

Vagotomi Sonrası Serotonin Düzeyleri

Ali MENTEŞ

Serhat BOR

Yücel BATUR

Biltan ERSÖZ

Cemalettin TOPUZLU

SEROTONIN LEVELS FOLLOWING
VAGOTOMY

Ege üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi,
Gastroenteroloji ve Biyokimya Anabilim ve Bilim
Dalları, Marmara üniversitesi Tıp Fakültesi Genel
Cerrahi Anabilim Dalı

•Ulusal Cerrahi Kongresi 85, 14 Mayıs 1985, İstanbul'da bildirilmiştir.

Geliş Tarihi: 9 Mayıs 1985

ÖZET

Trunkal vagotomi sonrası ciddi diare nisbeten seyrek görülmekle birlikte, ortaya çıktığı zaman bir sorun oluşturmaktadır. Bu komplikasyonun nedenini açıklamak için çeşitli görüşler öne sürülmüş ise de, hiçbiri doyurucu olmamıştır. Bu çalışmada, trunkal (TV) ve yüksek selektif (YSV) vagotomiden önce ve sonra serotonin düzeyleri incelenerek anılan doğrultuda bir açıklama aranmıştır. Trunkal vagotomili hastalarda plazma 5-HT düzeylerinin ameliyat öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamsız, idrar 5-HIAA düzeylerinin ise anlamlı ($p < 0.01$) düzeyde arttıkları bulunmuştur. YSVli hastalarda görülmemekle birlikte, TVli hastaların tümünde geçici bir diare saptanmıştır. Vagotomi sonrası diarenin temelinde trunkal vagotomiden sonra serotoninin metabolizmasında ortaya çıkan bir düzensizliğin bulunabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Trunkal vagotomi, postvagotomi diare, serotonin, yüksek selektif vagotomi, 5-HIAA

T Kİ Tıp Bil Araştırma Der C.3, S.4, 310-312, 1985

Serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) insan bedeninde bulunan, sinir ve sindirim sistemleri ile ilgili çeşitli klinik etkilere sahip bir biyolojik amin'dir. Güçlü bir vazokonstriktör olması yanısıra, serotonin aynı zamanda düz kas kontraksiyonlarını da stimüle eder (22). Çeşitli çalışmacılar serotoninin barsak motilitesi üzerindeki etkilerini incelemişler (6, 9, 16, 20, 27, 29) ve ince barsak motilitesini arttırdığını saptamışlardır. İnsanlarda, karsinoid sendromdaki diarenden de serotoninin sorumlu olduğu düşünülmektedir (15,19, 23).

Diare, duodenum ülserinin cerrahi tedavi alternatiflerinden trunkal vagotomi sonrasında % 1-6 do-

SUMMARY

Diarrhoea is a well known and troublesome complication of truncal vagotomy albeit its infrequent occurrence. Various hypotheses have been drawn to explain the cause of postvagotomy diarrhea, however non have been conclusive. 5-HT and 5-HIAA levels have been determined in patients receiving either truncal (TV) or highly selective (HSV) vagotomy, before and after surgery. Plasma 5-HT levels were found to be elevated in a non-significant manner, although urinary 5-HIAA levels increased significantly ($p < 0.01$) following TV. There was no increase in both parameters after HSV. All patients who received TV exhibited a transient diarrhoea during the month following surgery. No patient with HSV experienced diarrhoea. It has been suggested that some disturbance in the serotonin metabolism may be responsible for postvagotomy diarrhoea.

Key Words: Truncal vagotomy, postvagotomy diarrhea, serotonin, highly selective vagotomy, 5-HIAA

T J Research Med Sci V.3, N.4, 310-312, 1985

layındaki hastada (7) sorun oluşturur. Karakteristikleri karsinoid sendromun diareisi ile birçok ortak özellikler taşıyan postvagotomi diarenin kesin etiyolojik nedeni henüz açıklığa kavuşmamış olup, sorumlu tutulan etmenler arasında gastrointestinal motilite bozukluğu, mide asidi azalmasına bağlı bakteriyel etmenler, safra asidi metabolizması değişiklikleri sayılabilir (4). Bu teorilerin hiçbirisi kesin olarak kanıtlanmamıştır.

