures have been measured in control group dogs to whom diazinon has not been administered. Blood count, urinalysis and pancreatic biopsies were made at 60 th, 90 th minutes.

In the experiment groups, 50 mg/kg diazinon has been administered intravenously and induced acute pancreatitis. 60 minutes later, dogs were devided into two groups and posterior trunkal vagotomy was made to the first group and toxogonin was given to the other group. Intraductal pressures, blood levels of amylase, lipase and glucose significantly increased while Cholinesterase blood level decreased after 60 minutes from Diazinon administration. Pancreatic duct pressure decreased to below normal level after 30 minutes from posterior trunkal vagotomy.

Blood levels of amylase, lipase and glucose decreased significantly after 30 th and 90 th minutes from toxogonin administration though significantly increased Cholinesterase level was seen.

KeyWords: Acute pancreatitis, Posterior trunkal vagotomy, Cholinesterase reactivators.

uyarının duodenumda gelişen refleks bir mekanizmanın sonucu olduğu belirtmiştir.

Günümüzde yapılan pek çok araştırmanın sonucunda, duodenum içine sulandırılmış HCL verilmesinden sonra pankreas dış salgısında meydana

gelen artışta kolesistokinin-pankrezozimin (CCK-PZ), sekretin ve vazoaaktif intestinal peptidlerin (VIP) etkilerinin olduğu açığa çıkarılmıştır (25,27,28,32). Sonuçta bu hormonların etkileriyle duodenuma su ile beraber bikarbonat yoğunluğu yüksek olan pankreas salgısı dökülmektedir. Bu etkiler kolinerjik (1,2,4,12,13), antikolinerjik ilaçlarla (13,14,16) ve lokal pnesteziklerle (3,7,18,20,30) değiştirilebilmektedir.

Menguy ve Arkadaşları (23), parasempatomimetik ilaçların pankreas ve biliyer sistemdeki etkilerini araştırmışlardır. Bu ilaçların pankreas kanal basıncı üzerindeki etkilerinin yanında, dış salgı düzeylerinde önemli azalmaya neden olduklarını ortaya çıkarmışlardır. Coupland, Klemmer ve Davson (7,10,22), birbirlerini tamamlayan çalışmalarında yağ içinde eriyebilen kolinesteraz inhibitörlerinin verilmesi sonucu parasempatomimetik etkinin hakim olduğunu ve neticede bradikardi, hipersalivasyon ve diyare görüldüğünü saptamışlardır.

Dressel ve Arkadaşları (11,12,13,14) antikolinesterazların vagal-kolinerjik uyarı ile asetilkolin metabolizmasına etki ettiğini, böylece oluşan kolinerjik stimülasyonun postsinaptik reseptör kavşaklarında asetilkolin birikimine yol açtığını ve neticede pankreatitlere sebep olduğunu, bir organofosfor türevi ve insektisid olan diazinon entoksikasyonunu inceleyerek saptamışlardır.

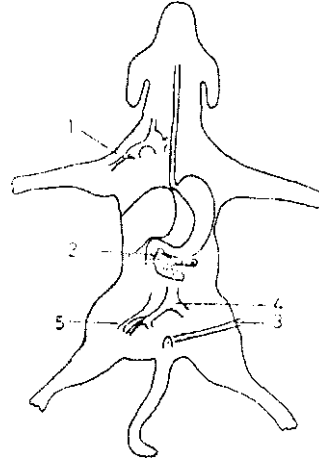
Dressel ve Arkadaşları (11,12,13,14) antikolinesterazların vagal-kolinerjik uyarı ile asetilkolin metabolizmasına etki ettiğini, böylece oluşan kolinerjik stimülasyonun postsinaptik reseptör kavşaklarında asetilkolin birikimine yol açtığını ve neticede pankreatitlere sebep olduğunu, bir organofosfor türevi ve insektisid olan diazinon entoksikasyonunu inceleyerek saptamışlardır.

Pankreatit teşekkülünde önce pankreas salgı kanallarında basınç yükselmekte, bunu takiben pankreas dokusunda interstisyel ödem teşekkül etmekte, bu ise kapiller dolaşımı bozarak ektravazasyonu daha da arttırmaktadır.

Neticede pankreas enzimleri hücreler arasına sızmakta ve otodigestiyon ile sonuçlanmaktadır.

Vagotomi bu kısır döngü halindeki olaylar zincirini kırarak herşeye rağmen mortalitesi yüksek olan pankreatitin tedavisine yardımcı olabilir mi?

Buna ek olarak diazinon ile inhibe edilen kolinesterazı toxogonln ile reaktive pankreatit patogenezine olumlu bir katkıda bulunabilir miyiz? Bu



Şekil 1. Deneğe yerleştirilen tüp ve kateterler.

1. Kübital ven kateteri
2. Duodenotomi ve pankreatik kanala kanül konarak pankreas içi basınç kontrolü
3. Foley
4. Femoral arter girişi
5. Femoral ven girişi

soruların cevabını köpekler üzerinde yapılan bir seri deneyde incelemek üzere bu araştırma planlandı.

