

intestinal Obstrüksiyonlu Tavşanlarda, Somatostatin Analogu Octreotide'in Etkileri

THE EFFECT OF OCTREOTIDE, AN ANALOG OF SOMATOSTATIN,
ON EXPERIMENTAL INTESTINAL OBSTRUCTION IN RABBITS

Dr.Çağatay ÇİFTER*, Dr.M.Ali AKKUŞ*, Dr.Kemal KISMET*,
Dr.Harun ÖZER", Dr.Hülagü KARGICI*, Dr.Süleyman FELEK**

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, ELAZIĞ
** Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji ABD, ELAZIĞ
*** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi intaniye ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Tavşanlarda mekanik intestinal obstrüksiyon oluşturularak, somatostatins sentetik analogu octreotide'in etkileri araştırıldı. Çalışmada, her iki cinsten 24 albino tavşan, sekizer deneklik üç gruba ayrıldı ve genel anestezi altında intestinal obstrüksiyon oluşturuldu.

I. grupta (kontrol grubu), octreotide verilmedi. II. grupta (erken tedavi grubu), ince barsak obstrüksiyonunu takiben hemen 0.04 mg/kg subkutan tek doz octreotide uygulandı. III. grupta (gecikmiş tedavi grubu) ise, ince barsak obstrüksiyonunu takiben altı saat sonra aynı doz octreotide uygulandı. 24 saat sonra, denekler yüksek doz sodyum pentobarbital uygulanarak feda edildikten sonra, relaparotomi ile incelemeye alındı. Gruplar; mekanik ince barsak obstrüksiyonunun proksimal bölümündeki lümen içi sıvı volümü, sodyum, potasyum konsantrasyonu, barsak duvarının makroskopik ve mikroskopik histopatolojik görünümü ve mezenter lenf nodlarındaki bakteri translokasyonu açısından birbiriyle karşılaştırıldı.

Kontrol grubuna kıyasla, erken ve geç octreotide verilen her iki grupta da, intestinal luminal volümün anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Ayrıca octreotide'in, obstrüksiyonlu ince barsak duvarındaki beslenme bozukluğunu bir dereceye kadar önlediği görüldü. Bunun yanında octreotide verilmesinin, sodyum ve potasyum konsantrasyonlarını değiştirmediği ve bakteriye! translokasyon üzerine anlamlı bir etki oluşturmadığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: intestinal obstrüksiyon, Octreotid

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993; 4:231-235

Mekanik ince barsak obstrüksiyonlarında, barsak lümeni içerisine olan volüm kaybı ve zamanla gelişen duvar nekrozları, mortalité ve morbiditeyi arttıran en

Geliş Tarihi: 28.5.1993

Kabul Tarihi: 14.11.1993

Yazışma Adresi: Dr.Çağatay ÇİFTER

Şehit Yüzbaşı Tahir Cad. Gülser Ap. 9/3,
izzetpaşa Man. 23200, ELAZIĞ

Turk J Gastroenterohepatol 1993,4

SUMMARY

The effects of octreotide, a synthetic analog of somatostatin, was studied in an anesthetized rabbit model of mechanical intestinal obstruction. 24 Albino rabbits from both sexes were randomly divided into 3 groups (N=8) and the obstruction was created under general anesthesia. Experimental groups included; (1) control group: octreotide was not administered. (2) immediate treatment group: received a 0.04 mg/kg subcutaneous single dose of octreotide immediately after the obstruction. (3) delayed treatment group: received the same treatment on the 6th hour of obstruction. After 24 hours all rabbits were sacrificed with an overdose of sodium pentobarbital and examined by relaparotomy. Groups were compared for the luminal liquid volume of the proximal section of the obstructed intestine, macroscopic and the microscopic histopathological appearance of the gut wall and the bacterial translocation in the mesenterial lymph nodes.

Compared to control group, significantly decreased intestinal luminal volume was observed in both immediate and delayed octreotide administered groups. Furthermore, octreotide appear to prevent nutritinal disorders in the gut wall to a certain extent. However, octreotide administration did not change sodium and potassium concentrations and did not have significant effects on bacterial translocations.

