

38176.

T. C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**ESWL (Extracorporeal Shock - wave Lithotripsy)'NİN
SAFRA KESESİ MOTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Ayhan DİNÇ
Tbp. Yzb.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA — 1994

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı tarafından 1992 yılında verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Safra taşları tedavisinde son yıllarda uygulamaya giren en önemli cerrahi dışı yöntem olan ESWL'nin doku etkileri ve tedavi etkinliği konusundaki araştırmalar oldukça yaygındır ve güncelliğini devam ettirmektedir. Ülkemizde safra taşı litotripsisi konusunda uğraş veren az sayıdaki merkezden biri olan GATA Taş Kırma Merkezi'nde de tedavi hizmetleri bilimsel çalışmalarla kıymetlendirilmektedir.

ESWL sonrası oluşan fragmanların atılabilmesinde en önemli faktör olan safra kesesi boşalmasının ESWL işleminin kendisinden etkilenip etkilenmediği konusu üzerinde yapılmış bir iki çalışmanın sonuçları tartışmalıdır. Bu çalışmada Taş Kırma Merkezi'mizdeki uygulamanın bu yöndeki etkileri safra kesesi motilitesi ölçülerek değerlendirildi.

Bu tez çalışmasının yürütülmesi ve yazılmasında yakın desteğini esirgemeyen tez yöneticisi hocam Doç.Dr.Selahattin ERİKÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Safra Taşları tedavisinde ESWL'nin bir seçenek olarak uygulamaya girmesine emek harcayan, her konuda yardımlarını ve hoşgörüsünü gördüğüm hocam İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Fikri KOCABALKAN'a şükranlarımı sunarım.

Bu önsözden yararlanarak, eğitimim süresince büyük İç Hastalıkları camiasının güveni ve hoşgörüsü içinde, bilgilerinden ve deneyimlerinden istifade ettiğim hocalarım İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. M.Ali GÜNDOĞAN'a, Prof. Dr. A. Önder BERK, Prof. Dr. Hikmet TANBOĞA, Prof. Dr. Nurettin ÖZCAN, Prof. Dr. İ. Hakkı KOÇAR, Prof. Dr. Atilla YALÇIN, Prof. Dr. Çağlayan ÖZDEMİR, Prof. Dr. Ahmet ALPER, Prof. Dr. Mustafa KUTLU, Doç. Dr. Tahir ÜNAL, Yrd. Doç. Dr. Yavuz BAYKAL, Yrd. Doç. Dr. Kenan SAĞLAM ve diğer hocalarıma şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Tez çalışmalarında yardımlarını gördüğüm; çalışma grubumuzun üyeleri, Dr.M.Refik MAS ve Dr.Ümit ATEŞKAN'a, Biyolog Hülya KESKİN ve bilgisayar operatörü Serhat AY'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I . GİRİŞ	1
II . GENEL BİLGİLER	3
A. SAFRA KESESİNİN ANATOMİSİ	3
B. SAFRA KESESİNİN FİZYOLOJİSİ	3
1. SAFRA KESESİNİN DOLMA VE BOŞALMASI	3
2. SAFRA KESESİ MOTİLİTESİNİN KONTROLÜ	4
C. SAFRA KESESİ MOTİLİTESİNİN ÖLÇÜLMESİ	6
1. US İLE GÖRÜNTÜLEME	6
2. KOLESİNTİGRAFI	6
D. KOLELİTİAZİSTE SK MOTİLİTESİ	7
E. SAFRA TAŞLARININ ERİTİLMESİ	10
1. TARİHSEL GELİŞİMİ	10
2. CDCA VE UDCA'NIN ETKİ MEKANİZMASI	10
3. SAFRA TAŞLARININ ORAL LİTOLİTİK TEDAVİSİ	12
4. SAFRA TAŞLARININ DİREKT ERİTİLEREK TEDAVİSİ	12
F. ESWL	12
1. TARİHSEL GELİŞİMİ	12
2. SAFRA TAŞI LİTOTRİPSİSİ	13
3. LİTOTRİPTÖRLER	13
4. ŞOK DALGALARININ SAFRA TAŞLARINA ETKİSİ	13
5. ŞOK DALGALARININ DOKULARA ETKİSİ	14
6. ESWL İÇİN HASTA SEÇİMİNDEKİ KRİTERLER	15
7. TAŞLARIN ÖZELLİKLERİ	16
8. ESWL UYGULAMA TEKNİĞİ	17
9. KLİNİK SONUÇLAR	18
III. GEREÇ VE YÖNTEM	21
A. HASTA SEÇİMİ	21
B. ORAL LİTOLİTİK TEDAVİ	22
C. ESWL UYGULAMASI	22
D. MOTİLİTE İNCELEMESİ	22
IV. BULGULAR	26
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	30
VI. ÖZET	33
VII. İNGİLİZCE ÖZET	34
VIII.KAYNAKLAR	35

GİRİŞ

1882'de bir Alman cerrahı olan Carl Langenbuch 'un kolesistektomiye ilk kez gerçekleştirmesi ile safra kesesinde veya safra yollarında taş bulunan hastalar için yeni bir dönem başladı. Genel anestezi ve antibiyotik tedavisinin desteği ile bu cerrahi yöntem tartışmasız devam etti. Oral kolesistografi gibi yöntemler ve safra taşı patogenezi ile ilgili çalışmalar biliyer sistemin daha iyi anlaşılmasını sağladı. Ancak, en belirgin tedavi aşamaları son 25 yıl içinde dört farklı ama oldukça etkili teknolojinin gündeme girmesi ile sağlanabildi. Bunlar, fiberoptik sistemlerin geliştirilmesi ile tanı ve tedavi amaçlı fleksibl endoskopların yapılması, safra taşlarını eriten farmakolojik ajanların geliştirilmesi, ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy)'nin geliştirilmesi ve son zamanlarda laparoskopik kolesistektominin uygulamaya girmesidir.

ABD'de safra taşları 16-20 milyon kişiyi yani nüfusun yaklaşık %10'unu etkileyen yaygın bir hastalıktır. Çoğu safra taşı olgunun asemptomatik olması sevindiricidir. Ancak yine de ABD'de her yıl 1 milyon kişide safra taşları ile ilgili şikayetler ortaya çıkmakta ve yaklaşık 500.000 hastada kolesistektomi uygulanmaktadır. Ülkemizde de safra taşları oldukça sık görülmekte ve tedavileri yaygın bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

Kolesterol taşları safra taşlarının yaklaşık %80'nini oluşturmaktadır. Geri kalanları oluşturan pigment taşları taş eritici ilaçlar ve ESWL'den fayda görmemektedir.

Son yıllarda safra taşı patogenezi üzerindeki çalışmalar safra kesesi (SK) motilitesinin rolü konusunda yoğunlaşmaktadır. Safra kolesterolü aşırı doymuş çoğu hastada taş izlenmemesi ve safra taşları eritici ilaçlar ile ortadan kaldırılan hastaların bir kısmında kolesterol doymuşluğu devam etse bile nüks izlenmemesi başka faktörlerin araştırılmasını gerektirmiştir. Çünkü kolesterol kristalinin çekirdek oluşturup büyümeye başlaması süresince durgun bir kese gereklidir. SK motilitesinin ultrasonografi (US) veya sintigrafi ile değerlendirilmeye başlanması da dikkatleri motilite üzerine çekmiştir.

ESWL tedavisinde temel prensip safra taşlarını 5 mm.'den küçük fragmanlara ayırarak atılmasını sağlamaktır. Atılmanın gerçekleşebilmesi için SK'nin yeterli kontraksiyona sahip olması gerekir. SK'nin kontraksiyon yeteneği ejeksiyon fraksiyonu ile ifade edilebilir. Bu nedenle ESWL için hasta seçim kriterlerinden biri de SK ejeksiyon fraksiyonunun yeterli olmasıdır. Ancak SK motilitesinin ESWL'den etkilenerek bozulması durumunda tedavinin başarı şansı düşecektir.

Bugün safra taşı litotripsisinde kullanılan dört ayrı tip üreteçten elde edilen şok dalgaları ile çalışan dokuz farklı tip litotriptör mevcuttur.

Bu çalışmada, GATA Taş Kırma Merkezi'nde elektromanyetik ESWL ile safra taşı litotripsisi uygulanan hastalardaki SK motilite değişiklikleri incelenerek ESWL tedavisinin etkinliğini belirleyen bu önemli faktörün değerlendirilmesi amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

SK ANATOMİSİ

SK armut şeklinde, iki yemek arasında 35 - 50 ml hacmi bulunan müsküler bir yapıdır. Karaciğerin alt yüzünde, sağ ve sol lobların birleşme yerinde uzanır. Fundus, korpus ve kollum olmak üzere üç kısımdan oluşmuştur. Hartmann cebi SK boynunun özellikle tıkanmalarda önem kazanan boşluğudur. Buraya yerleşen taşlar tıkanmaya yol ağarlar. Kese boynundaki oblik çıkıntı kistik kanala uzanarak Heisterin spiral valvllerini oluşturur (20, 52,54).

Histolojik olarak dış kısımda karaciğere yapışık yüzde bulunmayan seroza tabakası vardır. Fibromüsküler tabaka fibröz doku ile longitudinal, sirküler ve oblik olarak uzanan gevşek düz kas bandlarından oluşur. Kistik kanalda bu bandlar fizyolojik sfinkteri oluşturur (52). Mukoza mikrovillusları bulunan glandular epitel ve lamina propriaya uzanan tubuloalveolar bezleri içerir (54).

Anterior vagal trunkusun hepatik dalı ile vagal inervasyonu, lyak pleksus ile sempatik inervasyonu sağlanır. Sağ frenik sinirden de hepatik pleksus yolu ile dallar alır (54).

SK FİZYOLOJİSİ

SK'NİN DOLMA VE BOşALMASI : SK'nin dolması karaciğerden safra salgılanmasının hızı ve Oddi sfinkterinin direnci ile belirlenir. Kistik kanal, sfinkter benzeri özellikler göstermesine ve farmakolojik ile hormonal uyarılara cevap vermesine karşın safra akımının keseye veya duodenuma yönlendirilmesini esas olarak Oddi sfinkteri kontrol eder (52).

Karaciğer tarafından oluşturulan maksimum safra salgılama basıncı deneysel olarak 39 cm. H₂O kadardır. Açlık süresince Oddi sfinkteri yaklaşık 12 - 15 cm. H₂O 'luk bir kontraksiyon sağlar. Kistik kanalın açılma basıncı yaklaşık 8 cm. H₂O ve SK basıncı ortalama 10 cm. H₂O kadardır. Basıncı gradientleri Oddi kontraksiyon halinde bulunduğunda safranın SK'de toplanmasına yol açar (13).

Gıdaların alınmasından sonra duodenumdan salgılanan kolesistokinin (CCK), Oddi sfinkterinin basıncını düşürür. Sonuçta SK içeriğinin %75'i duodenuma geçer. Uyarı sonrası SK hacmindeki hızlı değişime rağmen; SK tons, postprandial dönemde (2-4 saat) nispeten sabit kalarak pasif doluşunu

kolaylaştırır ve enterohepatik dolanımını sağlayan safra havuzunu idame ettirir (52).

SK 'nin çalışması açlıkta dolma ve yemek sonrası boşalma ile açıklanacak gibi basit değildir; duodenumdaki MMC (migrating motor complex)'lerle ilişkili olarak kısmi dolma ve boşalma dönemleri gösterir. Bu sayede SK'de tabakalanma ve kolesterolle aşırı doymuş çökme alanlarının oluşumu engellenmiş olur. Yine bu gel-git benzeri işlem nedeniyle SK ve koledok safrası arasında dinamik denge sağlanmış olur (19).

SK MOTİLİTESİNİN KONTROLÜ : SK motilitesi Tablo I'de gösterilen endokrin ve nöral mekanizmalar ile kontrol edilir.

Tablo I. SK Motilitesini Etkileyen Faktörler

Prokinetik Ajanlar	İnhibitörler
CCK	Vazoaktif intestinal peptid
Gastrin	Somatostatin
Sekretin	Pankreatik polipeptid
Motilin	Peptid YY
Nöropeptid Y	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
Substance P	Pankreastatin
Gastrin-salgiyatıcı peptid	Nörotensin
Histamin (H ₁)	Histamin (H ₂)

Çoğu peptidler değişik durumlarda hem hormon hemde nörotransmitter olarak yer alabilir. Örneğin CCK'nın parasempatik nörotransmitter olarak da görev aldığı gösterilmiştir. Genel olarak SK'nin nöral yapısı esas motilite regülatörleri olan gastrointestinal hormonlar ve peptidler için kolaylaştırıcı rol oynar (52).

Hormonal Kontrol : CCK ince barsak mukozasındaki APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) serisi hücrelerinden olan I hücreleri tarafından üretilen bir peptiddir. Lümendeki H⁺, yağ ve aminoasitlerine cevap olarak salgılanır. Salınımı pankreatik hormonlar ve safra tuzları ile inhibe edilir. SK düz kas hücrelerindeki özgül reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Teofilin ve glukagon cAMP üretimini arttırarak CCK etkilerini postreseptör aşamada bloke edebilir (19,52).