MATERYEL VE METOD

Deneylerde, ağırlıkları 15-30 kg arasında değişen 22 köpek kullanıldı. Deney hayvanları 24 saat önceden aç bırakıldılar ve 25 mg/kg nembutal ile (İV) anestetize edildiler. Endotrakeal tüple entübasyon yapıldıktan sonra femoral arter, kan örneklerini almak için kateterize edildi (Şekil 1).

Kontrol grubunu oluşturan 7 denekte karın orta hattan açıldıktan açıldıktan sonra, pilordan 8-13 cm. uzaklıkta duodenotomi yapıldı. Pankreasa ait dorsal papilla polietilen kateterle* kanülo edildi ve su manometresine** bağlandı. Anesteziden 30 dakika öncesi ile 60,90 ve 180. dakikalarda kan ve İdrar örnekleri alındı, pankreas kanal içi basıncı cm. su alarak saptandı.

Birinci grubu oluşturan 8 denekte bütün deney grupları gerçekleştirildikten sonra 50 mg/kg dozda Diazinon*** 80 damla/dk. (I.V) olarak verildi. 60 dakika

x Kateter: Venofuc Art.No: 404 700/10,5 G 25 Luer

XX Su Manometresi: UND PLAST A/5 DK 339: HUNDESTED-DENMARK

xxx Diazinon: 100 cc Solüsyon içinde 20 gr. Diazinon-Hektaş.

Tablo 1. Pankreas İçi Basınç Farkı Değerleri (mmHg)

Deney no	Pankreatit öncesi				
	Başlangıç Ao	60.dk. At	90.dk. Az	180.dk. A3	
Kontrol 1	11.8	19.9	19.3	12.0	
Grubu 2	12.2	13.0	12.0	12.0	
3	14.2	12.8	12.6	12.2	
4	10.8	11.8	11.2	11.0	
5	13.2	14.0	13.8	12.0	
6	11.0	11.6	11.4	11.0	
7	12.2	12.8	11.2	11.	
Ort ± St.Hata	12.2 ± 0.45	12.6 ± 0.30	12.1 ± 0.35	11.6 ± 0.21	
	Bo	B₁	B₂	B₃	
I.Grup 1	11.2	21.8	14.4	4.2	
2	12.2	28.4	10.2	4.8	
3	11.8	28.4	14.2	6.2	
4	12.0	28.2	10.2	4.4	
5	11.4	19.8	8.8	3.2	
6	11.6	28.2	10.2	4.2	
7	11.0	30.2	14.6	4.2	
8	10.8	26.8	8.8	4.4	
Ort. ± St.Hata	11.5 ± 0.17	26.5 ± 1.29	11.4 ± 0.89	4.4 ± 0.29	
	Co	C₁	C₂	C₃	
II.Grup 1	11.8	28.4	17.2	12.0	
2	12.2	26.4	16.8	11.8	
3	12.6	28.0	15.4	12.2	
4	12.4	30.6	18.2	12.6	
5	12.0	32.4	20.4	12.8	
6	12.4	26.8	16.8	12.2	
7	11.8	24.4	14.8	12.2	
Ort. ± St.Hata	12.2 ± 0.11	28.1 ± 1.01	17.1 ± 0.69	12.2 ± 0.13	
P2	P > 0.800	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.05	
P3	P < 0.010	P > 0.200	P < 0.001	P < 0.001	

P₁ Kontrol grubu ile deneyin I. grubu arasında deneyin 60.90. 180. (tedavinin ise 30. ve 90.) dakikalardaki değerlerin kıyaslaması.

P₂ Kontrol grubu ile deneyin II. grubu arasında deneyin 60. 90. 180. (tedavinin ise 30. ve 90.) dakikalardaki değerlerin kıyaslaması.

P₃ I ve II. deney gruplarının kendi aralarında deneyin 60.90. ve 180. (tedavinin ise 30. ve 90.) dakikalardaki değerlerin kıyaslanması.

sonra kan idrar ve pankreas doku örnekleri alındı. Arkasından posterior trunkal vagotomi uygulandı, 30 ve 90. dakikalarda aynı örnekler alındı.

ikinci grubu oluşturan 7 denekte, deney işlemleri gerçekleştirildikten sonra 50 mg/kg dozda diazinon verildi. 60 dakika sonra örnekler alındıktan sonra 40

lg/kg dozda Toxogonin (kolinezteraz reaktivatörü) İ.V olarak verildi. 30 ve 90. dakikalarda kan, idrar ve pankreas doku örnekleri alındı, kanal içi basınç değişiklikleri kayıt edildi.

Alınan örneklerde Glisemi-Somogy-Nelson yöntemi (34) serum ve kan analizi Astra-4 otoanaliz yöntemi ile, lipaz turbidimetrik Bio-Merieux yöntemi ile (33), serum Kalsiyumu Perkin-Elmer 403 atomik absorpsiyon yöntemi ile, serum Kolinesteraz düzeyi Merakognost kağıt reaktif yöntemi ile (16), serum ve idrar lizozim aktivitesi Prokop ve Davidson'un yöntemi ile ölçüldü.