Key Words: Intestinal obstruction, Octreotide

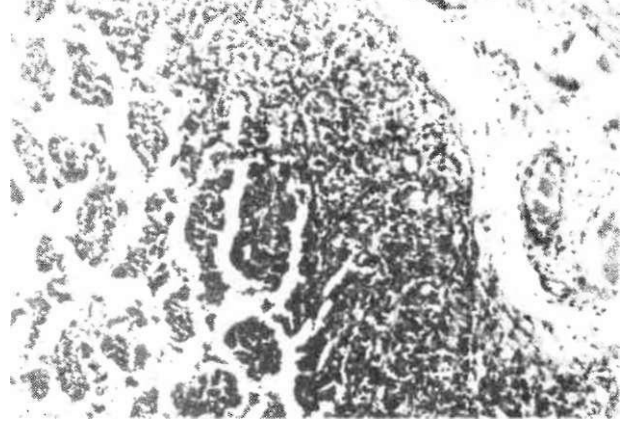
Turk J Gastroenterohepatol 1993; 4:231-235

önemli nedenlerdir (1). Komplet obstrüksiyonlarda tedavinin, erken dönemde cerrahi olduğu, gecikmiş vakalarda da sıvı ve elektrolit replasmanını takiben cerrahi tedavi uygulanması gerektiği, günümüzde tartışılmaz bir prensiptir (1,2). Parsiyel intestinal obstrüksiyonlarda ise daha konservatif davranılabildiği, birçok hastada cerrahi müdahaleye gerek kalmadığı bilinmektedir (3,4).

Lümen içine olan endojen volüm ve elektrolit kaybının minimale indirilmesinin ve duvar nekrozunun ge-



Resim 1. Obstrüksiyonun 24 saat sonrası ince barsak duvarının makroskopik görünümü (Grup M, Geç tedavi grubu).



Resim 2. (Kontrol Grubu), İnce barsaktan mikroskopik görünüm (H.E. 3,3x10)

ciktirilmesinin, cerrahi tedavi sınırlarını daraltıp, morbidite ve mortaliteyi **azaltabileceği** düşünülebilir.

Bu nedenle, bu çalışmada; tavşanlarda deneysel İnce barsak obstrüksiyonu oluşturularak, somatostatin analogu octreotide'in, intestinal lümen içi sıvı volümü, elektrolit konsantrasyonları, proksimal barsak duvarının beslenmesi ve mezenter lenf nodlarında bakteri translokasyonuna etkileri araştırıldı

MATERİYEL VE METOD

Çalışma, her iki cinsten ortalama 2800g ağırlığında, 24 adet albino tavşan üzerinde yapıldı. Tavşanlar, standard tavşan yemi ile beslendi ve ameliyat öncesi dönemde, birerlik kafeslerde ayrı ayrı muhafaza edilerek, 12 saat süre ile aç bırakıldı. Cerrahi işlemler, temiz şartlarda gerçekleştirildi. Deneklere, İV 50 mg/kg ketamin ile anesteziyi takiben, orta hat kesişi ile laparotomi yapıldıktan sonra, ileum standard olarak ileoçekal valvin 10cm proksimalından penrose dren ile dolaşımı bozmadan bağlandı. Mekanik ince barsak obstrüksiyonu, bu yöntemle oluşturuldu (Resim 1).

Grup I; kontrol olarak kabul edildi ve octreotide uygulanmadı. Grup II'de; obstrüksiyonu takiben hemen 0.04 mg/kg octreotide subkutan tek doz uygulandı. Grup III'te; obstrüksiyon yapılmasından 6 saat sonra, aynı doz octreotide subkutan tek doz uygulandı,

Postoperatif dönemde, deneklere oral beslenme kesildi ve 24 saat sonra, yüksek doz intraperitoneal sodium pentobarbital verilerek tüm denekler feda edildi ve relaparotomi yapılarak incelemeye alındı. 24 saat sonunda, relaparotomi yapılan tüm gruplarda, obstrüksiyon proksimalindeki barsak lümeni içindeki sıvı volümleri ml cinsinden, sodyum ve potasyum konsantrasyonları, flame fotometri yöntemi ile mEq/l cinsinden ölçüldü ve karşılaştırıldı.