Gastri'nin CCK'e yapısal benzerliği vardır. Ancak yüksek dozlarda kolsistokinetik etki gösterir.

Sekretin CCK'nın etkisini arttırarak kolesistokinetik etki gösterir. Aynı zamanda SK'de su emilimini inhibe edici etkisi vardır.

Glukagon'un SK hacmini arttırıcı etkisi gösterilmiştir.

VİP, CCK'nın kontraktıl etkisini inhibe eder. Vagal sinir uçlarında da gösterilmiştir.

Somatostatin CCK salınımını ve etkilerini bloke eder. Her ikisini salgılatan faktörün ortak olması ilginçtir.

Motilin açlık süresince oluşan spontan MMC 'ler ile ilişkili SK kasılmasını sağlar . Etkileri atropin ile bloke edilebilir. Bir motilin agonisti olan eritromisin de benzer bir etki ile SK'ni kontrakte edebilmektedir .

Pankreatik polipeptid ve peptid YY, SK'nin gevşemesini sağlayan hormonlardır (19,52).

Nöral Kontrol : Nöral kontrol SK'nin intramural pleksusu, sempatik sistem ve koledokoduodenal bileşkenin intramural pleksusu ile sağlanır.

Vagal aktivite normal SK tonüsünü idame ettirir. Ayrıca, CCK'nın etkisini kolaylaştırır. Sempatik uyarımın SK üzerindeki etkileri netleştirilememiştir.

Motiliteyi Etkileyen Diğer Faktörler : Östrojenler safra kolesterolünü ve kolesterol doygunluğunu arttırırlar. Ancak SK motilitesi üzerine etkisi gösterilememiştir. Yine de SK'de östrojen ve progesteron reseptörleri bulunduğu, gebelikte SK motilitesinin bozulduğu bilinmektedir. Bu etkilerin progesterona bağlı olduğu düşünülmektedir.

İndometazinin biliyer kolik ve akut kolesistitteki analjezik etkisinden dolayı, prostoglandinlerin motilite üzerinde etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Nitekim indometazinin kolelitiazisli hastalarda SK boşalmasını arttırdığı gözlenmiştir (52).

SK MOTİLİTESİNİN ÖLÇÜLMESİ

Klinik olarak SK motilitesini değerlendirmede esas olarak iki yöntem kullanılmaktadır: gerçek-zamanlı US ve kolesintigrafi. Deneysel modellerde SK'nin kanüle edilerek lümen basıncının direkt ölçülmesi de uygulanabilmektedir. Yine hastalardan veya hayvan modellerinden elde edilen izole SK kasi doku örneklerinde kasılabilme değerlendirilebilir. Duodenum safrasının uyarıdan önce ve sonra aspire edilmesi yoluyla da SK motilitesi değerlendirilebilir. Deneysel olarak radyoaktif-işaretili safra tuzlarının dağılım dengesinin gözlenmesi de bir diğer yöntemdir (13,52).

US İLE GÖRÜNTÜLEME : US görüntüleme, deneysel ve klinik olarak yaygın olarak SK fonksiyonunu incelemeye kullanılan invazif olmayan bir yöntemdir. US ile SK'nin hacmi ve CCK ya da gıda alımı ile oluşan hacim değişiklikleri hesaplanabilmektedir.

SK hacmini hesaplamak için klinikte kullanılacak bir kaç teknik önerilmiştir. Braun tarafından tanımlanan elipsoid yönteminde, longitudinal planda kese uzunluğu (U) ve buna dik uzanan en geniş alanda genişliği (G) ile derinliği (D) ölçülür (2,13,52). SK hacmi aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$\text{Hacim} = 0.52 \times U \times G \times D$$

Everson ve arkadaşlarının alternatif yöntemi "silindirlerin toplamı"nda, SK'nin uzunluğu (h) boyunca 0.5 cm. aralıklarla alınan kesitlerdeki derinlik (d) ve genişlik (w) ölçülerek toplamı alınır (14) :

$$\text{Hacim} = 0.785hE^2 \left(\sum_{i=1}^n d_i^2 \right)$$

Burada $E = d + h$ dir.

Her iki yöntem de gerçek ölçümlerle doğrulanmıştır. Elipsoid metodunun uygulanması daha kolaydır.

Açlık hacmi (FV) ve ejeksiyon sonrası kalan hacim (RV) ölçüldükten sonra ejeksiyon fraksiyonu hesaplanır:

$$\%EF = [1 - RV / FV] \times 100$$

KOLESİNTİGRAFI : US'nin aksine kolesintigrafi ile hacimlerin hesaplanması değil hacimdeki değişiklikler saptanabilmektedir. Bu yöntemde

iminodiasetik asit veya türevleri ^{99m}Tc ile işaretlenir. İntravenöz verilen bu maddelerin tamamına yakını safraya salgılanır. Yeni bir madde olan mebrotfenin daha hızlı olarak biliyer duktal sisteme geçebilmektedir. Kolestaz varlığı bu maddelerin görüntülenmesini ve klirensini geciktirmektedir (52,13).

Radyonüklid injeksiyonu sonrasında izotop birikirken ve SK uyarımı sonrasında azalırken seri imajları alınır. Sayımların değerlendirilmesi ile ejeksiyon fraksiyonu ve CCK uyarımı ile boşalma hızı hesaplanır. Sağlıklı bireylerde ejeksiyon fraksiyonu %75'den büyüktür.

KOLELİTİAZİSTE SK MOTİLİTESİ

İlk olarak 1856'da Meckel von Helmsbach safra taşlarının gelişiminde SK stazının gerekli olduğunu öne sürmüştür. O tarihten beri hem SK taşı bulunan hastalarda hem de hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda SK motilitesindeki değişimler iyi bir şekilde gösterilmiştir. Ancak şimdilerde bile bu değişikliklerin safra taşı oluşumunda neden mi yoksa sonuç mu olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir.

SK motilitesi bozukluğunun SK taşı oluşumuna yol açtığını destekleyen dolaysız deneysel bulgu kolesterol ile beslenen prairie köpeğinde yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Prairie köpekleri yüksek kolesterolü diyet ile beslendiklerinde litojenik safra salgılanır ve dolayısı ile safra taşları oluşur. SK'de depolanan litojenik safra SK'de müsin yapımını uyarır ve taş oluşumuna yaklaşıldığında motiliteyi bozar. Eğer hayvanlara sfinkterotomi uygulanırsa SK'de staz önlenir ve taşlar oluşmaz. Böylece sfinkterotomi litojenik safra ve artmış müsinine rağmen taş oluşumunu engellemiş olmaktadır (13). Böylece, SK motilitesi bozukluğu ve staz taş oluşumunda vazgeçilmez rol oynamaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan radyonüklid-işaretli safra tuzlarının SK ve karaciğer havuzları arasındaki dengesinin taş oluşumu öncesinde azaldığı saptanmıştır (13,31). Yine kistik kanal rezistansının bu dönemde arttığı gösterilmiştir.

Doty ve arkadaşları, kolesterol kristalleri bulunan ancak safra taşı gelişmemiş hayvanlarda CCK infüzyonu ile ejeksiyon fraksiyonunun %54'den %10'a düştüğünü göstermişlerdir (9). Aynı sonuçlar benzer çalışmalarda da elde edilmiştir (13).

Aynı model üzerinde, SK 'nin periyodik boşalmasının sağlandığı çalışmalarda SK taşı oluşumunun engellendiği görülmüştür. Hutton ve ark. aynı modelde sfinkterotominin taş oluşumunu engellediği ancak kolesterol kristallerini engellemediğini ortaya koymuşlardır (23). Bir diğer çalışmada sfinkterotominin bu etkisi atropin ile bloke edilebilmiştir (52).

SK motilitesinin taş oluşumundaki etkisi konusunda insanlarda yapılan çalışmalar bu kadar net sonuçlar vermemiştir. Bazı çalışmalarda SK boşalmasının arttığı, bazılarında boşalmanın azaldığı, bazılarında ise SK açlık hacminin arttığı gösterilmiştir.

Taşlı kesesi bulunan bir grup hastada yemek sonrası kolesistografi ile SK boşalmasının arttığı saptanmıştır (30). Bu bulgu kolesintigrafinin kullanıldığı bir diğer çalışmada, 18 olgunun 10'unda CCK duyarlılığının arttığı gösterilerek desteklenmiştir. Araştırmacılar bu durumda, kese boşalmasındaki artışın daha hızlı safra asiti döngüsüne yol açarak safra asiti havuzunu küçülttüğü ve yeni asit üretimini inhibe ettiği yorumunu yapmışlardır (33).

Feeley ve ark. SK taşı nedeniyle kolesistektomi uygulanan hastalardan alınan SK kas örneklerinin kontraktilesinin hastalığın erken dönemlerinde arttığını, sonraki dönemlerinde azaldığını ortaya koydular (15).

Shaffer ve arkadaşları, kolesintigrafi ve CCK infüzyonunun uygulandığı çalışmalarında taşlı olguların %42'sinde boşalmanın olmadığını yada yavaşladığını gösterdiler (37). Aynı araştırmacılar bu olgulardaki fonksiyon bozukluğunun yaş, seks, obezite, kolik hikayesi ile safra taşlarının sayı, büyüklük ve kalsifikasyonları ile ilişkisi olmadığını öne sürdüler. Forgacs ve arkadaşları, safra taşlı olgularda kolesistokinin-oktapeptid infüzyonuna SK cevabının azaldığını ortaya koydular. Thompson ve ark. kolesistektomi öncesi US ile boşalma cevabını incelediler ve %40 olguda kasılma olmadığını gösterdiler. Bu hastaların CCK düzeyi, kasılması normal olan taşlı keselilere ve sağlıklı bireylere göre düşük bulundu. Kasılması normal bulunan hastaların CCK düzeyi de sağlıklı bireylerinkinden düşüktü (51). Kolelitiazis oluşturulan kobay modellerinde SK 'de CCK reseptör sayısı düşük bulunmuştur. Yine SK taşı bulunan hastaların duodenal mukozalarındaki CCK konsantrasyonunun kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır. Duodenum mukozasındaki CCK artışı, azalan CCK reseptörlerinin kompanse etmek için sentezin artmasına veya mukozadan hormon salınımında azalma olmasına bağlanabilir (52,13,34).

SK'nin boşalmasındaki bozulmanın hormonlarla ilgisi Daignault ve ark. 'nın çalışmasında incelenmiştir. Kolesintigrafi ile boşalma durumu ortaya konan taşlı hastalarda kolesistektomi sonrası kesede progesteron reseptör düzeyleri araştırılmış ve reseptör-pozitif hastaların ejeksiyon fraksiyonlarının kontrollere göre düşük olduğu gözlenmiştir (7). Benzer sonuçlar hayvan modellerinde de elde edilmiştir (13).

Prostaglandinler de kolelitiaziste SK motilitesindeki değişikliklere neden olabilirler. Carey ve Cahalane SK taşı bulunan hastalardaki prostaglandin sentezinin safradaki araşidonik asit miktarı ile uyarıldığını öne sürmüşlerdir (4). Hayvan modellerinde aspirinin taş oluşumunu engellediği gösterilmiştir. SK mukozasındaki müsin sentezi prostanoidler tarafından uyarılır ve prostanoid sentezini bloke eden ajanlarca inhibe edilir. Prairie köpeklerinde aspirin verilenlerde müsin sekresyonunun artmadığı ve taş gelişmediği gözlenmiştir . Aşırı müsin, mukozaya yakın kısımda yerleşerek kolesterolün çekirdek oluşturması için uygun zemin yaratır. Müsin içinde oluşan kristaller kümeler meydana getirir. Bu yolla "müsin jeli" kolesterol kristalleşmesini, kümelenmesini ve "sludge" yani çamur oluşumunu kolaylaştırır. Sludge, SK müsininin jel hale gelmesi ve safradan köken alan partiküllerin içinde hapsedildiği duruma verilen addır. Özellikle SK motilitesinin azaldığı (total paranteral besleme gibi) durumlarda çamur oluşumu daha da kolaylaşır (13).

SK hipomotilitesinin safra sekestrasyonuna neden olarak, hiperomotilitesinin ise yeni safra asiti oluşumunu inhibe ederek döngüdeki safra tuzu havuzunu küçülttükleri öne sürülmüştür. Böylece her iki durum da litojenik safra kompozisyonuna neden oluyor gözükmemektedir (30,33).

SK boşalmasının bozulması safra taşlarının fiziki varlığına bağlı değildir. Çünkü motilite bozukluğunun taşın büyüklüğü veya sayısı ile orantılı olmadığı gösterilmiştir. Yine taşların litotripsi ile temizlenmesi sonrasında motilite bozukluğu düzelmemektedir (37).