MATERYEL VE METOD

Duodenum ülserli onbir hasta iki gruba ayrılarak, gruplardan birindeki hastalara (n:6) bilateral

subdiafragmatik trunkal vagotomi ve gastroenterotomi, diğer gruptaki hastalara (n:5) ise drenajsız yüksek selektif vagotomi yapılmıştır. Her iki gruptaki hastalarda da ameliyattan önce ve bir hafta sonra serumda 5-HT (8) ve 24 saatlik idrarda 5-HtAA (3) düzeyleri saptanmıştır. Elde olunan sonuçların Student t testi ile istatistiksel anlamlılığı araştırılmıştır.

BULGULAR

Trunkal vagotomi grubunda, ameliyat öncesi dönemde serumda 70.0 ± 28.57 ng/ml olan 5-HT değeri, ameliyattan bir hafta sonra 105.0 ± 28.57 ng/ml'ye yükselmiştir. Bununla birlikte, sayısal olarak belirgin bir anlamlılık düşündüren bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yüksek selektif vagotomi grubunda, ameliyat öncesi 75.0 ± 36.06 ng/ml olan serum 5-HT değeri ise, ameliyattan bir hafta sonra 88.33 ± 45.37 ng/ml bulunmuştur. Aradaki fark anlamlı değildir.

Trunkal vagotomi grubundaki hastaların ameliyat öncesi 24 saatlik idrarlarında 5-HtAA miktarı 6.68 ± 2.42 mg iken, ameliyattan 1 hafta sonra 12.99 ± 2.43 mg bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). Buna karşılık yüksek selektif vagotomi grubunda ameliyat öncesi 24 saatlik idrarda 10.64 ± 5.15 mg olan 5-HtAA düzeyi, ameliyattan bir hafta sonra 8.92 ± 2.49 mg bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Her iki gruptaki hastalarda, ameliyat sonrası erken dönemde diare olup olmadığı dikkatle soruşturularak kaydedilmiştir. Trunkal vagotomi grubundaki hastaların tümünde, vagotomiyi izleyen ay içerisinde, şiddetini giderek kaybeden ve sonunda ortadan kalkan bir diare gözlenmiştir. Buna karşılık, yüksek selektif vagotomi grubundaki hastaların hiçbirinde bir diare sorunu olmamıştır.

TARTIŞMA

Serotoninin intestinal sistemde etki şekli oldukça yoğun olarak araştırılmıştır. Serotoninin peristaltik refleks yolunun duysal ve motor nöronları arasında bir nörotransmitter (11), ya da psödotransmitter (10) olduğu düşünülmektedir. Grubb ve Burks (12), 5-HT'nin barsak düz kası üzerindeki etkisini intrasellüler cAMP düzeylerini düşürerek, ya da cAMP inhibisyonunu bloke ederek gösterdiğini belirtmişlerdir. 5-HT'nin etkisinin indirekt yolla olduğunu düşündüren başka çalışmalar da bulunmaktadır (5, 17).

Strauss ve arkadaşları (25), vagusların bütünlükleri ile sindirim kanalından 5-HT salıverilmesi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymakla birlikte, bilateral vagotomiden sonra portal ven 5-HT plazma düzeyinin artmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmacılar, köpeklerde vagal stimülasyonun gerek

plazma 5-HT ve gerekse plazma 5-HtAA düzeylerinde çok belirgin bir artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (24). Buna karşılık, Ahlman ve ark. (1, 2), değişik süreler ile vagal uyarımdan sonra tüm ince barsaklarda enterokromaffin hücrelerin 5-HT konsantrasyonlarında belirgin bir azalma olduğunu bulmuşlar ve enterokromaffin hücrelerden 5-HT salıverilmesinin vagal adrenerjik liflerin neden olduğu nörojenik bir mekanizma ile gerçekleştiği kanısına varmışlardır. Hutson ve arkadaşları (14), sıçanlarda 5-HT konsantrasyonlarının vapsların bütünlüğüne bağlı olduğunu, ancak, transabdominal vagotomiden iki hafta sonra 5-HT konsantrasyonlarının sindirim kanalının diğer yerlerinde değişmezken, mide ve çekumda üç kat artmış olduğunu bulmuşlardır. Tansy ve ark. (26), vagal stimülasyonun enterokromaffin hücrelerde degranülasyona yol açtığını saptamışlardır. Hohenleitner ve ark. (13), periferik ve santral vagal uyarımdan sonra duodenum dokusunda serotonin yokluğunu incelemişler ve sırası ile % 18 ve % 36 oranında bir azalma saptamışlardır. Weichert ve ark. (28), sindirim kanalında vagusların kontrolü altında bulunan tek hücre tipinin serotonin üreten hücreler olduğu düşüncesindedirler. Bu çalışmacılar, vagotominin etkisinin en belirgin olarak görüldüğü hücrelerin enterokromaffin hücreler olduğunu ileri sürmüşlerdir. Liavag ve ark. (18), vagotomi yapılmış insan ve sıçanlarda sindirim kanalının serotonin içeriğinde herhangi bir istikrarlı değişiklik olmadığını belirtmekle birlikte, vagotomi ve ploroplastiden sonra duodenal 5-HT'nin biraz artmış olduğunu bulmuşlardır. Lostowski ve ark. (17), ülserli sıçanlarda dışardan verilen 5-HT'nin dozunun artışını izleyen spontan izole duodenum kahtaksiyonlarının amplitüdlerinin düşük olmasına karşılık, ince barsak ve kolon segmentlerindeki kontraksiyonların amplitüdlerinin arttığını bulmuşlardır.

