

Sıçan Defonksiyone İnce Barsağı Üzerinde Octreotid'in Trofik Etkisi

TROPHIC EFFECTS OF OCTREOTIDE ON DYSFUNCTIONED SMALL BOWEL IN RATS

Alaeddin DİLSİZ*, Aytekin KAYMAKÇI*, Murad AKTAN**,
H.İbrahim KARABACAK***, Adil KARTAL****

* Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD,
** Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD,
*** Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD,
**** Dr.,Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, KONYA

Özet

Çalışmamızda sıçanların defonksiyone ince barsağı üzerinde octreotid'in (OCT, uzun etkili somatostatin analogu) etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışma 30 sıçanın defonksiyone ince barsağı üzerinde yapıldı. 15 cm uzunluğunda damar yapısı korunmuş jejunum anısı barsaktan izole edilerek mukus fistülü şeklinde iki ucu karna ağızlaştırıldı. Barsak devamlılığı jejunojejunostomi ile sağlandı. Sıçanlar her biri 15'er denekten oluşan iki gruba ayrıldı. Tüm hayvanlar oral yoldan izokalorik ve izonitrojenik olarak parenteral beslenme solusyonu ile beslendi. Buna ek olarak ikinci gruba 5 µg/kg/gün dozda octreotid asetate verildi. Birinci grup kontrol grubunu oluşturdu. Üçüncü haftanın sonunda tüm sıçanlara laparotomi yapılarak defonksiyone barsak segmentleri histopatolojik inceleme için rezeke edildi. Bu segmentlerde villus boyları ölçüldü ve goblet hücreleri sayıldı. İkinci grupta, defonksiyone segmentin villus boyları kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttı (p<0.001), goblet hücre sayısı ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı (p<0.001).

Sonuç olarak OCT izole barsak segmenti villusları üzerinde pozitif trofik etkiye sahipken goblet hücrelerinde bu etkiyi göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Octreotid, Defonksiyone barsak segmenti, Trofik etki

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:398-401

Summary

In this study, our aim was to investigate the effect of octreotide (OCT, a long-acting somatostatin analogue) in the dysfunctioned small bowel of rat.

The study was performed on isolated loop of small bowel in 30 rats. A vascularized jejunal loop, 15 cm in length, was prepared and separated from the intestine and its two ends brought out through the abdominal wall just as mucous fistula. Intestinal continuity was restored by jejunojejunostomy. The rats were divided into two groups, each of which had 15 animals. All groups had parenteral nutrition solution isocalorically and isonitrogenically by oral route. In addition to this, the second group received octreotide acetate (5 µg/kg/day). The first group acted as the control. At the end of the third week, all rats were under laparotomy. The isolated loop was resected for histological examination for length of villi and mucin (the number of goblet cells) were measured. In the second group, the length of villi increased significantly (p<0.001) in isolated loops compared with controls, but the number of goblet cells were decreased significantly (p<0.001).

In conclusion, OCT has positive trophic effect on isolated bowel villi but no effect on goblet cells.

Key Words: Octreotide, Dysfunctioned small bowel, Trophic effect

T Klin J Med Sci 1998, 18:398-401

Somatostatin (SMS) gastrointestinal sistemde ve pankreasta nöroendokrin hücreler tarafından salgılanır. Mide antrumu, pankreas adacık hücrelerinde ve duodenumda yüksek konsantrasyonda bu-

lunur, distal barsağa doğru gittikçe konsantrasyonu azalır. Mide ve pankreas salgılarını baskılar, barsaktan emilimi artırır, splanknik kan akımını azaltır, barsak motilitesini doza bağımlı olarak artırır veya azaltır. Bunların yanı sıra intestinal rejenerasyonu da inhibe edici etkisinden bahsedilmektedir (1). SMS'nin etki süresinin çok kısa olması nedeniyle klinikte pek kullanılmamaktadır. Onun yerine uzun etkili somatostatin analogu olan ve SMS ile aynı etkilere sahip Octreotid (OCT) en-

Geliş Tarihi: 25.03.1998

Yazışma Adresi: Dr.Alaeddin DİLSİZ
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi AD, KONYA

terokütanöz fistüllerin tedavisinde ve enterostomi kayıplarının kontrolünde başarıyla kullanılmaktadır (1,2).