SK boşalmasının bozulması safra stazına neden olarak kesede mukus, kolesterol kristalleri birikmesine ve safra çamuruna yol açar. Safra çamuru; kese müsinini, kolesterol kristalleri, kalsiyum bilirübinat granülleri ve diğer partiküllerden oluşmaktadır. Bu durum; uzun süreli açlık, total parenteral besleme veya omurilik travmalarında görülebilir (52). Safra çamuru reverzibl olmasına rağmen bir çalışmada 96 hastanın %14'ünde taş gelişmiş ve 6 hastada çamur semptomları nedeniyle kolesistektomi gerekmiştir (26).

SK fonksiyonlarına bir motilin agonisti olan eritromisinin SK ejeksiyon hacmi üzerine etkisi taşlı safra kesesi bulunan olgularda yaptığımız bir çalışmada gösterilmiştir. Haftada üç kez 500 mg. oral verilen eritromisinin SK ejeksiyon hacmini belirgin bir şekilde arttırarak boşalmasını sağladığı gözlendi (27). Benzer sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından da elde edilmiş ve safra taşı olgulardaki motilite defektinin eritromisin ile düzeltilebileceği öne sürülmüştür (5).

SAFRA TAŞLARININ ERİTİLMESİ

TARİHSEL GELİŞİMİ : Bu yüzyılın başlarında, bazı araştırmacıların köpeklerin safra kesesine yerleştirilen insan safra taşlarının yavaş da olsa eridiğini göstermeleri taşların "in situ" eritilmesi kavramını doğurmuştur. Safra kolesterolünün aşırı olmasının taş oluşumuna neden olduğu uzun süredir bilindiğinden, bu bileşimi değiştirmenin yani köpek safra taşına benzetmenin yolları aranıyordu. Bu amaçla ilk kez yüz yıl kadar önce Moritz Schiff oral safra tuzu kullanımını önerdi. Oral safra tuzu alımı ile eritme girişimleri safradaki kolesterolün çözünürlük prensiplerinin ortaya koyulmasına kadar başarılı olamadı. 1970'lerde safra taşı bulunan hastaların safra tuzu havuzlarının daralmış olduğu gösterildi (33).

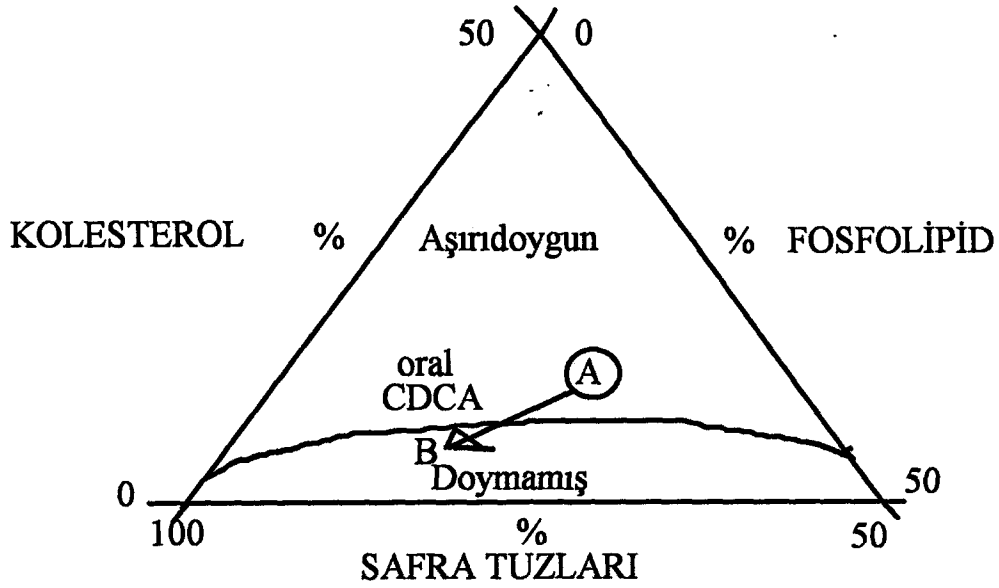
1969'da oral verilen kenodeoksikolik asitin (CDCA) kolik asitin aksine duodenal safradaki kolesterolün doyumluk indeksini düşürdüğü saptandı. 1972'de Danzinger ve Hofmann, safra taşı eritilmesi dönemini açan küçük ama ilk kontrollü çalışmayı yayınladılar. Bu çalışmada bir yıl süreyle verilen oral CDCA'nın kolesterol taşlarını erittiği gösteriliyordu (32). Sonraki on yıl içinde ABD'de Ulusal Birleşik Safra Taşı Çalışması ile safra taşlarında CDCA'nın etkinliği, yan etkileri ve hasta seçim kriterleri saptandı (47).

Bu arada bir grup Japon araştırmacı, ilk olarak kutup ayılarından izole edilen CDCA'nın beta 7-hidroksi epimeri olan ursodeoksikolik asidin (UDCA) oral safra taşı eritilmesinde daha etkin ve daha az yan etkili olduğunu buldular (32).

1988'de Münih'deki çalışmalar safra taşlarının ESWL ile güvenli bir şekilde fragmente edilebildiğini ortaya koydu (42). Safra kesesinden atılmayan fragmanların eritilmesinde "adjuvan" oral CDCA veya UDCA kullanımı yaygınlaştı ve neredeyse bir kural haline geldi.

CDCA ve UDCA'nın ETKİ MEKANİZMASI : Kolesterol, safra kesesinde safra tuzları ve fosfolipid karışımı miçel veya veziküller ile çözünür hale getirilir. Kolesterol doyumluğu üçgen şeklinde koordinatları olan diyagram ile gösterilebilir. Şekil I.

Şekil I. Oral CDCA'in Etkisinin Small - Carey Üçgeninde Gösterilmesi.



Aşırı doygun (supersaturated) olduğu alanda kolesterolün presipite olma olasılığı vardır. Safra kolesterolünü düşüren veya safra tuzu konsantrasyonunu arttıran her türlü tedavi girişimi safra bileşimini miçel şeklindeki doygun olmayan (unsaturated) alana çekerek bu olasılığı azaltır hatta mevcut taşlarda çözünmeye yol açar. Ekzojen verilen safra tuzlarının teorik olarak safra tuzu yapısını arttırarak etki göstermesi beklenir. Gerçekte ekzojen verilen CDCA endojen safra tuzu yapısını inhibe eder ve safra CDCA'dan zengin olarak sentez edilir. CDCA'nın asıl önemli etkileri kolesterol sentezinin kritik enzimi olan HMG-CoA redüktazı inhibe etmesi ve bağırsaklardan kolesterol emilimini azaltmasıdır. Böylece safradaki kolesterol yüzdesini azaltarak doygun olmayan safra salgılanmasına neden olmaktadır. Ancak kolesterol sentezindeki inhibisyon hepatik LDL reseptörlerinde down-regülasyona neden olarak serum kolesterol düzeyini yükseltebilmektedir (32,36).

Yapısal benzerliğine rağmen UDCA endojen safra tuzu ve kolesterol yapısını inhibe etmez. İntestinal kolesterol emilimini azaltır ve SK'deki safranin doygunluk indeksini düşürür. UDCA'in primer litolitik etkileri, CDCA'inki gibi doygunluk indeksi ile ilgili değil safra çözünürlüğü ile ilgilidir. CDCA kolesterolü miçellerden çözündürerek taşları eritirken, UDCA kolesterolün sıvı-kristal yolla taşınabilirliğini artırır. UDCA serum kolesterolünü arttırmaz ve miçeller

üzerinden etkilediğinden safra kanaliküllerine hasar vermez. UDCA ile serum transaminazlarındaki yükselme bu nedenle daha az gözlenir. Diyare de UDCA ile daha seyrek olur. (32,44,36).

SAFRA TAŞLARININ ORAL LİTOLİTİK TEDAVİSİ : CDCA ve UDCA farklı etki mekanizmalarına sahip olduklarından tek başlarına yada kombine olarak kullanılabilirler. CDCA daha ucuz, ancak yan etkileri daha fazladır.

CDCA, 12-15 mg/kg/gün ve UDCA 6-10 mg/kg/gün dozlarında verilebilir. Bu dozlarda %90 olguda kolesterol doyunluğunu azaltırlar. Seçilmiş vakalarda %40 - 60 'lara varan oranlarda taşları eritebilirler (32,36).

Oral litoritik ilaçlar ile safra taşlarının erimesi oldukça yavaştır. Genelde taş çapının ayda 1-2 mm. küçülecek kadar eriyebildiği kabul edilir. Tedavi CDCA ile 1-2 yıl sürer, UDCA ile bu süre biraz daha kısadır. Kolesterol içeriği az olan taşların erimesi daha zordur (32,36).

UDCA'in SK fonksiyonları üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada oral UDCA tedavisinin safra taşı bulunan hastalardaki açlık hacmini arttırdığı ancak ejeksiyon fraksiyonunu daha da azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada taşları tamamen eriyen olgularda fonksiyon bozukluğunun devam etmesi taş oluşumu öncesinde de aynı bozukluğun varlığını düşündürmektedir (16).

SAFRA TAŞLARININ DİREKT ERİTİLEREK TEDAVİSİ : Safra taşlarını perkütan transhepatik yerleştirilen kateter ile verilen litolitik bir ajan ile yıkanması yoluyla eritilmesidir. Bu amaçla en sık kullanılan ajan olan MTBE (metil-tert-butil-eter)'in patlayıcı özellikte olması mukozaya ve diğer dakulara hasar vermesi ve dolaşıma geçerek akciğerlerden atılması dezavantajlarıdır (32,36). Bu nedenlerle ve invazif olması nedeniyle yaygınlaşmamış, deneysel kalmıştır. GATA İç Hastalıkları BD bünyesinde de MTBE'nin safra taşı implante edilmiş köpeklere uygulanarak kolelitolitik ve biyolojik etkilerinin incelendiği bir çalışma bugünlerde tamamlanmıştır (29).

ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)

TARİHSEL GELİŞMESİ : 70'lerin başlarında bir Alman uçak üreticisi olan Dornier Systems'de çalışan fizikçiler yağmur damlalarının supersonik uçaklar üzerindeki etkisini incelerlerken ilginç bir fenomeni saptadılar. Bu supersonik

veya stratosferik uçaklara çarpan küçük partiküller maddeyi geçebilen yüksek enerjili şok dalgaları oluşturuyorlardı. Münih Üniversitesi'nde ürologların yaptığı çalışmalarla bu şok dalgalarının vücudun canlı dokularını geçerek böbrek taşlarını kırabileceği anlaşıldı. Bu işlem sırasında çok az yan etki ve doku zararı olduğu gözlemlendi. Sonraki teknolojik gelişmelerle şok dalgasının iyi bir şekilde odaklanabilmesi sağlandı (32).

İnsan böbrek taşlarına uygulanan ilk ESWL 1980'de Münih'de gerçekleştirildi. 1984 yılında FDA bu yöntemi onayladı. ESWL öncesinde ürolojik operasyonların %30'unu taş girişimleri oluştururken bugün bu oran %2'ye düşmüştür (32).

SAFRA TAŞI LİTOTRİPSİSİ : Böbrek taşlarının kırılmaya başlanmasından sonra aynı uygulama safra taşları için de düşünüldü. Ancak bazı ilave zorlukları vardır. Safra taşları daha az kırılabilir ve daha zor fragmente edilebilirler. SK'nin lokalizasyonundan dolayı uygun bir dalga yolu sağlanması zordur. Çoğu safra taşı radyolüsent olduğundan ancak US ile görüntülenebilirler. Fragmanların atılması, devamlı ve bol idrar akışı olan idrar yolları ile karşılaştırıldığında SK'nin arada bir ve tam olmayan boşalması ile daha zordur (32).

Bu güçlükler göze alınarak ilk safra taşı ESWL'si 1985 yılında yine Münih'de gerçekleştirildi (45). ABD'de ilk safra taşı ESWL'si 1988'de yapıldı. Bugün 81 ayrı merkezde uygulanmaktadır (32).

LİTOTRİPTÖRLER : 1990 yılı itibarı ile dünyada değişik teknolojilere sahip 9 safra litotriptörü üreticisi vardır. Bütün litotriptörler, genellikle su olan sıvı bir ortamda şok dalgası üretirler ve bunu sabit bir uzaklığa odaklarlar. Şok dalgası üretimi yönünden buji aralığı (spark gap), piezoelektrik ve elektromanyetik (EM) tipleri vardır. Dalganın hastaya ulaşması (coupling) amacıyla su banyosu veya su yastıkçığı teknikleri uygulanmaktadır. Odaklamada eliptik mercek, elipsoid, küresel ışın ve akustik mercek tipleri kullanılmaktadır. Taşın görüntülenmesi için ise US ve röntgen teknikleri bulunmaktadır (18,32,53).

ŞOK DALGALARININ SAFRA TAŞLARINA ETKİSİ : Sıvı içinde hava kabarcıklarının (habbecik) oluşmasına ve hareketine "cavitation" yani boşluk oluşturma denir. Şok dalgaları bir kabarcığa rastlarsa ve kabarcık bir yüzeye komşu ise o yüzeyde krater açılmasına yol açar. Litotriptörler hava kabarcıklarının oluşumuna ve kaybolmalarına neden olurlar (32,53).