Bütün bu çalışmalar arasında, Peskin ve Millerin (21) çalışması özel bir yere sahiptir. Bu çalışmacılar, 1965'lerde gerek dumping sendromu ve gerekse vagotomi sonrası diarenin kökeninde serotoninin bir yeri olabileceğini göstermişlerdir. Yayınladıkları iki vagotomi sonrası diare vakasında anti-serotoninerjik ilaçlar ile diarenin etkili bir şekilde kontrol altına alınabileceğini kanıtlamış olmalarına rağmen, konunun üzerinde fazla durulmamıştır. Bu çalışmada, yüksek selektif vagotomiden sonra, plazma 5-HT ve idrar 5-HtAA düzeylerinde, ameliyat öncesi düzeylere göre bir değişiklik olmadığı ve buna paralel olarak da hastalarda diare sorunu olmadığı görülmüştür. Buna karşılık, trunkal vagotomi uygulanan hastaların tümünde, ameliyat sonrası erken dönemde net bir diare ve bu diare ile birlikte 5-HT düzeylerinde istatistiksel anlamlılığı olmamakla birlikte, ameliyat öncesi düzeyin iki katına yaklaşan bir artış yanısıra, idrar 5-HtAA düzeylerinde de ameliyat öncesi döneme kıyasla, istatistiksel olarak

belirgin bir artış saptanmıştır. 5-HT düzeylerindeki artışın istatistiksel anlamsızlığına rağmen, 5-HT'nin 5-HIAA'e dönüşüm hızının 5-HIAA'in idrar ile atılım hızından daha yüksek olduğunu düşündürecek