Bu çalışmada elde edilen sayısal bulgular student-t testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Pankreas kanal içi basınç değişikliklerinde (P.K.İ.B.) Diazinon verilmesinden 60 dakikada kontrol grubu değerleri ile I. grup arasındaki fark çok önemli bulundu (P<0.001). Kontrol grubunun 60. dakikasındaki değerlerle, II. grup arasındaki değerler istatistiksel olarak çok önemli bulundu (P₂<0.001).

Kontrol grubunun 90. (tedavinin 30.) dakikasında P.K.İ.B. değerleri ile I. grupta vagotomi sonrası 30 dakikadaki basınç değerleri arasındaki fark önemsiz bulundu (P>0.5). Yine kontrol grubunun 90. ve tedavinin 30. dakikasındaki basınç değerleri ile II. grubun toxogonin verilmesinden 30 dakika sonraki değerleri arasındaki fark çok önemli idi (P<0.0001).

Deneyin 180 ve posterior trunkal vagotomi ile toxogonin verilmesinin 90. dakikasında, kontrol grubunun P.K.İ.B. ile I. grup arasındaki fark da çok önemli (P<0.001) idi. II. grup değerleri arasındaki fark önemli değildi (P<0,5). I ve II. grubun 90. dakikasında her iki deney grubu arasındaki fark çok önemli bulundu (P<0.001) (Tablo 1).

Kontrol gruplarına oranla I ve II. gruplarda pankreatit'den dolayı serum amilaz değerlerinde çok belirgin yükselmeler saptandı (P<0.001).

Her iki deney grubunun 60. dakikalarında serum amilaz değerleri arasındaki fark önemli değildi (P>0.5).

Tedavinin ardından (vagotomi ve toxogonin'den sonra) 90. dakikada kontrol grubuna oranla yüksek değerlerde seyreden serum amilaz değerlerinin, tedavi

Tahin 2. Serumda Amilaz Değerleri (U/L)

Deney no	Pankreatit öncesi			
	Başlangıç Ao	60.dk. A1	90.dk. A2	180.dk. A3
Kontrol 1	80	90	85	80
Grubu 2	85	90	90	90
3	85	80	95	90
4	83	94	90	92
5	80	85	80	80
6	86	90	94	96
7	108	104	120	110
Ort. ± St.Hata	87.4 ± 3.61	90.4 ± 2.83	93.4 ± 4.84	91.1 ± 3.88
	Bo	B1	B2	B3
I.Grup 1	81	940	700	160
2	50	1800	1080	220
3	106	1543	820	150
4	102	750	240	120
5	90	1040	750	250
6	110	2100	1020	400
7	58	720	386	62
8	62	1820	980	420
Ort ± St.Hata	82.4 ± 8.26	1339.4 ± 191.06	747.0 ± 104.4	227 ± 45.65
P1	P> 0.500	P< 0.001	P< 0.001	P< 0.020
	Co	C1	C2	C3
II.Grup 1	90	1200	720	125
2	55	1400	880	200
3	115	1100	660	195
4	112	4800	1800	480
5	134	1350	370	178
6	110	1100	500	175
7	65	590	240	115
Ort ± St.Hata	95.9 ± 10.9	1691.4 ± 522.09	738.6 ± 194.8*	202.6 ± 48.07
P2	P> 0.200	P< 0.010	P< 0.010	P< 0.050
P3	P> 0.200	P> 0.500	P> 0.800	P> 0.500

öncesine oranla düşüş gösterdikleri ve her iki tedavinin de birbirlerine yakın derecede etkilendikleri saptandı.

Her iki tedavi grubunun birbiri ile kıyaslanmasında aradaki fark önemli değildi (P>0.5) (Tablo 2).

Pankreatit oluşturulan grupta kontrol idrar amilaz değerleri ile I. gruptaki idrar amilaz değerleri arasındaki fark 60. dakikada çok önemli idi (P<0.001).

Yine kontrol grubu ile II. gruptaki idrar amilazları arasındaki 60 dakika sonundaki fark da önemli idi (P<0.01).

Pankreatit oluşturulduktan sonra 90., Toxogonin verilmesinden 30. dakikada aralarındaki fark önemli idi (P<0.01).

Kontrol değerlerine göre pankreatitin 180., vagotomi posterior'un ise 90. dakikasında fark önemli idi (P<0.02).

Her iki tedavi grubunda kontrole oranla tedaviden etkilenme görülmüştür. Pankreatit oluşturulan deney grubunda 60. dakikada kontrol lipaz değerleri ile I. grup ve II. grup arasındaki fark çok önemli idi (P<0.001).

Tedavi sonrası alınan değerlerin kontrol ve vagotomi posteriordan sonra 30. dakikada gruplar arasındaki fark çok önemli idi (P<0.001).

Toxogonin verilmesinden 30. dakika sonraki değerler kontrol grubu ile karşılaştırılınca önemli idi (P<0.01).