Şok dalgaları dokularda akustik empedansları benzer olduğundan sıvı içinde olduğu gibi ilerler. Dalga taş gibi empedansı farklı yüzey ile karşılaştığında yansır ve taşa tazyik dalgası gönderir. Yine taşın arka yüzünde gerilme dalgası oluşur.

Sonuç olarak taşlar, cavitation'un indirekt ve tazyik ile gerilme dalgalarının direkt etkisi ile fragmente olurlar (18,32,53).

ŞOK DALGALARININ DOKULARA ETKİSİ : Ell ve arkadaşlarının köpeklerde yaptığı bir çalışmada ESWL'den 2-4 saat sonra nekropsi incelemelerinde subkapsüler karaciğer hematomları ve SK bölgesinde minör kanamalar gözlemlendi. Perforasyon izlenmedi ve SK mukozası sağlam bulundu. Mikroskopide şok dalgasına maruz kalan alanlarda minör kanamalar görülürken arteriyel ve venöz yapıların bozulmadığı saptandı. Bazılarında SK duvarında hafif ödem saptanırken inflamasyon izlenmedi. 21 gün sonra nekropsi uygulanan olgularda ise lezyon veya skarlaşmaya rastlanmadı. Piezoelektrik litotriptör ile yapılan bu çalışmada koledok, pankreas ve bağırsaklarda hasar saptanmadı (11).

Ponchon ve arkadaşlarının yine köpeklerde yaptığı çalışmada spark gap teknikli ESWL'den 1, 14 ve 28 gün sonraki değişiklikler incelendi. Akut dönemde SK duvarı, karaciğer, böbrek ve akciğer tabanında 2-3 mm.'lik kanama odakları gözlemlendi. Mikroskopik olarak SK duvarında ödem ve kanamalar, minör karaciğer kanamaları ve kese bölgesinde dağınık nekrozlar bulundu. 4 haftalık olgularda pulmoner kanamaya sekonder fibrozis izlendi. Doudenum, pankreas ve koledok hasarsız olarak gözlemlendi (39).

Delius ve arkadaşları, akciğer kanamalarına özel çalışmada hemorajiyi engellemek için odak zonunu çevreleyen üç boyutlu alanın 15 x 4 cm. den büyük olmaması gerektiğini saptadılar (8).

Stephenson ve arkadaşları piezoelektrik ESWL uygulanan 16 hastanın kolesistektomi ile alınan keselerini incelediler. Mikroskopide serozal vazodilatasyon, mural ödem, serozal ve peteşiyal kanamalar izlendi. Epitelde değişik derecelerde dökülme vardı. Ancak kriptlerdeki epitel canlı bulundu. Hiç bir hastada nekroz veya akut inflamasyon saptanmadı (50).

Sonuç olarak şok dalgasına hedef olan tüm organlarda damar harabiyeti ve kanamalar görülmektedir. Potansiyel olarak en ciddi yan etki akciğerlerdeki kanamadır. Akciğerlerdeki kanama yüzeyde başlamakta ve parankimde belli bir mesafeye kadar inmektedir. Büyük bir hava-doku ara yüzeyi oluşturduğundan akciğerler şok dalgalarına çok hassastır. Riski azaltmak için uygulamada akciğerleri dalga yolu dışında tutmak gereklidir. (18,32,53).

GATA Nükleer Tıp ABD ile ortak gerçekleştirilen bir diğer çalışmamızda, ESWL'nin karaciğer ve biliyer sistem üzerindeki etkileri hepatobiliyer sintigrafi ile incelendi (25,35). 22 hasta üzerinde ESWL'den önce ve 24, 72 saat ile bir hafta sonra ^{99m}Tc-dietil-asetanilido-imino-diasetik asit verilerek yapılan çalışmada kantitatif değerlendirme için hepatik ekskresyon fraksiyonu (HEF) ve ortalama geçiş süreleri (MTT) saptandı. Hepatosit fonksiyonunu gösteren HEF değerlerinde, simultane biyokimyasal testlerde değişiklik olmadığı halde, şok dalga sayısı ile orantılı geçici azalmalar izlendi. İskemik hasar ile ilişkili MTT değerlerinde ise farklılık saptanmadı. Görsel değerlendirmede SK boşalmasında belirgin bir değişiklik izlenmedi.

ESWL'den 3 ay sonra cerrahi olarak çıkarılan SK'lerinin histolojik incelemelerine dayanan bir çalışmada şok dalgaları ile ilişkili olabilecek değişikliklere rastlanmadığı bildirilmiştir (42).

Dugalic ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen ve elektromanyetik (Siemens Lithostar Plus) ESWL uygulanması sonrası ortaya çıkan US bulgularının incelendiği çalışmada %11.9 olguda değişik derecelerde geçici SK duvarı kalınlaşması ve yine %11.9 'unda SK duvarında geçici kontraksiyon izlenmiştir (10).

ESWL İÇİN HASTA SEÇİMİNDEKİ KRİTERLER : İyi seçilmiş gruplarda değişik tedavi seçenekleri uygulanmasına rağmen safra taşı bulunan çoğu hastada günümüzde kolesistektomi hala en uygun yöntemdir. O nedenle operasyon dışı tedavilerden fayda görmesi beklenen hastalar dikkatli olarak seçilmeli, bu ayırmada hastanın güvenliği de göz önünde tutulmalıdır.

Günümüzde çoğu merkezde ESWL'nin Münih'de ilk uygulandığı dönemdekine benzer seçim kriterleri uygulanmaktadır. Genellikle "Münih Kriterleri" olarak bilinen bu kriterler kesin kurallardan değil tavsiyelerden oluşmuştur (42). Önümüzdeki dönemde kriterlerin serbestleşmesi beklenmektedir. Tablo II.

Safra taşlarının semptomatik olması en önemli kriterdir. Asemptomatik hastaların izlenmesi ile ortaya çıkan risk yaklaşık olarak kolesistektomi riski kadardır. Litotripsinin de kolesistektomiden belirgin derecede emniyetli olduğu gösterilmedikçe asemptomatik hastalara önerilmesinin uygun olmadığı düşünülmektedir (18,32,53).

Tablo II. ESWL Tedavisi Hasta Seçimi Kriterleri :

Kabul Kriterleri

- Semptomatik safra taşı bulunması
- Oral kolesistografide SK'nin fonksiyone olması
- Taşın merkezinde veya çevresinde 3 mm'den geniş kalsifikasyon olmaması
- Şok dalgalarının yolunda kist, anevrizma veya akciğer bulunmaması
- Taşlar US ile lokalize edilebilmeli ve ulaşılabilmeli

Red Kriterleri

- Akut kolesistit, kolanjit, pankreatit veya koledok obstrüksiyonu
 - Koledokolitiazis varlığı
 - Aktif gastrik veya duodenal ülser
 - Koagülopati veya antikoagülan tedavi
 - Gebelik
 - Aktif karaciğer hastalığı
 - Pacemaker veya belirgin bir aritmi varlığı
-

Önceden geçirilmiş akut kolesistit ataklarının SK fonksiyone ise ve fibrozis veya duvar kalınlaşması gibi bulgular yoksa ESWL'nin başarısını etkilemeyeceği öne sürülmektedir. SK'nin oral kolesistografi ile görüntülenmesi kistik kanalın açıklığını ortaya koyma amacına yöneliktir. Fragmanların atılması ve oral litolitik tedavinin etkili olabilmesi için bu şarttır (32).

Bu kriterleri uygulayan Sackmann ve arkadaşlarının 175 hastaya ait sonuçlarında %33 biliyer kolik, %14 deride peteşi, %3 geçici makroskopik hematüri bildirilmiştir. Ayrıca 2 hastada geçici hafif pankreatit gözlenirken bir olguda endoskopik sfinkterotomi gerekmiştir (42).

ESWL sonrası taş fragmanlarının kistik kanal ve koledoktan atılabilmesi için SK motilitesi önemlidir. Ancak bu konuda yapılmış geniş çalışmalar yoktur. Spengler ve arkadaşlarının çalışmasında SK motilitesi ile fragmanların temizlenmesi arasında bir ilişki gösterilememiştir (49).

TAŞLARIN ÖZELLİKLERİ : ESWL'nin uygulandığı klinik çalışmalarda ESWL uygulanacak hastalardaki taşların boyutları ve sayısı ile ilgili değişik

yaklaşımlar mevcuttur. Taş çapı yaygın olarak kullanılan ölçü olmasına rağmen sonuçları değerlendirirken yanıltıcı olabilir. 30 mm. çapındaki taşın hacmi, 10 mm. çapındaki taşın hacminin 27 katıdır. Taşın birden çok olması teknik açıdan sonuç alınmasını zorlaştırmaktadır. Ancak çoğu merkez 3 taşa kadar olan olguları tedavi programına almaktadır. Kalsiyum taşlarının kırılması zordur. Kalsifikasyon içermeyen pigment taşları için, oral litolitik tedaviden fayda görmemesi dışında ESWL uygulanması ile ilgili olumsuzluk bildirilmemiştir (18, 32).

ESWL UYGULAMA TEKNİĞİ : *Hazırlama:* Hastalara işlem öncesinde uygulama hakkında bilgi verilir. Muhtemel komplikasyonlar anlatılır. Tedavi sırasında hasta ile kooperasyon gerekli olduğundan tedavi pozisyonu, ortalama süresi açıklanır. Ani hareketlerden kaçınması, rahat düzenli nefes alması önerilir. Şok dalgası oluşumunda ortaya çıkan ses nedeniyle uyarılır. Bu sesin yüzlerce kere tekrarlanacağı, hafif ağrı hissedebileceği bildirilir. Bazı merkezler işlem öncesi günü simetikon gibi bir gaz giderici kullanımını önermektedirler. Tedaviden önce 12 saat boyunca gıda ve su alımı yasaklanır. İşlem ayaktan hastalara uygulanabilir. Anestezi, sedasyon ve genellikle analjezi gerektirmez (18,32,53).

Pozisyonunu ayarlama : Uygun bir yaklaşım sağlamak için hastanın değişik şekillerde yatırılmasıdır. Hastaya göre değişmekle birlikte çoğu merkez prone pozisyonunu tercih ederken, bazı merkezler supine pozisyonunu uygulamaktadır. Biz de supine pozisyonunu tercih etmekteyiz. Şok dalgası hedefe giderken; sırasıyla deri, derialtı dokusu, karın kasları, periton, bir kısım karaciğer ve SK duvarından geçer. Yaklaşım sağlanırken kemik dokuların ve akciğerin dışında kalmasına özen gösterilir.

Dalganın hastaya ulaşması (coupling): Bu işlem çoğu litotriptörlerde otomatik olarak yapılmaktadır. Modülün membranına bir miktar US jeli sürülerek hasta ile temas yerinde hava kabarcıklarının olmaması sağlanır.

Hedefleme : Hasta litotriptör ile temasa geçtikten sonra US ile SK görüntülenir. Taşların US ekranındaki artikelin merkezine denk getirilmesine hedefleme denir. Litotriptör subkostal yerleştirilebileceği gibi interkostal da yerleştirilebilir.

Şok dalgalarının uygulanması : Başlangıçta hastayı heyecanlandırmamak için en düşük voltaj düzeyi ile başlanır. Sonra hızla güç ayarı artırılır. Taşın şok dalgası uygulandığında hareket etmesi uygun odaklama yapıldığını gösterir. "Cavitation" çoğu kez küçük kabarcık bombardımanı şeklinde belirir ve uygun

odaklama olmadığını belirtir. Hedeflemede taşın üst veya alt kısmı merkez olarak alınabilir. Biz alt kısmını tercih etmekteyiz. İşlem sırasında taşın odak dışına çıkması veya fragmante olması durumunda hedef tekrar ayarlanır. Fragmantasyon taşın 5 mm.'den küçük parçalara ayrılmasıdır. Bu büyüklükteki parçaların Oddi sfinkterinden geçebileceği kabul edilmektedir. Seans başına uygulanacak şok dalgası sayısı 500-3000 arasındadır.

Analjezi : Rutin olarak gerekmez. Hasta rahatsız olduğunda i.v. olarak uygulanabilir. Hastanın ağrı nedeniyle hareket etmesi veya karın kaslarını kasma en sık endikasyonudur. Merkezimizdeki uygulamalarımızda çok nadir olarak gerek duyulmaktadır.

İşlem sonrası bakım : Uygulama sonrası hastalar evlerine gönderilir. İstirahat gerekmez. Bir miktar hematüri ve hafif sağ üst kadran ağrısı olabileceği konusunda uyarılır. Ağrı 2 saatten uzun sürerse hastaneye başvurulması bildirilir. Oral litolitik tedaviye devam etmesi hatırlatılır. 4-6 hafta sonrasında US ile SK incelenir. Karaciğer fonksiyon testleri litolitik tedavi nedeniyle izlenir. 5 mm.'den büyük taşlar için litotripsi tekrarlanır. Aynı kontroller sonraki dönemde 3 ayda bir tekrarlanır. Hastalar fragmanların temizlendiği US kontrolünü takiben 3 ay daha oral litolitik ajanlara devam etmelidirler. 3 aylık kontrollerde iki kez fragman izlenmezse tedavi başarılı kabul edilir (32).