Bütün gruplarda, değişik gözlemciler tarafından barsakların makroskopik görünümü skorlandı. Distan-

siyon 1, ödem 1, eritem 1, siyanoz 1, nekroz 1, peritoneal sıvı 1 olarak puanlandı. Normal skor: 0, maksimal skor: 6 puan olarak kabul edildi.

Tüm deneklerden, 24 saat sonunda proksimal barsak bölümüne ait duvar biopsileri alınarak, %10 formalinde 15 gün saklandıktan sonra, hematoksilin-eozin ile boyandı. Mikroskopide, biopsi materyalleri ödem, hemoraji ve mukozal nekroz açısından değerlendirildi.

Ayrıca 24 saat sonunda, ileuslu proksimal segmente en yakın mezenter lenf nodundan biopsiler yapılarak, biopsi materyalleri, bakteri translokasyonu açısından incelendi. Ekimler, aeroblar için kanlı jelöz, anaeroblar için, maya özelliği sisteyinli kanlı jelöz ve kanlı buyyon besiyerine yapıldı.

Sonuçların istatistiksel analizi için, Student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

Somatostatinin sentetik analogu octreotide uygulanan II. ve III. grupta, kontrol grubuna göre, obstrüksiyonun proksimalinde kalan ince barsak bölümü içindeki sıvı volümü, belirgin olarak azalmış bulundu. Bu azalma, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). II. ve III. grup arasında, volütin miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak fark yoktu. Ancak, II. grupta yani erken tedavi grubunda, volüm daha düşüktü (Tablo 1, Şekil 1).

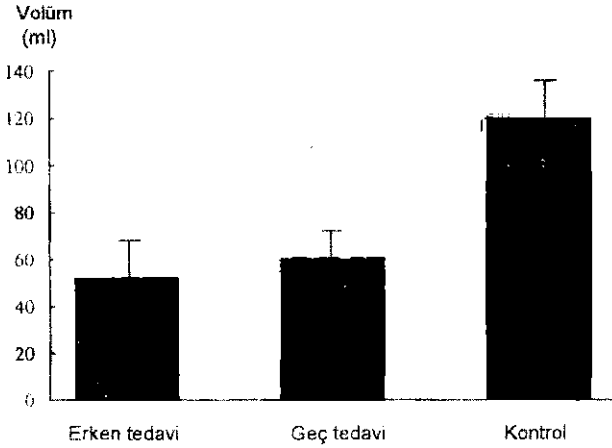
intraluminal sodyum ve potasyum konsantrasyonları açısından, kontrol grubu ile diğer iki grup arasında fark bulunmadı (Tablo 1).

Mezenter lenf nodlarında bakteri translokasyonu açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda iki denekte üreme olmasına karşılık, ikinci ve üçüncü gruplarda birer denekte üreme görüldü. Bu fark, istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

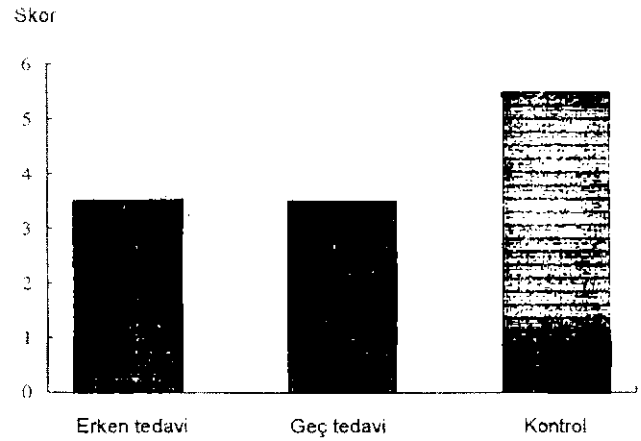
Proksimal ince barsak duvarının, makroskopik incelemesinde, kontrol grubunda dört denekte, barsak