Tedavinin 30. dakikasında posterior Trunkal vagotomiden sonra toxogoninden çok az bir fark da olsa düşüş saptandı (Tablo 4). Tedavi etkinlikleri yönünden vagotomi ile toxogonin arasında önemli bir fark elde edilemedi.

Pankreatit oluşturulduktan sonra serum lizozim değerleri yönünden 60. dakikadaki kontrol değerleri ile I. grup ve II. grup arasındaki fark da çok önemli idi (P<0.001).

Her iki grubun, kontrol grubu ile kıyaslanmasında serum lizozim değerleri belirgin bir artış göstermekteydi.

Posterior vagotominin 30. dakikasında, kontrol lizozim değerleriyle I. grup lizozim değerleri arasındaki fark önemli (P<0.05). Toxogonin verilmesinden sonra 30. dakikada lizozim değerleri arasındaki fark önemli değildi (P>0.1).

I. grubun 90. dakikasında kontrol grubu lizozim değerleri ile aralarındaki fark önemli değildi (P>0.05).

II. grubun 90. dakikasında kontrol değerleri ile aralarındaki fark ise önemli idi (P<0.01).

Bu şekilde tedavi toxogonin verilmesinin 90. dakikasında posterior vagotomiden biraz daha etkili olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Pankreatit oluşturulduktan sonraki idrar lizozim değerleri, kontrol ile I. ve II. grup lizozim değerleri arasındaki fark çok önemli idi (P<0.001).

Her iki grupta da yüksek idrar lizozim değerleri, kontrol ile I. ve II. grup lizozim değerleri arasındaki fark çok önemli idi (P<0.001).

Tablo 3. Serumda Lizozim Değerleri (mg/L)

		Pankreatit öncesi			
Deney no	Başlangıç Ao	60.dk. A1	90.dk. A2	180.dk. A3	
Kontrol 1	60	62	53	58	
Grubu 2	62	64	66	66	
3	68	72	68	76	
4	8.0	7.8	7.4	8.0	
5	6.8	6.6	6.2	7.2	
6	2.2	4.8	4.6	5.2	
7	3.8	5.4	4.8	5.2	
Ort.±St.Hata	5.7 ± 0.75	6.3 ± 0.38	6.0 ± 0.39	6.5 ± 0.43	
		<u>Bi</u>	<u>B2</u>	<u>B3</u>	
I. Grup 1	3.4	8.8	9.2	6.8	
2	4.2	10.4	6.5	3.8	
3	3.8	9.8	8.4	6.0	
4	3.2	8.8	8.0	6.2	
5	4.8	12.5	8.8	6.2	
6	4.0	9.8	6.0	4.8	
7	3.8	10.4	6.5	4.0	
8	4.2	11.0	6.8	6.0	
Ort. ±St.Hata	3.9 ± 0.18	10.2 ± 0.43	7.5 ± 0.43	5.5 ± 0.40	
P1	P < 0.050	P < 0.001	P < 0.050	P > 0.050	
		<u>Co</u>	<u>C1</u>	<u>C3</u>	
II. Grup 1	3.2	12.4	8.4	6.2	
2	4.2	9.8	6.2	2.8	
3	4.4	9.8	6.0	3.8	
4	3.6	9.4	4.2	3.8	
5	3.2	14.2	8.8	4.4	
6	3.5	10.8	6.0	4.2	
7	3.3	9.4	4.0	3.6	
Ort. ±St.Hata	3.6 ± 0.50	10.8 ± 0.69	6.2 ± 0.70	4.1 ± 0.40	
P2	P < 0.050	P < 0.001	P > 0.800	P < 0.010	
P3	P > 0.200	P > 0.200	P > 0.100	P < 0.050	

Her iki grupta da yüksek idrar lizozim değerlerinin pankreatitten sonra görülmesi etkilenmenin eşit değerlerde olduğunu göstermektedir.

Kontrol grubu ile vagotomi grubunun 30. dakikadaki değerleri arasındaki fark çok önemli idi ($P < 0.001$). Yine kontrol grubu ile toxogonin verilmesinden 30 dakika sonra II. grup lizozim değerleri arasındaki fark'ta çok önemli idi ($P < 0.002$).

I. grupta vagotomiden 90 dakika sonraki lizozim değerleriyle kontrol grubu arasındaki fark önemli idi ($P < 0.05$). II. grupta toxogonin verilmesinden 90 dakika sonra lizozim değerleri ile kontrol grubu değerleri arasındaki fark önemli değildi ($P > 0.2$).

Tedavinin 90. dakikasında her iki tedavi yönteminde önemli olmayan bir farklılık ($P < 0.05$) etki belirlendi.