KLİNİK SONUÇLAR : İlk olarak 1986'da Münih'de Klinikum Grosshadern'deki araştırmacılar ESWL ile fragmantasyon sağlanan 9 olguyu bildirdiler (45). 1988'de 175 hastaya ulaşan bu merkezde hasta seçiminde taşların üçten az olması ve 30 mm. çapından küçük olmaları şartı aranmıştı. Sackmann grubunun bu takiplerinde izlenebilen hastaların 4-8 haftada %63'ünde, 8-12 ayda %78'inde taş görülmemiştir. Bu grubun yan etki profili yukarıda verilmişti (42).

Hood ve arkadaşları piezoelektrik litotriptör ile yaptıkları tedaviye bağlı 38 hastalık ilk gözlemlerinde %89 fragmantasyon sağladıklarını bildirdiler. Seans başına daha çok şok dalgası kullanan bu grubun seans tekrarı ilginç olarak yüksekti. Yan etki profili benzer olan bu çalışmada takip sonuçları yer almamaktadır (21).

Greenberger, Hoffmann ve arkadaşlarının organize ettiği çok-merkezli çalışmaya taşları 4-19 mm 'ye kadar olan hastalar taş sayısı sınırlaması olmadan alındı. Katılan 223 hastanın 6 ay boyunca ursodiol kullandıkları bu çalışmada %95 fragmantasyon sağlanırken %14 seans tekrarlandı. %22 deri ekimozu, %8

makroskopik hematüri, %9 bulantı, %58 en az bir kez biliyer kolik, %3.1 kolesistektomi ihtiyacı ve bir hastada akut pankreatit görüldü (3).

Rawat ve arkadaşları, elektromanyetik litotriptör kullanarak 126 hastada elde ettikleri %98 'lik fragmentasyonu 1990'da yayınladılar. 40 mm.'den küçük ve altıya kadar taşı bulunan hastaların alındığı bu çalışmada oral litolitik tedavi uygulanmadı. Seans tekrarı %39'du. Takip edilen hastalarda 21. haftada taş izlenmemesi %29 olarak bildirildi. %7 olguda kolesistektomi gereksinimi ve 2 hastada akut pankreatit izlendi. Bu çalışma nüks oranının safra asiti kullanılmadığında arttığını gösterdi (40).

Ell ve arkadaşlarının 75 olguluk serisinde piezoelektrik litotriptör ile %98'lik fragmentasyon elde edildi. Oral litolitik tedavinin uygulandığı bu çalışmada seans tekrarı %50 ve 4-6 aylık takipde taş izlenmemesi %53 bulundu. Yan etkilerde farklılık saptanmadı (12).

Ponchon ve arkadaşlarınca yürütülen bir diğer çalışmada spark gap litotriptör ile 135 hasta tedavi edildi. Taşlar 1-10 sayıda ve 7-35 mm. çaplarında taşları bulunan olgularda %76 fragmentasyon sağlandı. Seans tekrarı %46 bulundu. Takip edilen hastalarda 6. ayda taş izlenmemesi %37 olguda gerçekleşti. Yan etki profili öncekilere benzerdi (38).

Schoenfield ve arkadaşları prospektif ve çok merkezli çalışmalarında 1-3 taşlı ve maksimum çapı 30 mm.'ye kadar taşları olan hastaların 296 'sına UDCA ve 304'üne plasebo verildi. Seans başına ortalama 1466 şok dalgası kullanıldı. %95 fragmentasyon elde edildi. Seans tekrarı %38.7 bulundu. Her iki grubun değerlendirilmesinde taş izlenmemesi 6. ayda %14.8 idi. UDCA kullanan grubunun 6 aylık taş izlenmeme oranı plasebo grubuna göre belirgin derecede düşüktü (%20.6'ya karşın %9.2). %46 karında hassasiyet, %42 hematüri, %36 bulantı, %73 biliyer kolik, %1.5 akut pankreatit atağı, %2.3 kolesistektomi gereksinmesi bildirildi (46).

Merkezimizin ilk 31 vakasının sonuçlarına göre, ilk seansta 22 olguda geri kalanlarda ise 2. veya 3. seanslarda fragmentasyon sağlandı. ESWL öncesinde 4-8 haftalık UDCA kullanıldığı, 1-3 adet ve 30 mm.den küçük taşlı hastaları içeren ve elektromanyetik litotriptör kullanılan çalışmada 12 aylık takip edilen 17 tek taşlı vakanın 15'inde nüks izlenmedi (28).

Boscanini ve arkadaşlarının, taş ve fragman içermeyen sonuç elde edilmesine etki eden faktörleri inceledikleri çalışmada, ilk anda tam fragmentasyon (pulverizasyon) sağlanan olguların %42.8'inde bir hafta içinde, geri kalanında ise

bir ay içinde bu durumun gerçekleştiği gösterildi. Hastaların %12.2'sinde bir haftadan bir aya kadar sürebilen ve sonrasında kendiliğinden geçen kasılmış SK görünümü saptadıkları bildirildi. Araştırmacılar, iyi odaklama ile kısa sürede ve düşük güçte uygun sayıda şok dalgası uygulanması ile başarının artabileceği sonucuna vardılar (1).

Benzeri bir çalışmada, Cipolletta ve arkadaşları, fragman büyüklüğü ve uygulanan şok dalgası sayısının SK klirensini belirleyen bağımsız değişkenler olduklarını saptadılar (6).

Sackmann ve arkadaşlarının, ESWL'den 18 ay sonra fragman gözlenen ve gözlenmeyen olguları karşılaştırdıkları retrospektif çalışmada SK boşalmasının belirleyici olduğu saptandı. Fragmanları temizlenmiş olguların SK rezidüel hacimlerinin fragmanları sebat eden olgulara göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirildi (43).



GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA SEÇİMİ

GATA Taş Kırma Merkezi'nde aşağıdaki "safra taşı kırma hasta seçim protokolü" uygulanmaktadır.

Safra taşı kırma hasta seçim protokolü kriterleri :

1. Semptomatik safra taşı varlığı
2. 30 mm'den küçük tek taş veya üç taşa kadar benzeri taş kütleleri, radyolüsent yapıda
3. Oral kolesistografide SK'nin görüntülenmesi
4. Taşların US ile izlenebilmesi ve litotriptör ile odaklanabilmesi
5. Şok dalgası yolunda kemik dokusu ve akciğer bulunmaması
6. Aşağıdakilerin bulunmaması:
 - Akut kolesistit, kolanjit, biliyer tıkanma veya bilinen kanal taşı varlığı
 - Gastroduodenal ülserler
 - Akut pankreatit
 - Koagülopati, eşzamanlı antikoagülan kullanımı, aspirin veya NSAID kullanımı
 - Şok dalgası yolunda anevrizma, kist

Bu kriterlere uygun olması nedeni ile taş kırma programına alınan hastalardan SK motilitesini etkileyecek ilaç kullanmayan ve motiliteyi etkileyecek hastalığı bulunmayanlardan 24'ü çalışma için seçildi.

24 hastanın 14'si bayan ve 10'u erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 56 ± 4.6 bulundu. Hastaların biri üç taşlı, dördü iki taşlı ve geri kalanı tek taşlı idi. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü birey alındı. Bu bireylerin altısı bayan ve dördü erkek, yaş ortalaması 52 ± 1.2 idi.

Kontrol grubu seçilirken gastrointestinal semptomları bulunanlar, DM'lular, düz kas kontraktilesini etkileyen ilaç kullananlar, oral kontraseptif alanlar ve hamilelik olasılığı bulunan bireyler çalışmaya alınmadı.

ORAL LİTOLİTİK TEDAVİ

Hastaların hepsine ESWL'den 4 hafta öncesinden itibaren oral litolitik tedavi uygulandı. Bu amaçla 7.5 - 10 mg/kg dozunda UDCA günde tek gece dozu olarak verildi. UDCA kullanımına ESWL sonrası kontrollerde fragmanların görülmemesinden 3 ay sonrasına kadar devam edildi. Bu ilaçlara bağlanabilecek belirli bir yan etki gözlenmedi.

ESWL UYGULAMASI

Seçilen hastalara Merkezimizdeki ESWL ile taş kırma protokolü uygulandı. Taş kırmada ikinci jenerasyon bir litotriptör olan Siemens Lithostar Plus kullanıldı. Bu cihazda elektromanyetik üreteçten gelen şok dalgaları tavana monte edilmiş modüle birleşik akustik lens ile odaklama yapılarak ultrasonografi ile belirlenen hedefe gönderilmektedir. Bu litotriptörde 9 seçilebilir güç ayarı bulunmaktadır.

Olgulara sırt üstü yatar pozisyonda subkostal yaklaşım yapıldı. Litotripsi sırasında anestezi veya sedatif premedikasyon gerekmedi. Şok dalgaları hasta başına 500 - 10000 atış dozunda ve 6 - 9 güç ayarı (40 - 75 megapaskal basıncı) şiddetinde uygulandı. Seans başına 500 - 3000 şok dalgası uygulandı.

ESWL sonrası takipte; 10 olguda biliyer kolik, 7 olguda mikroskopik hematüri, 1 olguda uygulama yerinde peteşi ve 1 olguda amilaz yükselmesi saptandı.

Olguların %90'ında (22 olgu) ilk seans sonunda fragmantasyon sağlandı. 2 hastanın fragmantasyonu 4 hafta sonraki ikinci seansta gerçekleştirildi.

MOTİLİTE İNCELEMESİ

Bütün hastalarda ESWL uygulanmasından bir gün önce, ESWL'den 24 saat sonra ve 6 hafta sonra olmak üzere üç kez SK motilitesi çalışıldı. Kontrol grubunda bir kez SK fonksiyonları incelendi.

SK motilitesi çalışması bir gecelik (10-12 saat) açlık dönemini takiben sabah 08.00'de uygulandı.

SK motilitesini değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu esas olarak alındı. Bunun için açlık hacimi (FV, fasting volume), en düşük postprandial hacim (RV, residual volume), ve ejeksiyon fraksiyonu parametreleri hesaplandı. SK 'nin

görüntülenerek hacim ölçümlerinin yapılması ve boşalmanın izlenmesinde gerçek-zamanlı (real-time) ultrasonografi cihazı (Acuson 128 XP/5) kullanıldı. Görüntüleme 3.5 MHz'lik sektör transdüser probu ile gerçekleştirildi. Hastalar supine pozisyonunda yatarken US ile sağ ön oblik pozisyonda değerlendirildi. Ölçümlerin hepsinin aynı operatör (Dr. A.D.) tarafından yapılmasına dikkat edildi.

SK hacmi hesaplanırken elipsoid yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde longitudinal planda SK'nin uzunluğu (U), transvers planda SK'nin orta kısmındaki genişlik (G) ve derinliği (D) ölçüldü. "SK hacmi = 0.52xUxGxD" formülü ile hacim hesaplamaları yapıldı.

FV ölçümleri yapıldıktan sonra hastalara oral olarak 250 ml. yağlı gıda verildi. Bu amaçla enteral besin (Ensure, Abbott ; 250 kcal., protein %14, yağ-mısır yağı %31.5, karbohidrat %54.5) kullanıldı.