Tablo 1. Grupların ortalama intraluminal volüm miktarları ve elektrolit konsantrasyonları

Grup	Volüm miktarı (ml)	Konsantrasyon (meq/lt)	
		Na	K
I (kontrol)	120.3±12.2	140.3±11.1	14.3±2.2
II (erken tedavi)	52.1±15.4	143.1±12.2	12.4±H.8
III (geç tedavi)	60.4±11.1	138.7±11.6	13.8±2.1



Şekil 1. Gruplarda ölçülen intraluminal volüm değerleri



Şekil 2. Grupların ortalama makroskopik skorlama değerleri

duvarının en az bir bölgesinde nekroz ve bir denekte de duvar perforasyonu görülmesine karşılık, II. ve III. gruplarda nekroz ve duvar perforasyonu görülmedi. Ancak, barsak duvarında ödem, eritem, siyanoz gibi beslenme bozukluğu bulguları mevcuttu (Resim 1). Gruplara göre makroskopik skorlama, Şekil 2de gösterilmiştir. Makroskopik skorlama açısından, kontrol grubu ile II. ve III. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Proksimal ince barsak duvarının histopatolojik incelemelerinde; I. grupta, barsağın tüm katlarında ödem, hemoraji, hiperemi, nötrofil, lökosit, lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu tesbit edildi. Bunun yanında villus epitellerinde ve kript epitellerinde nekroz görüldü (Resim 2). II. ve III. grupta, kontrol grubunda görülen ödem, hemoraji, hiperemi, nötrofil lökosit, lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu bulguları olmasına rağmen, nekroz yoktu (Resim 3).

TARTIŞMA

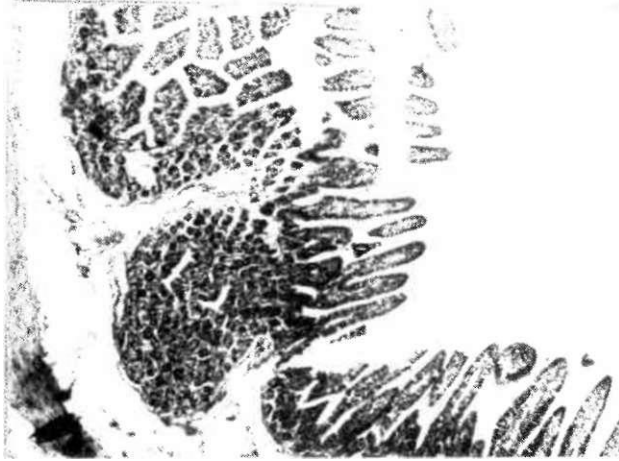
Mekanik intestinal obstrüksiyonlarda, distansiyona yol açan faktörler; başta gastrik, pankreatik ve bilier sekresyonlar olmak üzere, su ve sodyumun hem absorpsiyonunun azalması hem de distandü segmentin lümenine sekresyonunun artmasıdır. Shield's (2), köpeklerde yaptığı deneysel çalışmada bunu göstermiştir. Buna paralel olarak Wright (5), ileostomili hastalarda balonla geçici ileal obstrüksiyon oluşturarak, tıkalı ileal

segmentte azalmış absorpsiyon ve artmış sekresyonu ortaya koymuştur. Tedavi açısından, barsak lümeni içerisinde absorpsiyonun artırılması ve sekresyonun azaltılmasının önemli olacağı açıktır.

Somatostatinin bir analogu olan SS-14'ün, in vitro deneylerde, tavşan ileumunda su ve elektrolit absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (6,7). SS-14'ün gastrik, bilier ve pankreatik sekresyonları azalttığını bildiren çalışmalar vardır (8). Bu sekresyonlar üzerine azaltıcı etkisi gösterilen somatostatinin, birçok tip diareyi de (posthemikolektomik, pankreatik gibi) azalttığını bildiren yayınlar mevcuttur (9-13).