Yukarıda verilen bilgilerin çok büyük bir kısmı fonksiyone insan veya hayvan barsakları üzerinde elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. İntestinal sistem sürekliliğinden ayrılmış fakat canlılığı organizmada süren defonksiyone segmentte (DS, içinden barsak içeriği geçmeyen) OCT'in nasıl bir etki yaptığı pek araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı DS'te OCT'in etkisini ortaya koymaktır.

Materyel ve Metod

Çalışma 1996 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Genel Cerrahi ve Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dallarının işbirliğiyle gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlığı 250-300 g olan Wistar albino türü 30 erkek rat kullanıldı. Özel kafeslerde barındırılan ratlar ameliyattan önce 12 saat süre ile aç bırakıldı. Eterle (inhalasyon anestezisi) uyutulan ratların karınları gerekli hazırlıklardan sonra steril koşullarda 4 cm'lik orta hat kesiyile açıldı. Treitz ligamanından 20 cm distalde 15 cm uzunluğunda bir jejunum segmenti vasküler yapısı korunarak intestinal sistemden ayrıldı. İntestinal süreklilik jejunojejunostomi ile sağlandı. Ayrılan segment serum fizyolojikle irrigasyondan sonra kesinin sol yanında iki ayrı jejunostomi (mukus fistülü) şeklinde karın duvarına ağızlaştırıldı. Postoperatif dönemde denekler bir gün deri altına isolyte M solüsyonu verilerek beslendi, sonra oral beslemeye geçildi. 3.günün sonunda ratlar 15'er deneklik 2 gruba ayrıldı;

1. gruptaki (kontrol grubu) denekler total parenteral beslenme (TPB) solüsyonu (1.5 g/kg/gün protein ve 100 kcal/kg/gün glukoz) ile oral olarak beslendi. Her deneğe ayrıca 350 cc içme suyu ayrı şişeye konularak verildi.

2. gruptaki (OCT grubu) deneklere ek olarak octreotide asetat (Sandostatin, Sandoz, E Hannover NJ) 5 µg/kg/gün iki doz halinde deri altına uygulandı.

Yirmibirinci günün sonunda tüm deneklere re-laparotomi yapılarak defonksiyone jejunum segmentleri çıkarıldı. Çıkarılan barsak segmentleri makroskopik olarak değerlendirildi. DS'lerden alınan örneklerden hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin ve Periyodik Asit Schiff (PAS) tekniğiyle boyandı. Işık mikroskopunda rastgele seçilen

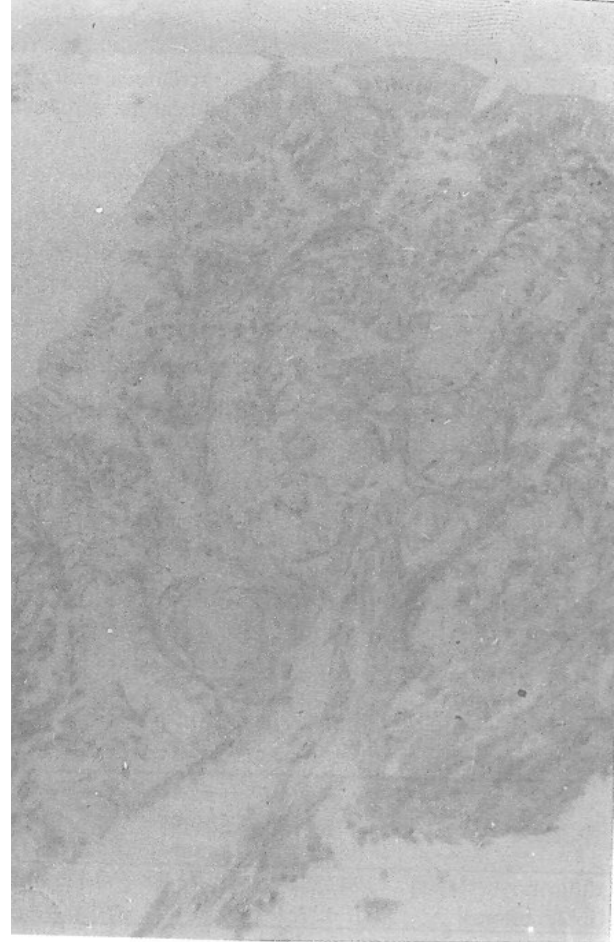
6 alanda (X40) objektif büyütme ile goblet hücreleri (müsin değerlendirilmesi için) sayıldı. Villüs boyaları da oküler mikrometre ile ölçülerek saptandı.