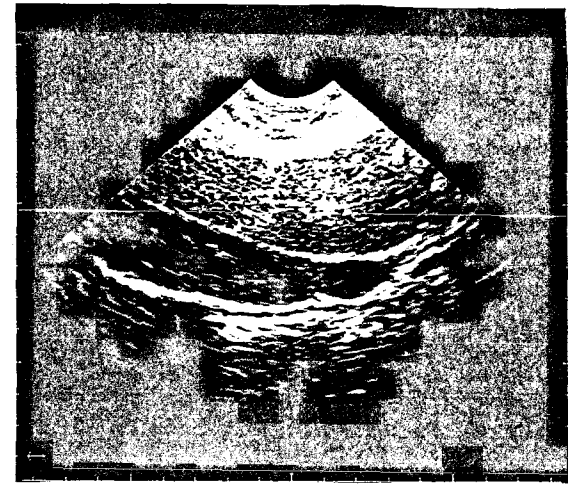
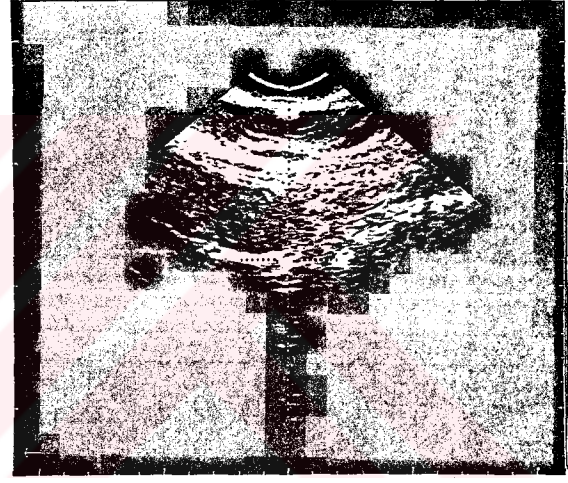
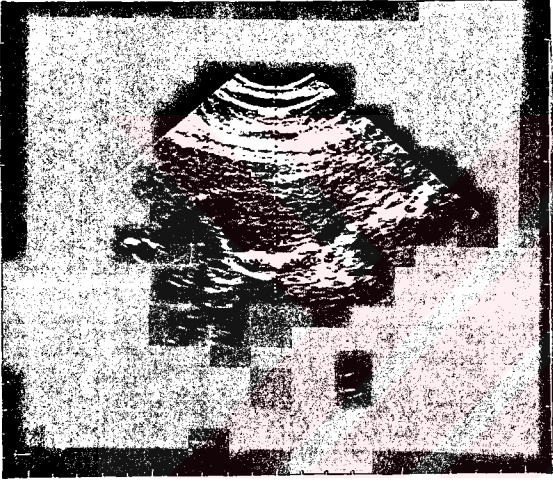
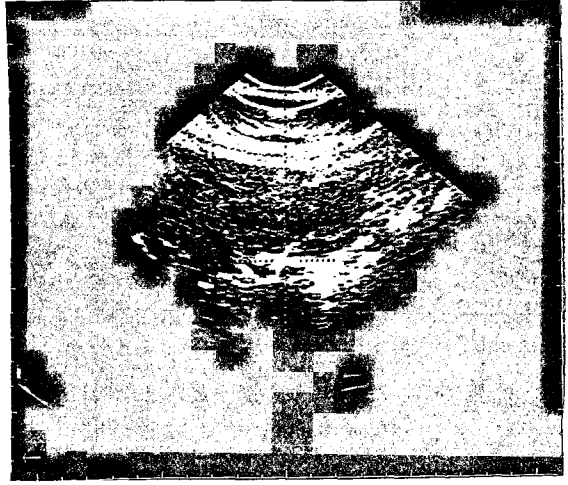
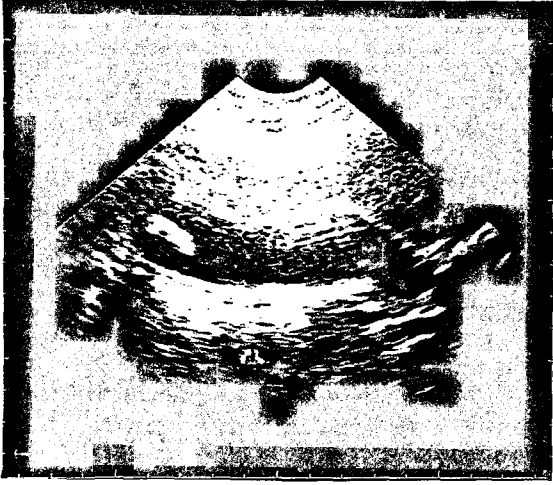
Enteral besinin oral alınmasından sonra 60 dk. süre ile 10 dk.'lık aralar ile SK hacim ölçümleri yapıldı. En düşük postprandial hacim süresine bakılmaksızın RV olarak alındı.

$$\%EF = [1 - FV / RV] \times 100$$

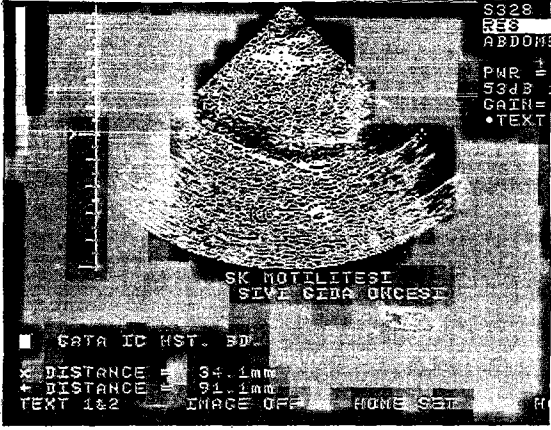
formülü ile ejeksiyon fraksiyonu saptandı. Aynı işlem ESWL sonrası EF hesaplanmalarında da tekrarlandı.

Kontrol grubunda da SK motilitesi aynı şekilde çalışıldı.

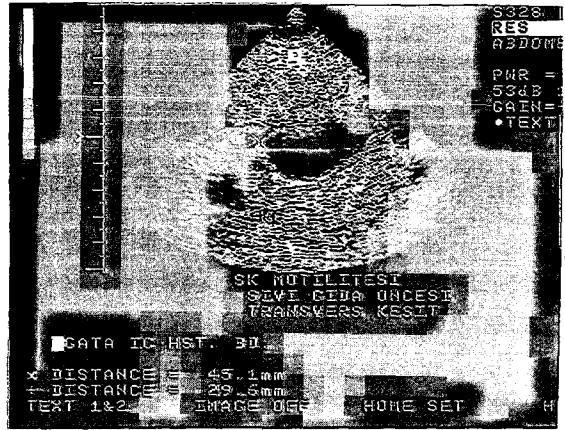
İstatistikî analizde Student's t testi kullanıldı. Değerler ortalama \pm Standart Sapma olarak ifade edildi.



Resim I. ESWL ile Safra Taşının Odaklanması ve Fragmentasyonu.



I. ESWL öncesi preprandial
(Longitudinal kesit)



II. ESWL öncesi preprandial
(Transvers kesit)



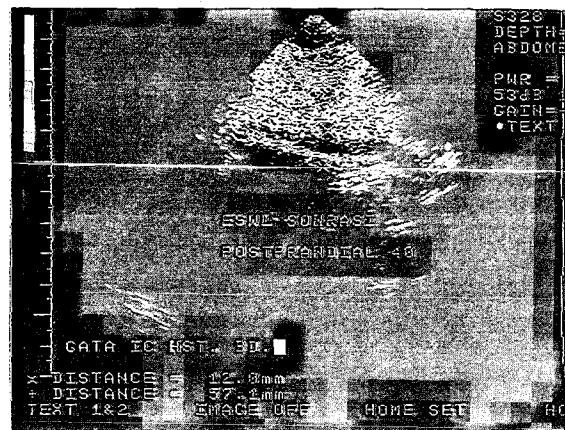
III. ESWL öncesi postprandial
(Longitudinal kesit 40.dk.)



IV. ESWL sonrası preprandial
(Longitudinal kesit)



V. ESWL sonrası preprandial
(Transvers kesit)



VI. ESWL sonrası postprandial
(Longitudinal kesit 40.dk)

Resim II. Safra Kesesi Motilite Çalışmaları.

BULGULAR

Hasta grubunun SK fonksiyonları ile ilgili değerler Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III . Hastaların SK fonksiyonları

	ESWL öncesi			ESWL'den 1 gün sonra			ESWL'den 6 hafta sonra		
	FV	RV	EF	FV	RV	EF	FV	RV	EF
1.	43.7	16.5	62.2	40.5	14.9	63.2	38.6	21.3	44.8
2.	38.6	30.2	21.7	41.3	18.2	55.9	48.1	23.7	50.7
3.	36.2	10.2	71.8	30.8	7.6	75.3	33.6	10.1	69.9
4.	33.0	23.5	28.7	27.1	15.3	43.5	24.7	18.7	24.2
5.	49.5	36.0	27.2	56.2	28.3	49.6	50.5	30.5	39.6
6.	50.2	36.6	27.0	46.9	10.4	77.8	39.8	15.9	60.0
7.	29.5	20.1	31.8	36.0	16.6	55.0	40.6	23.2	42.8
8.	42.6	33.7	20.8	48.2	15.5	67.8	40.3	17.4	56.8
9.	43.7	18.5	57.6	37.3	28.7	23.0	49.0	34.3	30.0
10.	45.6	32.0	29.8	39.6	32.1	19.2	30.3	20.8	31.3
11.	43.7	23.6	45.9	40.3	24.1	40.1	38.2	20.8	45.5
12.	39.6	22.7	37.9	26.1	14.8	43.2	34.2	20.8	39.1
13.	29.3	20.6	29.6	38.2	17.7	53.6	40.2	24.5	39.0
14.	36.2	21.6	40.3	49.0	34.0	30.6	43.4	24.5	43.5
15.	50.2	24.3	51.5	51.4	29.4	42.8	46.8	21.5	54.0
16.	47.5	28.7	39.5	40.1	18.7	53.3	39.4	25.4	35.5
17.	41.1	22.0	46.4	29.4	15.4	47.6	36.3	22.0	39.3
18.	39.8	23.0	42.2	30.5	20.5	32.7	40.2	24.9	38.0
19.	46.7	32.1	31.2	44.4	18.2	59.0	44.8	25.9	42.1
20.	56.3	28.7	49.0	51.2	26.9	47.4	52.0	29.5	43.2
21.	40.5	30.0	25.9	34.2	22.7	33.6	39.9	26.1	34.5
22.	36.5	23.2	36.4	42.0	22.4	46.6	34.1	18.7	45.1
23.	28.7	16.6	42.1	36.7	18.2	50.4	32.6	20.4	37.4
24.	72.8	56.2	22.8	47.5	6.1	87.1	53.6	16.2	69.7

ESWL'nin akut etkilerinin incelendiği ESWL'den 1 gün sonrası SK boşalmasının değerlendirilmesinde, SK boşalmasının (EF) anlamlı olarak arttığı görüldü. Tablo IV. FV ve RV hacimlerinin incelenmesi ile bu artışın RV değerindeki azalma yani ejeksiyon hacminin artışı ile ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır. FV hacminde anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Tablo IV.

	ESWL Öncesi	1 Gün Sonrası	p değeri
FV	42.56 ± 9.57	40.20 ± 8.10	> 0.05
RV	26.27 ± 9.15	19.84 ± 7.33	≤ 0.05
EF	38.30 ± 13.31	49.92 ± 16.58	≤ 0.05

ESWL'nin uzun süreli etkilerinin incelendiği 6 hafta sonrası SK boşalmasının ESWL öncesi ile yapılan karşılaştırılmasında; FV, RV ve EF değerleri yönünden istatistiki anlamlılık saptanmadı. Bu veriler SK boşalmasındaki akut değişikliklerin geçici olduğunu işaret etmektedir.

Tablo V.

	ESWL öncesi	6 hafta sonrası	p değeri
FV	42.56 ± 9.57	40.46 ± 7.14	> 0.05
RV	26.27 ± 9.15	22.37 ± 5.14	> 0.05
EF	38.30 ± 13.31	44.00 ± 11.39	> 0.05

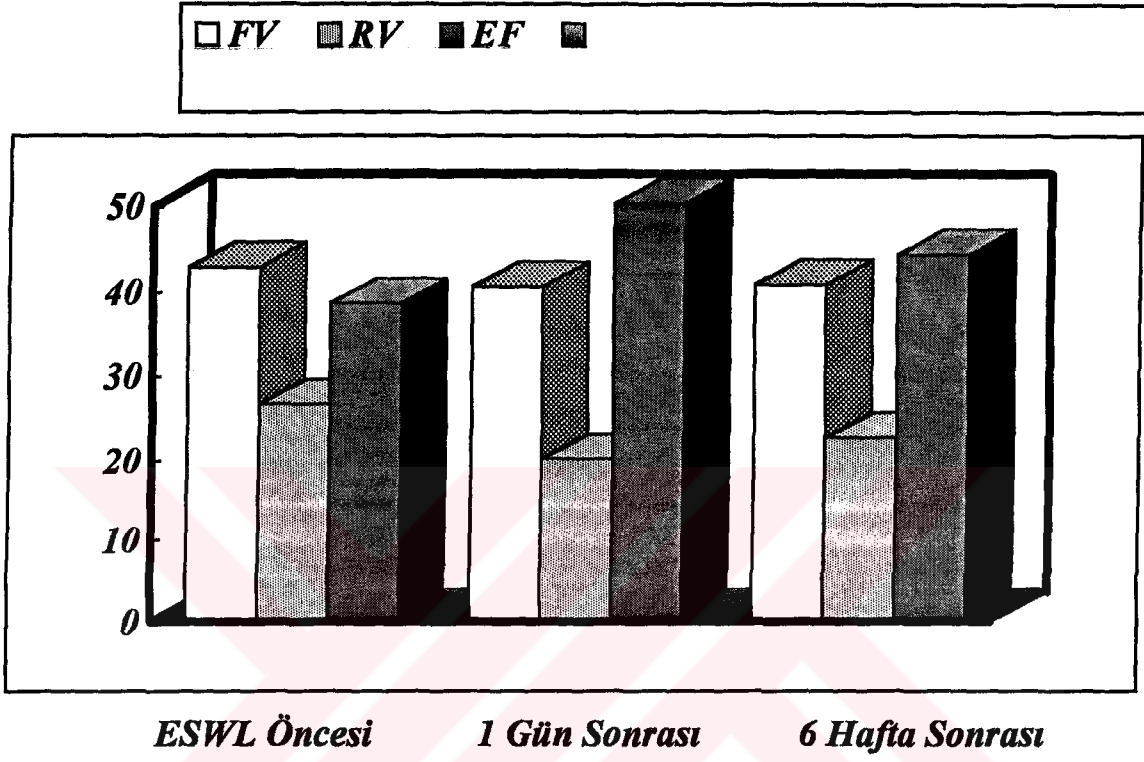
Yukarıdaki iki karşılaştırmadan da anlaşılacağı gibi ESWL'den 1 gün ve 6 hafta sonrası SK fonksiyonlarının karşılaştırılmasında, FV değeri değişmezken; RV' deki artışa bağlı EF değerinde azalma gözlenmektedir.