Tablo 4. Serum Kolinesteraz Değerleri (IU/ml)

		Pankreatit öncesi			
Deney no	Başlangıç Ao	60.dk. A1	90.dk. A2	180.dk. A3	
Kontrol 1	30	45	40	30	
Grubu 2	4.0	5.0	5.5	4.0	
3	3.0	4.0	4.5	4.0	
4	5.0	4.5	5.0	5.0	
5	4.0	4.5	4.0	4.0	
6	4.0	5.0	4.0	4.0	
7	4.0	3.0	5.0	5.0	
Ort.±St.Hata	3.6 ± 0.26	4.4 ± 0.26	4.6 ± 0.23	4.1 ± 0.26	
		<u>Bo</u>	<u>B1</u>	<u>B2</u>	<u>B3</u>
I. Grup 1	4.0	1.5	2.5	3.5	
2	3.5	1.0	2.5	3.0	
3	5.0	1.5	3.5	4.5	
4	5.5	1.5	4.0	4.5	
5	6.0	1.5	4.5	5.5	
6	5.0	2.0	3.5	4.5	
7	6.0	1.5	3.5	5.5	
8	6.0	1.5	4.0	5.5	
Ort. ±St.Hata	5.1 ± 0.32	1.5 ± 0.09	3.5 ± 0.25	4.6 ± 0.30	
P1	P < 0.020	P < 0.001	P < 0.010	P > 0.200	
		<u>Co</u>	<u>C1</u>	<u>C2</u>	<u>C3</u>
II. Grup 1	3.0	1.5	2.5	2.5	
2	5.5	1.0	3.5	5.0	
3	6.0	1.5	3.5	5.5	
4	5.5	2.0	3.0	5.0	
5	5.0	1.5	3.5	4.5	
6	6.0	1.5	4.0	5.0	
7	5.5	1.5	4.5	5.0	
Ort.±St.Hata	5.2 ± 0.39	1.5 ± 0.11	3.5 ± 0.24	4.6 ± 0.37	
P2	P < 0.20	P < 0.001	P < 0.010	P > 0.200	
P3	P > 0.800	P > 0.800	P > 0.800	P > 0.800	

Pankreatit oluşturulduktan sonra 60. dakikada kontrol serum kalsiyum değerleri ile I. grup serum kalsiyum değerleri arasındaki fark önemli ($P_1 < 0.01$). II. grupta aralarındaki fark ise çok önemli idi ($P_2 < 0.001$).

60. dakikada pankreatit oluşturulduktan sonra hem I. grup, hem de II. grup da serum kalsiyum değerleri önemli düşüş gösterdiler.

Tedavinin 30. dakikasında serum kalsiyum değerleri ile posterior trunkal vagotomili grubun serum kalsiyum değerleri arasındaki fark önemli idi ($P < 0.001$).

Toxogonin verilmesinden 30 dakika sonraki kalsiyum, değerleri ile kontrol değerleri arasındaki fark çok önemli idi ($P < 0.001$).

90. dakikada I. grubun kontrol grubu ile kıyaslanmasında fark önemli değildi ($P>0.1$). II. grubun kontrol grubu ile aralarındaki fark ise önemli idi ($P<0.01$).

Deneyin I ve II. gruplarının serum kalsiyum değerleri normal veya normale yakın iseler de, vagotomi uygulanan grubun tedavi etkinliğinde II. gruba göre önemli fark saptanmıştır.

Pankreatit oluşturulan gruplarla, kontrol grubu serum kolinesteraz değerleri arasındaki fark çok önemli idi ($P<0.001$) (A: 4.4 ± 0.2 U/ml, 8: 1.5 ± 0.09 U/ml, C: 1.5 ± 0.1 U/ml).

Tedaviden 90 dakika sonra vagotomili grup ve toxogonin verilen grup serum kolinesteraz düzeyi ile kontrol grubunun düzeyleri farkı da önemli idi ($P<0.01$).

Her iki grubun birbirleri ile kıyaslanmasında tedavi açısından fark önemli değildi ($P>0.8$) Tablo 4.

TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmanın amacı, posterior vagotomi ve kolinesteraz reaktivatörü Toxogonin'in akut pankreatitlerde hastalığın seyrine olan etkilerini, tedavideki etkinliklerini ortaya koyabilmektedir.

Deneye hazırlanan hayvanlarda uygulanan cerrahi girişimin komplike teknik gerektirmesi, Dressel ve arkadaşları (12,14)'nın yaptıkları çalışmalarda Diazinon verilen hayvanların %100'ünün ağır pankreatit nedeniyle ölmesi dolayısıyla yeni bir kontrol grubuna ihtiyaç duyulmamıştır. Anestezi altında deneysel akut pankreatit oluşturulmuş I. ve II. deney grubundaki deneklerde yine anestezi altında aynı işlemler uygulanan, ameliyat stresine tabi tutulmuş deneklerde elde edilen klinik, makroskopik, mikroskopik, (ışık ve elektron mikroskopi) ve biyokimyasal veriler karşılaştırılarak sonuca gidilmiştir.

Bu nedenle köpeklere diazinon verilerek meydana getirilen akut pankreatitte;

Vagotomi posterior ve Toxogonin'in etkileri neler olacaktır? Deneysel olarak oluşturulmuş akut pankreatitte henüz pankreas ödemi ve hafif doku değişikliklerinin başladığı dönemde her iki tedavinin birlikte yapılması durumunda etyopatogeneze sorumlu bir faktör olan sinirsel mekanizma ile pankreatit (2,3,7,11,12,13, 14,15,24,25,27,29,29,23) oluşumuna engelleyici yönde katkılarımız ne olabilir?