bulgular (24) bulunması nedeni ile, bu çalışmanın sonuçları serotonin metabolizması ile vagotomi sonrası diare arasında bir ilişki olabileceğini kuvvetlendirmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahlman H., A Dahlström, J Kewenter and J Lundberg: Vagal influence on serotonin concentration in enterochromaffin cells in the cat, *Acta. Physiol. Scand.*, 97: 362-268. 1976
- Ahlman H, J Lundberg, A Dahlström and J Kewenter: A possible vagal adrenergic release of serotonin from enterochromaffin cells in the cat, *Acta. Physiol. Scand.*, 98 : 366-375, 1976
- Bauer JD, PG Ackerman and G Toro: Determination of serotonin and 5-hydroxyindol acetic acid, *Clinical Laboratory Methods*, 8th ed., C.V. Mosby Comp., Saint Louis, p. 525, 1974.
- Becker HD and WF Caspary: Postgastrektomi ve postvagotomi sendromları (Çev.: M. Yılmaz, A. Menteş), İzmir Güven Kitabevi, İzmir, s. 182, 1984.
- Brownlee G and F'S Johnson: The site of the 5-hydroxytryptamine receptor on the intramural nervous pexus of the guinea pig isolated ileum, *Brit. J. Pharmacol.*, 21: 306-322. 1963.
- Bülbring E and RY Lin: The effect of intramural application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptofan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intramural pressure and propulsive activity, *J. Physiol.*, 140 : 381-407, 1958.
- Cox A: Trunkal vagotomi ve bir drenaj işleminin sonuçları, *Vagotomi Yargılanıyor*, Cox A. ve Alexander-Williams J. (Editörler) (Çev.: A. Menteş), Aydın Yayınevi, İzmir, s. 100-101, 1979.
- Crawford N: Systemic venous platelet bound and plasma free serotonin levels in noncarcinoid malignancy, *Clinica Chemica Acta*, 12 : 274-281, 1965.
- Daniel EE, AJ Honour and A Bogoch: Antagonism of serotonin induced contraction and electrical activity of the ileum, *Gastroenterology*, 39 : 62-73, 1960.
- Drakontides AB and MD Gershon: Studies of the interaction of 5-hydroxytryptamine and the perivascular innervation of the guinea-pig caecum, *Br. J. Pharmac.*, 45:417-434, 1972.
- Gershon MD, AB Drakontides, LL Ross: Serotonin: synthesis and release from the myenteric plexus of the mouse intestine, *Science*, 149 : 197-199, 1965.
- Grubb MN and TF Burks: Modification of intestinal stimulatory effects of 5-hydroxytryptamine by adrenergic amines, prostoglandin E1 and theophylline, *J. Pharm. Exper. Ther.*, 189 : 476-483, 1974.
- Hohenleitner FJ, MF Tansy and RH Colder: Effect of vagal on duodenal serotonin in the guinea pig, *J. Pharm. Sci.*, 60 : 471-472, 1971.
- Hutson DC, R. Zeppa, V Levine: Effect of vagotomy on the content of serotonin and histamine in the gastrointestinal tract, *Surg. Forum*, 20 : 315-317, 1969.
- Kisloff B and EW Moore: Effect of serotonin on water and electrolyte transport in the invivo rabbit small intestine, *Gastroenterology*, 71 : 1033-1038, 1976.
- Labo G., L Barbara, GA Lanfranchi, M Bortolotti and M Miglioli: Modification on the electrical activity of the human intestine after serotonin and caerrflein, *Dig. Dis.*, 17 : 363-372, 1972.
- Lostowski Z, J Sowa and Z Kleinrok: The sensitivity of 5-hydroxytryptamine of various parts of the gastrointestinal tract of the rats with experimental gastric ulcers, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 25 : 435-440, 1973.
- Liavag I, OB Reite and S Vaage: The effect of vagotomy on histamine and 5-hydroxytryptamine content of gastric tissue in man, *Acta. Chir. Scand.*, 138:371-377, 1972.
- McFadden D, BM Jaffe and MJ Zinner: Secretary effects of intravenous serotonin on the proximal jejunum of the awake dog, *Am. J. Surg.* 149 : 60-64, 1985
- Misiewicz JJ, SL Waller and M Eisner: Motor responses of human gastrointestinal tract to 5-hydroxytryptamine invivo and invitro, *Gut*, 7 : 208-216, 1966.
- Paskin GW and LD Miller: The use of serotonin antagonists in postgastrectomy syndromes, *Am. J. Surg.*, 109 : 7-13, 1965.
- Rodwell V and H Harper: protein and amino acid metabolizması, *Fizyolojik Kimyaya Bakış*, Ege Üniversitesi Yayınları, No. 100, Bornova, İzmir, s. 420, 1976.
- Smith AN and IJ Zeitlin: Carcinoid tumors, the carcinoid syndrome and humoral mediators, *Scientific Basis of Surgery*, VV.T. Irvine (Editor), 2nd edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1972.
- Strauss RJ, MA Demos, R Strauss, JH Stuckey: Plasma 5-hydroxy tryptamine and plasma 5-hydroxyiridol acetic acid levels after vagal stimulation, *J. Surg. Res.*, 12 : 334-340, 1972.
- Strauss RJ, KA Rubin, FA Newman, RD Strauss and JH Stuckey: Serotonin levels in portal vein plasma after occlusion of the superior mesenteric artery in dogs with intact and divided vagus nerves, *Surgery*, 74:333-337, 1973.
- Tansy MF, G Rothman, J Bartlett, P Farber and FJ Hohenleitner: Vagal adrenergic degranulation of enterochromaffin cell system in guinea pig duodenum, *J. Pharm. Sci.*, 60 : 81-84, 1971
- Terawaki Y, I Takayanagi and K Takagi: Effects of 5-hydroxytryptamine and morphine on the stomach motility in situ, *Japan J. Pharmacol.*, 26:7-12, 1976.
- Weichert RF, JP Ellison, WC Woolverton, T Drapanas: Postvagotomy serotonin depletion in mucosal mast cells of the rat stomach, *Surg. Forum*, 21:318-319, 1970.
- Yamaguchi T: Effects of 5-hydroxytryptamine on isolated strips of the guinea pig stomach, *Br. J. Pharmac.* 44 : 100-108, 1972.