Tablo VI.

	1 gün sonrası	6 hafta sonrası	p değeri
FV	40.20 ± 8.10	40.46 ± 7.14	> 0.05
RV	19.84 ± 7.33	22.37 ± 5.14	≤ 0.05
EF	49.92 ± 16.58	44.00 ± 11.39	≤ 0.05

Hasta grubunun ESWL öncesi, birinci gün ve 6 hafta sonrasındaki SK fonksiyonları histogram ile de gösterilmiştir. Grafik I.

Grafik I. Hasta grubunun SK fonksiyonlarının histogramı.



Tablo VII. Kontrol Grubu SK fonksiyonları

	FV	RV	EF
1.	59.6	32.2	45.9
2.	76.3	42.5	44.2
3.	48.6	27.5	43.4
4.	61.2	26.7	56.3
5.	44.3	22.8	48.5
6.	72.0	33.6	53.3
7.	56.9	17.5	69.2
8.	38.5	16.9	56.1
9.	43.2	20.4	52.7
10.	51.5	34.9	32.2

Hasta grubu ile kontrol grubunun SK fonksiyonlarının karşılaştırılmasında, hasta grubu açlık hacmi (FV) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu. Tablo VIII. Artık hacim (RV) açısından ise farklılık gözlenmedi. Bu da EF'deki azalmanın ejeksiyon hacminin azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tablo VIII.

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p değeri
FV	55.21 ± 12.40	42.56 ± 9.57	≤ 0.05
RV	27.50 ± 8.33	26.27 ± 9.15	> 0.05
EF	50.18 ± 9.86	38.30 ± 13.31	≤ 0.05

TARTIŞMA VE SONUÇ

ESWL semptomatik safra taşları tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanan emniyetli ve etkin bir cerrahi dışı tedavi yöntemidir. ESWL sırasında SK duvarının bir bölümü şok dalgalarının odak zonu içinde yer almaktadır ve doku hasarına maruz kalabilmektedir. Bu nedenle safra taşı hastalığı ve oral litolitik tedavi ile bozulmuş olan SK motilitesinin daha da azalma riski vardır.

Bu çalışma ile SK taşı bulunan semptomatik hastalara uygulanan ESWL tedavisinin akut döneminde SK boşalmasının arttığı, ancak 6 hafta sonraki değerlendirmede tekrar ESWL öncesi değerlerine döndüğü gösterilmektedir. SK boşalmasındaki (EF) akut değişiklikler FV'de değişiklik olmaksızın daha çok ejeksiyon hacmindeki artış ile ilişkilidir. ESWL tedavisinden beklenen doku hasarının SK boşalması üzerindeki etkisinin negatif olması beklenirken, paradoksal olarak EF artmıştır. ESWL sonrasında fragmanların atılabilmesi için gerekli olan SK boşalmasının ESWL'den etkilenmediği; paradoksal artışın da uzun sürede normale döndüğü izlenmektedir.

Litotripsinin SK boşalması üzerindeki etkisi konusundaki bulgularımız bu konuda yapılmış iki çalışmanın bulguları ile farklılık göstermektedir. Splenger ve arkadaşlarının çalışmasında SK motilitesinin spark üreteçli ESWL'den etkilenmediği bildirilmişti (49). Bu çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. 12 olguluk birinci gruba 3 haftalık UDCA kullanımını takiben ESWL uygulanmış ve bir gün sonra motilite yönünden değerlendirilmiştir. 9 hastalık ikinci gruba oral litolitik tedavi verilmemiş ve ESWL'den bir yıl sonra SK motiliteleri değerlendirilmiştir. İntravenöz kolesistokinin uygulanarak yapılan SK kontraksiyonunun ESWL 'den etkilenmediği ve taşın ortadan kalkması sonrasında da kontrol grubuna göre azalmış kalmaya devam ettiğini gösterdiler. 12 olguluk ilk grup çalışmamıza benzemektedir. Farklı olarak SK kasılması için kullandığımız yağlı gıda sadece kolesistokinini değil kontraksiyonda yer alan diğer faktörleri de etkilemektedir. Yine çalışmamızda elektromanyetik litotriptör kullanılmış olup, bu tür litotriptörler daha düşük enerji düzeylerinde kullanılabilir. Spengler ve arkadaşları, bu çalışma sırasında anestezi, sedatif veya antispazmodik kullanılıp kullanılmadığını belirtmemişlerdir. Biz çalışmamızda bunları kullanmaya gerek görmedik. Bu çalışma grubu, ESWL uyguladıkları 175 olguya ait sonuçlarında %33 biliyer kolik bildirmişlerdir (42). Bu da ESWL sonrası erken dönemde SK fonksiyonlarının aktif olabileceğini düşündürmektedir.

ESWL'nin SK fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştıran Rothstein ve arkadaşlarının çalışmasında akut dönemde EF'de azalma görülürken bunun 6 hafta

sonraki değerlendirilmede normale döndüğü saptanmıştır (41). Dornier MPL 9000 spark gap litotriptörünün kullanıldığı bu çalışmada SK kasılması 30 ml yağlı gıda verilmesi ile sağlanmıştır. 50 hastanın katıldığı ve 41'nin 1 hafta UDCA kullandıktan sonra ESWL uygulandığı çalışma sonunda, tüm hastalar değerlendirildiğinde SK fonksiyonlarında değişme saptanmazken; 24 olguyu içeren bir alt grupta geçici EF azalması bildirilmiştir. Bu 24 olgunun incelenmesinde 21'inin UDCA verilen gruba ait olduğu, yine bu olguların çoğunda yüksek güç kullanıldığı görülmektedir. Sonuçların çalışmamız ile uyumlu olmamasının muhtemel nedenleri olarak; yüksek güçte spark gap üreteçli ESWL dalgalarının kullanılması, SK boşalması için daha az miktarda yağlı gıda verilmesi, sedatif ve analjezik kullanılmış olması, tüm olguları kapsayan değerlendirmede SK fonksiyonlarında değişiklik göstermeyecek kadar farklı değerlerin elde edilmiş olması sayılabilir. Bu çalışmada kullanılan bir opioid analjezik olan fentanil sitratın santral sempatotik, Oddi spazmı yapıcı ve barsakların peristaltik aktivitesini inhibe edici etkilerinin ortaya çıkmış olması beklenebilir (24).

Elektromanyetik litotriptör ile ESWL uygulanmış hastaların ultrasound bulgularının incelendiği çalışmada, %11.9 olguda SK duvarında geçici olan kasılma izlenmiştir (10). Bu bulgular, çalışmamızla birlikte değerlendirildiğinde ESWL'nin erken dönemde SK duvarı duyarlılığını arttırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışma grubumuz tarafından gerçekleştirilen ESWL'nin etkilerinin hepatobiliyer sintigrafi ile değerlendirildiği incelememizde, şok dalgası şiddeti ile orantılı akut hepatosellüler fonksiyon bozukluğu saptadığımız halde belirgin bir biliyer bozukluk saptamamız da ESWL'nin SK boşalmasını bozmadığını göstermektedir (25,35).

Boscanini ve arkadaşlarının ESWL sonrası SK klirensine etki eden faktörleri inceledikleri çalışmada bildirdikleri %12.2 oranında 7-30 güne kadar sürebilen kasılmış SK görünümü saptamalarında çalışmamız sonuçlarını bir ölçüde desteklemektedir (1).

Bulgularımız semptomatik safra taşı bulunan olgularda ESWL öncesi değerlendirmede SK boşalmasının kontrol grubuna göre azaldığını göstermektedir. Bu sonuç bir çok araştırmacı tarafından da bildirilmişti (13,15,17,30,33,37,41,51,52). SK hipomotilitesi safra sekestrasyonuna neden olarak döngüdeki safra tuzu havuzunu küçülttüğü, bunun da litojenik safra yapımına yol açtığı öne sürülmektedir. Yine SK boşalmasının bozulması safra stazına neden olarak kesede mukus, kollestrol kristalleri birikimine ve safra

çamuruna yol açabilir (24). Bazı çalışmalarda, SK kasılmasının CDCA veya UDCA tedavisi ile daha da azaldığı saptandı (16,17,22)

Hasta grubumuzun tümünde UDCA kullanıldı. Çalışmamızda SK boşalmasındaki azalma SK taşı varlığı yanında UDCA kullanımına bağlı olabilir. Ancak UDCA tedavisinin SK fonksiyonları üzerindeki etkisi daha çok açıklık hacmini arttırmak şeklindedir. Bunun ise kolesistokinin salınımı ile ilgisi olmadığı, UDCA'nın safra asiti havuzunu genişletici etkisine bağlı olduğu öne sürülmüştür (17,32,36,44). Çalışmamızda hastaların FV'si kontrol grubuna göre düşük bulundu. Esas olarak ejeksiyon hacminin azalmış olduğu görülmektedir.

Bir prokinetik ajan olan ve motilin agonisti eritromisinin taşlı SK bulunan olgulardaki SK boşalmasını arttırdığı bizim ve diğer araştırmacıların çalışmaları ile saptanmıştır (5,27). Yine ESWL sonrası SK'den fragmanların temizlenmesine etki eden faktörleri inceleyen çalışmalarda; ESWL sonrası fragman büyüklükleri, SK motilitesi, uygulanan şok dalgası şiddeti ve iyi odaklamanın önemli olduğu bildirilmiştir (1,6,43). Bu nedenlerle ESWL sonrasında prokinetik olarak eritromisin kullanımının uygun olacağı düşünülebilir.

Sonuç olarak; SK'ndeki motilite bozukluğu taş oluşumundaki faktörlerden biri olarak değerlendirildiğinde ESWL'nin başarılı olabilmesi için oluşan fragmanların SK 'nin yeterli kontraksiyonu ile atılabilmesi gerekir. ESWL için hasta seçiminde SK fonksiyonlarının da incelenmesi bu nedenle uygundur. Özellikle elektromanyetik ESWL'nin SK fonksiyonlarını bozmadığı, hatta akut dönemde arttırdığı yönündeki bulgularımız, bu cerrahi dışı tedavi yaklaşımı açısından olumludur. Buna rağmen ESWL sonrası prokinetik ajan olarak eritromisin uygulamasının SK kasılmasını arttırarak başarı oranını yükseltebileceğini ve oral litolitik tedavi süresini kısaltabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

ESWL, semptomatik safra taşı bulunan seçilmiş hastaların tedavisinde emniyetli ve umut verici cerrahi dışı bir yöntem olarak son yıllarda uygulamaya girmiştir. ESWL sırasında safra kesesi duvarının bir kısmı şok dalgası odak zonunda yer almakta ve doku hasarı oluşabilmektedir. Böylece, safra taşı hastalığı veya adjuvan oral litolitik tedavi ile bozulabilen safra kesesi motilitesi, ESWL sonrasında daha da bozulabilmektedir. ESWL'nin, fragmanların temizlenmesinde önemli bir rol oynayan safra kesesi motilitesi üzerindeki etkileri tam olarak incelenmemiştir.

Bu çalışmada, semptomatik safra taşı bulunan 24 hastada elektromanyetik ESWL'den önce, 24 saat ve altı hafta sonra, oral verilen yağlı gıdaya cevaben oluşan safra kesesi kasılması incelendi. Açlık, postprandiyal safra kesesi hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü. Hacimler ultrasonografik olarak elipsiod metodu ile hesaplandı. Tüm hastalar adjuvan olarak oral litolitik tedavi aldılar. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı bireyin safra kesesi motilitesi incelendi.

ESWL'nin safra kesesi motilitesi üzerindeki etkisi erken dönemde ejeksiyon fraksiyonunu arttırmıştır. Litotripsiden bir gün sonraki değerlendirmede açlık hacminde değişiklik izlenmezken ejeksiyon hacmi artmış bulundu. Bu değişikliğin geçici olduğu ve 6 hafta sonra ESWL öncesi normal değerlere döndüğü görüldü.

Safra taşı bulunan hastaların ejeksiyon fraksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük bulundu.