İşlemden önce, pankreas üzerinde vagusların bilinen etkilerinden hareketle özellikle posterior vagotomi ile

vagusun antrum ve pilor üzerindeki motor fonksiyonlarına dokunulmamış, fakat aynı zamanda pankreas kanalları üzerindeki kanal için basıncı artırıcı etkileri ortadan kaldırılıp, çok küçük bir ameliyatla kısır döngü halinde devam edecek enzim faaliyetleri ile en azından otodijestiona engel olunarak stabilizasyon sağlamanın mümkün olabileceği düşünülmüştür (15,21).

Bizim yaptığımız deneysel çalışmada Turbidimetrik yöntemle serum lizozim değerlerinin (normal değer: 3-9 mg/L) pankreatitli deneklerde 60. dakikada (I ve II. gruplarda) kontrol değerlerine oranla artışının istatistiksel olarak çok önemli oldukları saptandı ($P<0.001$).

Yine idrar lizozim değerlerinin de (normal değer: 0 3-0.9 mg/L) akut pankreatit grubundaki (I ve II. grupta) 60. dakikada, kontrol değerlerine oranla aralarındaki farkın çok önemli olduğu saptandı ($P<0.001$).

Maack (26,36) ise, yüksek serum lizozim düzeyinin, idrar yolu ile fazla lizozim ekskresyonuna yol açtığını belirtmektedir.

Briggs ve arkadaşları (5), monosit ve nötrofilik granülositlerdeki lizozimin bu hücrelerin ölümü ve tahribi ile ekstrasellüler bölüme geçtiğini, ancak lizozim içeren diğer vücut dokularının yıkılmasında da bu enzim düzeyinin yükseleceğini bildirmişlerdir.

Deneysel çalışmamız esnasında her iki grupta ortak bir özellik olarak pankreatit sonrası 60. dakikada idrar miktarında belirgin bir azalma görüldü. I. grupta posterior vagotomi ve II. grupta toxogonin verilmesinden sonra gözle görülür derecede diürez başladı.

Her iki grupta da idrar lizozim değerlerinin tedavisinin henüz 30. dakikasındaki düşüşler istatistiksel olarak çok önemli idi ($P<0.001$).

Gerçekten bizim çalışmalarımızda 60. dakikada deneysel pankreatit oluşturulduktan sonra serum lizozim değerleri kontrol grubundaki serum lizozim değerlerine oranla yüksek bulundu ve fark her iki deneysel grupta da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak çok önemli idi ($P<0.001$).

Sonuç olarak deneysel çalışma esnasında pankreatit oluşturulduktan sonra diürezin azalması, fakat buna karşılık idrar lizozim değerlerinin artması akut pankreatitlerde böbreğin ne derecede etkilenmediğini açığa kavuşturulmasını gerekli kılmaktadır.

Dressel ve arkadaşları (11) ise, Diazinon pankreatitinde duktal hipertansiyonu önlemek için

atropin verilen deneklerde basıncın düştüğünü, bu düşüşün hiperamilazemi ve hiperlipazemiye karşı yeterli bir korunma yaptığını, fakat asiner hücre vakuolizasyonu ve interstisyel ödemden korumadığını belirtmektedirler.

Diazinon'la deneysel olarak oluşturulmuş akut pankreatitlerde 50 mg/kg diazinon'un intravenöz olarak verilmesinden sonra, 60. dakikada her iki grupta da pankreas kanal içi basınçta kontrol grubu değerlerine göre belirgin bir artış kaydedildi. Bu artış istatistiksel olarak çok önemli idi ($P < 0.001$).

I. grupta vagotomi posterior uygulanmasından 90. dakikada ise kanal içi basınç pankreatit sonrası 26.5 ± 1.29 cm H₂O iken 4.4 ± 0.29 cm H₂O'ye düşüş gösterdi. Bu sonuç istatistiksel olarak çok önemli idi ($P < 0.001$).

Görüldüğü gibi her iki tedavi grubunun birbirleriyle kıyaslanmasında vagotomi posterior lehine olmak üzere aradaki fark istatistiksel olarak çok önemli idi ($P < 0.001$).

Bizim çalışmamızda ışık mikroskopisinde, vagotomi posterior ve toxogonin uygulanması sonrası bulgularda stabilizasyon sağlanmış iken, elektron mikroskopide Dressel'in çalışmasına paralel olarak interstisyel aralıktaki patolojik anatomik değişimi (interstisyel ödem ve asiner hücre vakuolizasyonu) önlemek mümkün olmamıştır. Sadece zymogen granüllerde degranülasyon durumunda stabilizasyon toxogoninde daha belirgin olmak üzere, her iki tedavi grubunda da sağlanmıştır (13,14).