Somatostatinin sentetik analogu olan octreotide, son üç yıldır akromegalik, karsinoid tümörlü ve VİPO-MA'lı hastalarda kullanılmaktadır (14). Octreotide'in bu klinik kullanım sahaları dışında, çeşitli nedenlerle oluşmuş kronik sekretuar diarelerde, volüm ve elektrolit kaybını azalttığını bildiren yeni klinik araştırmalar vardır. Almog (15), yaptığı bir klinik çalışmada, intermitan sigmoid volvulus nedeniyle sekretuar diyaresi bulunan bir hastada, octreotide kullanarak, volümde belirgin azalma sağladığını bildirmiştir.

Akut pankreatitli hastalarda, pankreatik asitin somatostatin infüzyonlarına cevap verdiği, daha önceki bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (16). Octreotide'in de, pankreatik asit üzerine benzer azaltıcı etkileri, Zhu (17), tarafından ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ortaya konulmuştur. Ayrıca octreotide'in, AIDS'e bağlı



Resim 3. Hemen tedavi grubu (Grup II): ince barsaktan mikroskopik görünüm (H.E. 3.3x10).

akut pankreatit üzerinde de olumlu etkileri bulunduğu iddia edilmektedir (18). Daha önce somatostatinle yapılan çalışmalarda, ince barsak fistüllerinin outputlarında azalma elde edilmesi, araştırmacıları, benzer çalışmaları octreotide ile de yapmaya yöneltmiştir (19). Tulchinsky (20), uzun süre octreotide ile tedavi edilen hastalarda, enterokutanöz fistüllerde başarı sağladıklarını bildirmiştir.

İğci ve arkadaşları (21), tarafında belirlendiği gibi, intestinal obstrüksiyonlarda geç dönemde, özellikle mezenter lenf nodlarında, bakteriyel translokasyon gelişmekte ve bunun nedeni, mukozal hasar ve intestinal aşırı üreme olarak gösterilmektedir.

Bizim çalışmamızda; kontrol grubuna göre, erken ve geç octreotide verilen gruplarda, obstrükte ince barsağın proksimal bölümünde, intraluminal toplam volümde anlamlı azalma saptanmıştır. Volüm azalmasına rağmen, octreotide uygulanan gruplarda, sodyum ve potasyum konsantrasyonlarının artmadığı dikkati çekmiştir. Bu da, lümen içindeki toplam sodyum ve potasyum miktarının azaldığı anlamına gelmektedir.

Obstrükte ince barsak duvarlarının makroskopik ve mikroskopik incelenmesinde, kontrol grubunda nekroz görülmesine rağmen, octreotide uygulanan gruplarda nekroz görülmemiştir. Uzun süren intestinal obstrüksiyonlarda oluşan iskeminin, vazoaktif intestinal polipeptidlerin barsak duvarına lokal olarak salgılanmasına yol açtığı bilinmektedir. Somatostatin ve analoglarının, bu ajanların salgılanmasını bloke ederek, mikrosirkülasyonda oluşan yetmezliği önlediği ileri sürülebilir (22).

Somatostatin ve analogları, tabii ki komplet ince barsak obstrüksiyonlarının altındaki aslı patolojiyi düzeltmez, ancak gastrik, bilier ve pankreatik sekresyonların farmakolojik inhibisyonu yoluyla, daha fazla distansiyon gelişmesini önleyebilir. Böylece, komplet

obstrüksiyonlu hastalarda, intravenöz sıvı replasman ihtiyacı azaltılabilir. Daha da önemlisi, octreotide'in uygulanması yoluyla intestinal volümün azaltılması, çoklukla cerrahi müdahaleye ihtiyaç göstermeyen postoperatif brid ileuslarda ve çeşitli nedenlere bağlı olabilen parsiyel intestinal obstrüksiyonlarda, çok yardımcı olabilir.

Sonuç olarak; bu çalışma ile, somatostatinin sentetik analogu olan octreotide'in, ince barsak obstrüksiyonlu tavşanlarda, lümen içi sıvı miktarını azalttığı, barsak duvarındaki beslenme bozukluğunu bir ölçüde önlediği gösterilmiştir. Daha ileri deneysel çalışmalar ve kontrollü klinik çalışmalar yapılarak, bu etkilerin ortaya konması halinde, octreotide'in özellikle parsiyel ince barsak obstrüksiyonu tedavisinde, klinik olarak kullanılması gündeme gelebilir.

