University of Mosul
College of Veterinary Medicine

The Role of Surgery to Induce Liver Fibrosis in Dogs

Hiba Abdulaziz Shekho Abduljabbar

Ph.D. / Dissertation

Veterinary Medicine / Veterinary Surgery

Supervised by
Assistant Professor Dr.

Ahmed Khalaf Ali Aljubori

2024 A.D. **1446 A.H.**

Abstract

This study aimed to inducing hepatic fibrosis surgically by laparoscopic and traditional ligation of the common bile duct using new surgical materials and to reverse this induction surgically by invagination of the gall bladder into jejunum as treatment. Thirty-six healthy local adult female dogs whose ages ranged between (24±6) months and their weights ranged between (20±5) kgs were used to conduct this study. Animals were divided into two equal main groups of 18 animals.

In the first group, the hepatic fibrosis was surgically induced by ligation of the common bile duct using surgical stainless-steel wire whereas surgical induction of hepatic fibrosis was performed in animals of the second group by laparoscopic application of titanium clips. Animals of both groups were left for 21 days without any treatment so that the liver fibrosis would be developed and progressed. Later, animals of each group were divided into two equal subgroups (treated and untreated subgroup of 9 animals) and each subgroup was furtherly subdivided into three subgroups of 3 dogs based on time points 14, 30 and 45 days following the fibrosis induction.

Surgical treatment of animals with induced common bile duct obstruction in subgroup of each main group was performed by using a new gallbladder–jejunum (G–J) invagination technique where fibrosis was almost partially repaired and reversed while the induced common bile duct obstruction in animals of untreated subgroup (control) of each main group was left without (G–J) invagination. Clinically, the animals with surgical induced common bile duct obstruction exhibited signs of post-operative jaundice which was the main clinical feature, depression, loss of appetite and severe abdominal pain.

Their signs disappeared gradually except jaundice. The accuracy of induced common bile duct obstruction was confirmed by contrast radiological examination.

The development and progression of the induced liver fibrosis in all animals were proven also by biochemical, ultrasonographic and histological examination. Ultrasound examination revealed abnormal changes in liver tissue. Biochemical results showed a significant elevation in liver enzymes at 21^{th} days in both groups. Histological examination of the liver sections showed fibrotic changes, atrophy of the hepatic cords with severely congested sinusoids and deposition of extra cellular matrix. Surgical repair of common bile duct obstruction by gallbladder–jejunum (G–J) invagination technique was simple, easy and successful procedure without any post-operative complications. After surgical repair of bile duct obstruction at 21^{th} day, there was gradual disappearance of jaundice signs. The levels of liver enzymes showed a significant decrease in the treated subgroup, while it continued to rise in the untreated subgroup. Histological examination in the untreated subgroup showed fibrosis of the bile ducts and periportal areas, with advanced necrosis of hepatocytes, followed by a massive granulomatous reaction.

In contrast, the treated group exhibited initial inflammation and fibrosis, followed by the development of hepatic lipidosis, granulomatous reactions, fibrosis, and additional liver damage such as atrophy, necrosis, and ceroid pigmentation. Quantitative analysis of immunohistochemistry of α-SMA, collagen IV, CD45, VEGF, and Ki67 expressions showed significant changes at different time points during induction and treatment of liver fibrosis and among treated and untreated subgroups.

In conclusion, the study concluded that the traditional surgery using stainless steel wire for ligation of the common bile duct to induce liver fibrosis was superior in terms of efficiency when compared to laparoscopic surgery. Additionally, the new G–J invagination model was effective and associated with fibrosis limitation and created new way for bile drainage in dogs, making it valuable for studying the recovery process of cholestatic liver fibrosis, particularly in the early stages of fibrosis.

جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

دور الجراحة في إحداث تليف الكبد في الكلاب

هبة عبد العزيز شيخو عبد الجبار

أطروحة دكتوراه
الطب البيطري / الجراحة البيطرية

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور

أحمد خلف علي الجبوري

1446هـ 2024م

الخلاصة

هدفت هذه الدراسة إلى احداث التليف الكبدي جراحياً عن طريق ربط القناة الصفراوية المشتركة بالمنظار والجراحة التقليدية باستخدام مواد جراحية جديدة وعلاج هذا التليف جراحياً عن طريق زرع وتثبيت المرارة في الصائم. تم استخدام ستة وثلاثون كلباً محلياً بالغاً سليماً من كلا الجنسين تراوحت أعمارهم بين (24±6) شهراً وأوزانهم بين (20±5) كجم لإجراء هذه الدراسة. تم تقسيم الحيوانات إلى مجموعتين رئيسيتين متساويتين كل منهما تتكون من 18 حيوان. في المجموعة الأولى، تم إحداث التليف الكبدي جراحيًا عن طريق ربط القناة الصفراوية المشتركة باستخدام أسلاك الفولاذ المقاوم للصدأ الجراحية، بينما تم إجراء احداث تليف الكبد جراحيا في حيوانات المجموعة الثانية عن طريق منظار البطن و تبيت مشابك التيتانيوم على القناة الصفراوية المشتركة. تركت حيوانات المجموعتين لمدة 21 يوما دون أي علاج لاعطاء الوقت الكافي لحدوث تليف الكبد. تم تقسيم حيوانات كل مجموعة إلى مجموعتين فرعيتين متساويتين (مجموعة فرعية معالجة وغير معالجة مكونة من 9 حيوانات) وتم تقسيم كل مجموعة فرعية إلى ثلاث مجموعات فرعية مكونة من 3 كلاب بناءً على نقاط زمنية 15 و30 و45 يومًا بعد العلاج الجراحي. تم إجراء العلاج الجراحي للحيوانات المصابة بانسداد القناة الصفراوية المشتركة المستحدث باستخدام تقنية زرع المرارة في الصائم حيث تم إصلاح التليف جزئيًا في حيوانات تركت المجموعة الفرعية غير المعالجة (التحكم) من كل مجموعة رئيسية دون علاج. سريريًا، أظهرت الحيوانات المصابة بانسداد القناة الصفراوية المشتركة جراحيًا علامات اليرقان والذي كان السمة السريرية الرئيسية والاكتئاب وفقدان الشهية وآلام شديدة في البطن. وهذه العلامات اختفت تدريجياً بمرور الوقت باستثناء اليرقان. تم تأكيد دقة انسداد القناة الصفراوية المشتركة عن طريق الفحص الإشعاعي الملون. تم إثبات حدوث وتطور تليف الكبد المستحدث في جميع الحيوانات عن طريق الفحص الكيموحيوية والتصوير بالموجات فوق الصوتية والفحص النسجي. كشف الفحص بالموجات فوق الصوتية عن تغيرات غير طبيعية في أنسجة الكبد. أظهرت النتائج الكيموحيوية ارتفاعاً معنوياً في إنزيمات الكبد عند اليوم الحادي والعشرين في كلا المجموعتين. في حين أظهر الفحص النسيجي لأنسجة الكبد تغيرات ليفية، وضمور الحبال الكبدية مع احتقان شديد في الجيوب الكبدية، وترسب المادة خارج خلوية. كان الإصلاح الجراحي لانسداد القناة الصفراوية الشائعة عن طريق تقنية زرع المرارة في الصائم إجراءً بسيطًا وسهلًا وناجحًا دون أي مضاعفات بعد العملية الجراحية. بعد الإصلاح الجراحي لانسداد القناة الصفراوية في اليوم الحادي والعشرين، كان هناك اختفاء تدريجي

لعلامات اليرقان. أظهرت مستويات إنزيمات الكبد انخفاضاً ملحوظاً في المجموعة الفرعية المعالجة، بينما استمرت في الارتفاع في المجموعة الفرعية غير المعالجة. أظهر الفحص النسيجي في المجموعة الفرعية غير المعالجة تليفًا في القنوات الصفراوية والمناطق المحيطة بالباب، مع ضمور متقدم في خلايا الكبد، يليه تفاعل حبيبي ضخم. في المقابل، أظهرت المجموعة المعالجة التهابًا وتليفًا أوليًا، يليه تطور داء الدهون الكبدي، والتفاعلات الحبيبية، والتليف، وتلف الكبد الإضافي مثل الضمور، والنخر، والتصبغ السيرويدي. أظهر التحليل الكمي للكيمياء المناعية لتعبيرات α-SMA والكولاجين IV و CD45و VEGFو Ki67 تغيرات كبيرة في نقاط زمنية مختلفة أثناء تحريض وعلاج تليف الكبد وبين المجموعات الفرعية المعالجة وغير المعالجة.

وفي الختام، خلصت الدراسة إلى أن الجراحة التقليدية باستخدام أسلاك الفولاذ المقاوم للصدأ لربط القناة الصفراوية المشتركة لإحداث تليف الكبد كانت متفوقة من حيث الكفاءة بالمقارنة مع الجراحة بالمنظار. بالإضافة إلى ذلك، كانت طريقة زرع المرارة في الصائم فعالة و ادت الى علاج التليف واستعادة وظيفة القناة الصفراوية المشتركة في الكلاب، مما يجعله ذا قيمة لدراسة عملية التعافي من تليف الكبد الركودي، خاصة في المراحل المبكرة من التليف.