Diazinon'la oluşturulmuş akut pankreatitlerin, tedavisinde posterior trunkal vagotomi uygulanması ve toxogonin verilmesinden sonra serumda kolinesteraz aktivitesinin tayini yapılarak tedavideki etkinliğimiz saptanmaya çalışılmıştır.

Deneyin 60. dakikasında serum, kolinesteraz düzeyi bu enzimin inhbe edilmesi nedeniyle I. ve II. grupta, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak çok önemli düşüş göstermiştir ($P < 0.001$ ve $P < 0.001$).

Tedavinin 30. dakikasında ise posterior vagotomiden sonra kontrol grubuna kıyasla kolinesteraz düzeyi yükselmeye başlamıştır. Bu grupta aradaki fark yine de önemli idi ($P < 0.010$).

Toxogonin verilmesinden 30 dakika sonra da yine kolinesteraz düzeyi artmaya başlamıştır. Bu grupta da, kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($P < 0.010$).

Tedavinin 90. dakikasında ise serum kolinesteraz düzeyi belirgin artış gösterdi, gerek vagotomi ve gerekse toxogonin'le kontrol gruplarının kıyaslan-

masında aradaki fark birbirlerine benzer şekilde önemsiz idi ($P > 0.200$).

Pankreas dış salgısına sinirsel olarak vagotomi posterior ve enzim reaktivatörü toxogonin'le etki edilerek bezin istirahati sağlanmıştır. Daha öncede belirttiğimiz kısır döngü halindeki olaylar zinciri engellenip, kombine tedavi ile hastalığın ilerlemesi önlenmiş olmaktadır.

Son 10-15 yıldan beri akut pankreatitlerin tedavisinde sık başvurulan tedavi yöntemleri arasında erken safhada ameliyat edilen olgu sayısı artmaktadır.

Pankreatit etyolojisine yönelik cerrahi tedavi yöntemleri uygulanırken, bu esnada girişime fazla bir yük getirmeyecek posterior trunkal vagotominin de uygulanmasının çalışmamızdan elde edilmiş bulguların ışığında faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

SONUÇ

Duktus pankreatikus'un vagal yoldan uyarılması sonucu salgılanan asetilkolin normalde postsinaptik bölgede mevcut olan kolinesteraz enzimi tarafından parçalanır. Kolinesterazın parçalayabileceğinden daha fazla asetilkolinin dokuya verilmesi veya kolinesterazın inhibe edilmesi (diazinon etkisi), sürekli vagal uyarı gibi pankreastaki bütün düz kasların kasılmasına ve dolayısı ile duktus pankreatikus içindeki kolinesteraz enzimini reaktif ederek bu olaylar zincirini etkiler; asetilkolini parçalayarak pankreas kanalındaki düz kasların kasılmasına ve dolayısı ile duktus pankreatikus içindeki kolinesteraz enzimini reaktif ederek bu olaylar zincirini etkiler; asetilkolini parçalayarak pankreas kanalındaki düz kasların devamlı uyarı halini ortadan kaldırır. Neticede duktus içi basıncı azalır. Yaptığımız deneylerde hayvanlara verdiğimiz Diazinon gerçekten pankreas kanal basıncını yükseltti. Toxogonin ise aynı basıncı normal değerlere indirdi.

Vagotomi yaptığımız hayvanlarda ise intraduktal basınç normalin de altına indi. Bu bulgular deneylerimizin her safhasında ölçülen biyokimyasal ve biyofizik parametrelerle de doğrulandı. Amilaz, lipaz, kolinesteraz ve glisemi değerleri de normale döndü. Ayrıca, intraduktal basınç azaldı.

Organofosfor türevlerinin kolay temin edilir insektisidler olması bu madde ile zehirlenme olaylarını arttırmıştır. Bu veya diğer etyolojik sebeplerle meydana gelen pankreatitlerde asetilkolinesteraz reaktivatörlerinin ve posterior vagotominin tedavi edici etkileri olabileceği biyofizik ve biyokimyasal parametrelerle desteklenerek istatistiksel delilleri ile ortaya konuldu.