KAYNAKLAR

1. Miller LD, Maokie JA, and Rhoads JE. The pathophysiology and management of intestinal obstruction. *Surg Clin North Am* 1962; 42:1258.
2. Shields R. The absorbtion and secretion of fluid and electrolytes by the obstructed bowel. *Br J Surg* 1965; 52:774.
3. Biser LS, Liebling RW, Delany HM, and Gliedman MD. Small bowel obstruction: The role of nonoperative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction. *Surgery* 1981; 89:407.
4. Brolin RE. Partila small bowel obstruction. *Surgery* 1984; 95:145.
5. Wright HK, O'Brien JJ, Tilson MD. Water absorbtion in experimental closed segment obstruction of the ileum in man. *Am J Surg* 1971; 121:96-9.
6. Dharmasathaphorn K, Sherwin RS, Dobbins JW. Somatostatin stimulates sodium and chloride absorbtion in the rabbit ilium. *Gastroenterology* 1980; 78:1559-65.
7. Guandalin S, Kachur JF, Smith PL. In vitro effect of somatostatin on ion transport in rabbit intestine. *Am J Physiol* 1980; 238:67-74.
8. Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med* 1983; 309:1495-1501.
9. Maton PN, O'Dohsio TM, Howe BA, et al. Effect of a long acting somatostatin analogue SMS 201-995 in a patient with pancreatic chlorea. *N Engl J Med* 1985; 312:17-21.
10. Mulvihill S, Passaro E, Debas H, Yarnada T. Severe diarrhea after colonic pseudo obstruction treatment with somatostatin. *N Engl J Med* 1984; 310:467-8.
11. Davis GR, Camp RC, Raskin P, Krejs GJ. Effect of somatostatin infusion on jejunal water and eletrolyte transport in a patient secretory diarrhea due to malignant carcinodi syndrom. *Gastroenterology* 1980; 78:346-9.
12. Sharkey MF, Kadden ML, Stabile BE. Severe post hemicolectomy diarrhea: Evaluation and treatment with SMS 201-995. *Gastroenterology* 1990; 99(4): 1144-48.

13. Wyrlick JM, Polak et al. Somatostatin and its analogues in the therapy of gastrointestinal diseases. *Hammersmith Hosp Pharmacol Ther* 1989; 41:353.
14. Katz MO, Erstad BL. Octreotide, a new somatostatin analogue. *Clin Pharm* 1989; 8(4):255-73.
15. Almog Y, Dranitzki-Eihalel M, Lax E, Zimmerman J, Glasser B. Sigmoid volvulus presenting as chronic secretory diarrhea responsive to octreotide. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(1):148-50.
16. Gislason H, Gonbeck JE, Soreide O. Pancreatic ascites treatment by continuous somatostatin infusion. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(4):519-21.
17. Zhu ZH, Holt S, el Lbishi MS, Gredi T, Taylor TV. A somatostatin analog is protective against retrograde bile salt induced pancreatitis in the rodent. *Pancreas* 1991; 6(5):609-13.
18. Gradon JD, Schulman RH, Chapnick EK, Sapkowitz DV. Octreotide in acute pancreatitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 1991; 84(11):1410-11.
19. Geerdsen JP, Pedersen WM, Kjaergard HK. Small bowel fistula treated with somatostatin. *Surgery* 1986; 100:811-4.
20. Tulchinsky M, Bass BL, Collen MJ, Harmon JW, Becker KL. Success of prolonged therapy with somatostatin analogue octreotide acetate, in recalcitrant enterocutaneous fistulas. *Dig Surg* 1989; 6:142-55.
21. İğci A, Günay K, Güçlü EM, Güçlü U ve ark. intestinal obstrüksiyonda bakteriyel translokasyon gelişimi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1991; 7(4):197-200.
22. Modlin İM, Bloom SR, Mitchell SC. Plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) levels and intestinal ischemia. *Experientia* 1978; 34:535-6.