Litotripsinin akut olarak ortaya çıkan safra kesesi boşalmasının artırıcı etkisinin geçici ve reversibl olduğu görülmektedir. Elektromanyetik ESWL'nin fragmanların temizlenmesini ve sonuçta litotripsinin başarısını olumsuz yönde etkilemediğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL SHOCK-WAVE LITHOTRIPSY ON GALLBLADDER MOTILITY

ESWL has been recently introduced as a safe and promising non-surgical treatment in selected patients with symptomatic gallbladder stones. During ESWL parts of gallbladder wall are located in the shock-wave focal area and may suffer tissue damage. Therefore, gallbladder motility, which may be impaired in gallstones disease or during oral litholytic therapy, could be further impaired by ESWL. The effects of ESWL on gallbladder motility, which may play an important role in the clearance of fragments, have not been well elucidated.

In this study, gallbladder contraction in response to oral fatty meal were evaluated before, 24 hours and six weeks after electromagnetic lithotripsy in 24 patients with symptomatic gallstones. Fasting and postprandial residual gallbladder volume, ejection fraction were measured. Volumes were calculated by ellipsoidal method based on real-time ultrasonography. All patients were on concomitant oral litholytic therapy. 10 healthy subjects served as controls for gallbladder motility.

The immediate effect of ESWL on gallbladder motility was an increase on ejection fraction. There was no change in the fasting volume but an increase in ejection volume at one day after lithotripsy. This alteration was transient and normalized at six weeks compared to baseline values.

Patients with gallstones had significantly decreased ejection fractions compared to normal controls.

The effect of lithotripsy appears to be a transient, reversible increase in gallbladder emptying that occurs acutely after lithotripsy. We conclude that electromagnetic ESWL doesn't interact fragment disappearance and success of lithotripsy at the end.

KAYNAKLAR

1. Boscanini, M., Piccini-Leopardi, M., Andreotti, F.: The Strategy of Gallstone Pulverization by Extracorporeal Lithotripsy. (Abs.), II. United Gastroenterology Week.: Barcelona, July 1993
2. Braun, B.: Untersuchung zur Abhängigkeit der Gallenblasenkontraktion und Wiederauffüllung vom Weiblichen Zyklus. Kratochwil, A., Reinold, E. : Ultraschalldiagnostik. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1982, 154.
3. Burnett, D., Ertan, A., Jones, R.: Use of External Shockwave Lithotripsy and Adjuvant Ursodiol for the Treatment of Radiolucent Gallstones. Dig.Dis.Sci., 34: 1011-1015, 1989.
4. Carey, M., Cahalane M.: Whither Biliary Sludge ? Gastroenterology, 95: 508, 1988.
5. Catnach, S.M., Fairclough, P.D., Trembath, R.C.: Effect of Oral Erythromycin on Gallbladder Motility in Normal Subjects and Subjects With Gallstones. Gastroenterology, 102: 2071-76, 1992.
6. Cipolletta, L., Bianco, M.A., Marmo, R.: ESWL of Gallstones: A Previsional Model of Gallbladder Clearance by Multivariate Analysis. (Abs.), II. United Gastroenterology Week.: Barcelona, Spain July 1993.
7. Daignault, P., Fazekas, A., Rosenthal, L.: Relationships Between Gallbladder Contraction and Progesteron Receptors in Patients with Gallstones. Am. J. Surg., 155: 147, 1988.
8. Delius, M., Enders, G., Heine G.: Biological Effects of Shock Waves: Lung Hemorrhage by Shock Waves in dogs: Pressure Dependence. Ultrasound Med. Biol., 13: 61-67, 1987.
9. Doty, J.E., Pitt, H.A., Kechenbecker, S.L.: Impaired Gallbladder Emptying Before Gallstone Formation in the Prairie Dog. : Gastroenterology, 85: 168, 1983.
10. Dugalic, P., Bulajic, M., Grbic R.: Side Effects After ESWL - Ultrasonographic Findings. (Abs.) III. United Gastroenterology Week.: Oslo, Norway June, 1994.

11. Ell, C., Kerzel, W., Heyder, N.: Tissue Reactions Under Piezoelectric Shock-Wave Application for the Fragmentation of Biliary Calculi. *Gut*, 30: 680-85, 1989.
12. Ell, C., Kerzel, W., Schneider, H.T.: Piezoelectric Lithotripsy of Gallbladder Stones: The Erlangen Experience, in Burhenne, H.J., Paumgartner, G., Ferruci, T.J.: Biliary Lithotripsy II. Chichago, Year Book Medical Publishers, Inc, 1990, 93-95.
13. Everson, G.T.: Gallbladder Function in Gallstone Disease. *Gastroenterology Clinics of North America.*, 20: 85, 1991.
14. Everson, G.T., Braverman, D.Z., Johnson, M.L. : A Critical Evaluation of Real-Time Ultrasonography for the Study of Gall Bladder Volume and Contraction . *Gastroenterology*, 79: 40, 1980.
15. Feeley, T.M., Lennon, F., Clanachan A.S.: Motility in Normal and Diseased Human Gallbladder. *Br. J. Surg.*, 71: 1988,1984.
16. Festi, D., Frabboni, R., Bazzoli, F.: Gallbladder Motility in Cholesterol Gallstone Disease. *Gastroenterology*, 99: 1779- 85, 1990.
17. Forgacs, I.C., Masey, M.N., Murphy, G.M., Dowling, R.H.: Influence of Gallstones and UDCA Therapy on Gallbladder Emptying. *Gastroenterology*, 87: 299-307,1984.
18. Garcia, G., Young, H.S.: Biliary Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 20: 201-208, 1991.
19. Grace, P.A., Poston, G.J., Williamson R.C.N.: Biliary Motility . *Gut*, 31: 571, 1990.
20. Hall-Craggs, E.C.B.: Anatomy as a Basis for Clinical Medicine. The Gallbladder., Baltimore, Munich., Urban and Schwarzenberg 1985, 281-82
21. Hood, K.A., Keightley, A., Dowling, R.H.: Piezo-ceramic Lithotripsy of Gallbladder Stones : Initial Experience in 38 Patients. *Lancet*, 1: 1322-24, 1988.
22. Howard, P., Murphy, G.M., Dowling, R.H.: Effects of CDCA and UCA on Gallbladder Emptying. *Gut*, 26:A1124,1985.

23. Hutton, S.W., Sievert, C.E., Vennes, J.A.: The Effect of Sfincterotomy on Gallstone Formation in the Prairie Dog.: Gastroenterology, 81: 663, 1981.

24. Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 4. Baskı. 2.Cilt 1988, 1910 - 11.

25. Kocabalkan, F., Mas, M.R., Dinç, A., Dağalp, K., Karaova, S., Öztürk, E., Karaeren, N., Alper, A.: The Evaluation of Hepatocyte Function After ESWL With Hepatobiliary Scintigraphy. (Abs.), II. United Gastroenterology Week.: Barcelona, Spain July 1993.

26. Lee, S.P., Maher, K., Nicholls, J.F.: Origin and Fate of Biliary Sludge. Gastroenterology, 94:170, 1988.

27. Mas, M.R., Ateşkan Ü., Dinç, A., Erikçi, S., Ünal, T., Sağlam, K., Erdem, H., Kocabalkan, F.: Effects of Oral Erythromycin on Gallbladder Motility in Subjects With Gallstones. III. United Gastroenterology Week.: Oslo, Norway, June, 1994.

28. Mas, M.R., Dinç, A., Ateşkan, Ü., Sağlam, K., Gürbüz, A.K., Baykal, Y., Erikçi, S., Ünal, T., Kocabalkan, F.: 31 Semptomatik Kolelitiazisli Olgunun ESWL Sonuçları. Türk Gastroenteroloji Dergisi, (Baskıda), 1994.

29. Mas, M.R.: Safra Taşı İmplantı Edilen Köpeklerde MTBE'nin Kolelitolitik ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması. GATA İç Hastalıkları B.D. Uzmanlık Tezi., 1994.

30. Maudal, D.P., Kopfer, R.M., Zentler-Munro, P.L.: Post Prandial Gallbladder Emptying in Patients with Gallstones. Br. Med. J., 280: 141,1980.

31. Meyer, P.D., DenBesten, L., Gurll, W.,J.: Effects of Cholesterol Gallstone Induction on Gallbladder Function and Bile Salt Pool Size in the Prairie Dog Model. Surgery, 83: 599, 1978.

32. Nahrwold, D.L., Prystowsky, J.B., Rege, R.V.: Biliary Lithotripsy. Current Problems in Surgery., Vol. 27, No. 11, 1990

33. Notrhfield, T.C., Kupfer R.M., Maudal D.P.: Gallbladder Sensitivity to Cholecystokinin in Patients with Gallstones. Br. Med. J., 280: 143, 1980.

34. O'Donnell, L.J.D., Fairclough, P.D.: Gall Stones and Gall Bladder Motility. *Gut* 34: 440-443, 1993.

35. Öztürk, E., Günalp, B., Mas, M.R., Özgüven, M., Dinç, A., Dağalp, K., Bayhan, H.: The Evaluation of Hepatocyte Function After ESWL With Hepatobiliary Scintigraphy. *Gastrointestinal and Genitourinary Function Studies Using Radionuclides*. International Atomic Energy Agency, 1993. 155-165.

36. Peine, C.J.: Gallstone - Dissolving Agents. *Gastrointestinal Pharmacology*. *Gastroenterology Clinics of North America.*, 21: 715-741, 1992.

37. Pomeranz, I.S., Shaffer E.A.: Abnormal Gallbladder Emptying in a Subgroup of Patients with Gallstones. *Gastroenterology*, 88:787, 1985.

38. Ponchon, T., Barkun, A.N., Pujol, B.: Gallstone Disappearance After Extracorporeal Lithotripsy and Oral Bile Acid Dissolution. *Gastroenterology*, 97:457-63, 1989.

39. Ponchon, T., Barkun, A.N., Berger, F. : Experimental Tissue Reactions Related to Extracorporeal Lithotripsy of Gallbladder., *Surg.Gynecol.Obstet.* 169: 435-441, 1989.

40. Rawat, B., Facha J.S., Malone, D.E.: Biliary Lithotripsy Without Oral Chemolitholysis: The Vancouver Experience., in Burhenne, H.J., Paumgartner, G., Ferruci, T.J.: *Biliary Lithotripsy II*. Chichago, Year Book Medical Publishers, Inc, 1990, 111-118.

41. Rothstein, R.B., Brugge, W.R., Malet, P.F.: Effect of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Ursodeoxycholic Acid on Gallbladder Motility. *Dig. Dis. Sci.*, 38: 1712-17, 1993.

42. Sackmann, M., Delius, M., Sauerbruch T.: Shock-Wave Lithotripsy of Gallbladder Stones. The First 175 Patients. *N. Eng. J. Med.*, 318: 393-397, 1988.

43. Sackmann, M., Eder, H., Spengler, U.: Gallbladder Emptying is an Important Factor in Fragment Disappearance After Shock Wave Lithotripsy. *Journal of Hepatology*, 17: 62-66, 1993. 44.Salen, G.: Gallstone Dissolution Therapy with Ursodiol: Efficacy and Safety. *Dig. Dis. Sci.*, 34: 39-43, 1989.

45. Sauerbruch, T., Delius, M., Paumgartner, G.: Fragmentation of Gallstones by ESWL. *N. Eng. J. Med.*, 314: 141-146, 1986.

46. Schoenfield, L.J.: Dornier National Biliary Lithotripsy Study. Unpublished Data, 1979.
47. Schoenfield, L.J., Lachin, J.W., the National Cooperative Gallstone Steering Committee: A Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Chenodeoxycholic Acid for Dissolution of Gallstones. *Ann. Intern. Med.*, 95: 257-282, 1981
48. Shaffer, E.A., McOrmond, P., Duggan, H.: Quantitative Cholescintigraphy: Assessment of Gallbladder Filling and Emptying and Duodenogastric Reflux. *Gastroenterology*, 79: 899-906, 1980.
49. Spengler, U., Sackmann, T., Sauerbruch, J.H., Paumgartner, G.: Gallbladder Motility Before and After Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy. *Gastroenterology*, 96: 860-63, 1989.
50. Stephenson, T.J., Johnson, A.G., Ross, B.: Short-term effects of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy on the Human Gallbladder. *J. Pathol.*, 158: 239-46, 1989.
51. Thompson, J.C., Fried, G.M., Ogden, W.D.: Correlation Between Release of Cholecystokinin and Contraction of the Gallbladder in Patients with Gallstones. *Ann. Surg.*, 195: 670, 1982.
52. Tierney, S., Pitt, E.F., Lillemoe, K.D.: Physiology and Pathophysiology of Gall Bladder Motility. *Surgical Clinics of North America.*, 73: 1267-90, 1993.
53. Torres, W.E., Laufer, I.: Extracorporeal Gallstone Lithotripsy. *Seminars in Roentgenology.*, Vol. 27, No. 3 : 267-274, 1991.
54. Williams, P.L., Warwick, R., Dyson, M.: *Gray's Anatomy*, 37 th edition. London, Churchill Livingstone 1989, 1393.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