KAYNAKLAR

1. Bancroft OD, Stevens A: Therapy and practice of histological techniques. Churchill Livingstone. London 1977. S:89.
2. Becker HD, et al: Der einfluss der vagotomie auf die pankreas Sekretion. Langebecks Arch. Chir. Forum, 1974 s: 13941.
3. Ben-An GY, Kayhan A, Dreiling DA, Kark AI., Rudick J: The effect of vagal stimulus on the release of secretin and pancreozymin from the small bowel mucosa. Am. J. Gastroenterol. 59: 227,1973.
4. Berstad A, Roland M, Petersen H, Liavag I: Altered pancreatic function after proximal gastric vagotomy in man. Gastroenterology. 71: 958,1976.
5. Briggs PS, Perillie PE and Finch SC: Lysozyme in bone marrow and peripheral blood cells J, Histochem. Cytochem. 14:167,1966.
6. Büchler M: Pancreatic trophicity after truncal vagotomy in rats. Am. J. Surg. 154 (3): 300-4,1987.
7. Cooper M J, Thomas WEG, Mortensen NJ, Pollock AV, Williamson, RCN: Severe acute pancreatitis. Predictive criteria and role of peritoneal lavage. Brit. J Surg 69 (11): 817,1981.
8. Coupland RE: The innervation of pancreas for the rat, cat and rabbit as revealed by the Cholinesterase technique. J. Anatomy 92:143,1958.
9. Crooked KV, Brackett KA, Jacobson ED: And Joffe SN: Prostaglandin II treatment in acute experimental pancreatitis. Gastroenterology. 5:1038,1982.
10. Dawson RM, Bladen PM: Some adjuncts to Oxime-Atropine therapy for organophosphate intoxication their effect on acetylcholinesterase. Biochem. Pharmacol. 28:2211,1979.
11. Dressel ID, Goodale RL, Huüninghake DB. Borner JB. Borner JW: Sensitivity of the canine pancreatic intraductal pressure subclinical reduction in Cholinesterase activity. Ann. Surg. 190:6,1978.
12. Dressel ID, Goodale RL, Arneson MA, Bornar JWQ: Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication. Ann.Surg. 189:199,1979.
13. Dressel TD, Goodale RL, Borner JW, Etani S: A Study of the Cholinesterases of canini pancreatit sphincters and the relationship between reduced Butrylcholinesterase activity and pancreatic ductal hypertension. Ann. Surg. 192: 614, 1980.
14. Dressel ID, Goodale RL, Zweber B, Borner, JW: The effect of atropine and duct decompression on the evolution of diazinon induced acute canine pancreatitis. Ann. Surg. 195: 424,1982.
15. Du pless et al: Surgical treatment of acute pancreatitis. Chirurgie 58(2): 70-7,1987.
16. Göll KU: Deutsches gesundheitswesen 17:950,1962.
17. Goodhead B, Wroght PW: Theeffect of postganglionic sympathectomy on the development of hemorrhagic pancreatitis in the dog. Ann. Surg. 170:951,1969.
18. Gregory RA: Secretary Mechanisms of the gastrointestinal tract. Edward Arnold (Publishers) Ltd. London 1962 s: 1152-164.
19. Hattoki T, Hawaii: Effect of poisoning by soman on the serum half life of the Cholinesterase reactivators. Scand. J. Work Environ Health. 4:4648,1985.
20. Iwatsuki K, Furuta Y, HashimotoK: Effect of prostaglandin E2 on the secretion of pancreatic juice induced by secretion and by dopamine. Experiantia 29: 319,1973.
21. Kalisman M, Wextler et at: Trophic effect of truncal vagotomy on the rats pancreas digestin 33(4): 198-205,1986.
22. Klemmer MW, Reichert ER, Yanger WL: Five cases of intentional ingestion of 25 percent diazinon with treatment and recovery. Clin, toxicol. 12:435,1978.
23. Koizumi K, Brooks MC: The autonomic nervous system and its role in controlling visceral activities. Medical Physiol 1:783,1974.
24. Lenninger S: Effects of parasympathomimetic agents and vagal stimulation on the flow in the pancreatic duct of the cat. Acta Physiol. Scand. 82:345,1971.
25. Lenninger S: The autonomic innervation of the exocrine pancreas. Med. Clin. North Amer. 58:1311,1974.
26. Mayer E, thomson JB, Jehn D, Reedy T, Elashoff J, Meyer JM: Gastric emptying and sieving and sieving of solid meals in patients after truncalvagotomy-antrectomy. Gastroenterology. 82:1126,1982.
27. Mc Craw JB, Myers B: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oxime H 16 (Cholinesterase reactivator) in dogs. Arch. Toxicol. 59(4): 272-8,1986.
28. Menguy RB; Hallenbeck GA, Bollman, JL, Grindlay JH: intraductal Pressures and sphincteric resistance in canine pancreatic and biliary ducts after various stimyli. Surg. Gynecol. Obst. 1066: 306,1958.
29. Radke R, et al: innervation of the canine pancreas after vagotomy in rats. Am.J. Surg. 154 (3): 3004,1987.
30. Schapiro H, Woodward ER: Inhibiiton of secretin mechanis with, local anesthetics, Physiologist 5:208,1962.
31. Schreiber HW: Result of a prospective study of acute pancreatitis. Its influence on therapy. Chirurgie III (8): 613-20,1985.
32. Schwartz IV: Pancreatic-Polypeptide response to food in duodenal ulcer patients before and after vagotomy. Lancet I (7869): 1102,1976.
33. Shihabl 7K, et al: Clin. Chem. 17:1150,1971.
34. Somogy M: QuantitationM of blood sugar J, Biol. Chem. 160: 69,1965.
35. Taylor IL, Singer M, Kaufman CL: Time-Dependent effects of vagotomy on pancreatic polypeptide release. Dig. Dis. Sci. 27:491,1982.
36. Tiscornia p M, Martinez JE: Some aspect of human and canine macroscopic Pancreas innervation. Am. J. Gastroenterol. 66:353.