Tüm hayvanlarda defonksiyone segment oluşturma işlemi sırasında jejunumdan doku örnekleri alındı. Bu örneklerden elde edilen villüs boyu ve Goblet hücre sayısı değerleri normal değer olarak kabul edildi.

İki grup arasında ve kontrol grubu ile normal değerler arasındaki farkın istatistikî değerlendirilmesi için student t testi uygulandı.

Sonuçlar

Deneklerden kaybedilen olmadı. Makroskopik değerlendirmede kontrol grubunun DS'inde gözle görülür bir atrofi izlendi. Bu görünüm mikroskopik olarak da kanıtlandı (Şekil 1). Bu grupta villüs boylarında ve goblet hücre sayısında anlamlı azalma saptandı (p<0.001).



Şekil 1. Kontrol grubunda villüs atrofisi görülmektedir (HxE, X40).



Şekil 2. OCT grubunda goblet hücre sayılarında belirgin bir şekilde azalma ile birlikte villus boylarında artma görülmektedir (PAS, X40).

İkinci grupta (OCT grubu) DS'te villus boylarında kontrol grubuna göre uzama ($p<0.001$) görülürken, goblet hücrelerinde azalma ($p<0.001$) görüldü, kas tabakasında da kalınlaşma dikkati çekmiştir (Şekil 2). Kas tabakasındaki değerlendirmeler panoramik görüntüye göre olumlu bulunmuş, ancak teknik güçlük nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tüm gruplara ait villus boyları ve goblet hücre sayıları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. İzole segmentlerin villus boyları ve goblet hücre sayıları

	Normal değer	Grup I (kontrol)	Grup II (OCT)
Villus boyu	224±3.7	215±6.6*	248±14.5**
Goblet hücresi	313±2.9	24.0±1.7*	15.2±4.4**

Not: Değerler ortalama±SD olarak verildi.

* Normal değer ile karşılaştırıldığında $p<0.001$

** Grup I ile karşılaştırıldığında $p<0.001$

Tartışma

Literatürde beslenme desteklerinin defonksiyone barsak üzerindeki etkilerinin ne olacağı pek araştırılmamıştır. Çalışmamızda uygulanan modelde bir jejunum segmenti ikili mukus fistülü şeklinde karın duvarına ağızlaştırılmış ve fonksiyon dışı tutulan bu bölüme adeta parenteral beslenme özelliği kazandırılmıştır.

Barsak mukoza hücreleri kısmen lümen den beslenirler. Defonksiyone barsakta lümen içinden besin geçişi olmadığından mukozal atrofi görülür. Özellikle uzun süreli TPB (total parenteral beslenme) alan çocuklarda atrofi belirgin olarak ortaya çıkar. Kısa barsak sendromlu hastalarda, barsakların rejenerasyon ile adaptasyonu süresince TPB yapmak zorunluluğu, defonksiyone barsakta atrofının önüne geçecek önlemler almayı gerektirir. Daha önce yaptığımız çalışmada rhGH, L- glutamin ve çinkonun atrofiyi engellediği gösterilmiştir (3).

OCT'nin intestinal salgıları azalttığı, absorpsiyonu artırdığı ve stomal kaybı azalttığı bilinmektedir. Kısa barsak sendromlu ve proksimal jejunostomili hastalarda yüksek sıvı ve elektrolit kaybını kontrol altına almak için OCT etkin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca pankreatik ve enterokütanöz fistüllerde debiyi azaltarak fistülün daha erken kapanmasını sağladığı için uygulama alanı bulmuştur (4,5). Barsak motilitesi üzerindeki etkisi ise doza bağlıdır. Düşük dozlarda verildiğinde motiliteyi artırırken yüksek dozlarda inhibe etmektedir (1,6).

OCT'nin intestinal rejenerasyon üzerindeki etkilerini araştıran Thompson ve ark. (7) OCT'nin adaptif rejenerasyonu inhibe edeceğini ileri sürmüştür. Güçlü ve ark. da (8) sıçanlarda oluşturdukları kısa barsak sendromunda OCT'nin intestinal hiperplaziyi baskıladığını ortaya koymuşlardır. Son iki çalışmada kullanılan doz farmakolojik dozlardır (100-1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$), uygulama süresi ise 5-7 gündür. Bu yönleri ile çalışmamızdan farklıdır. OCT'nin daha düşük dozlarda (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) kullanıldığı klinik bir çalışmada, OCT'nin jejunostomili hastalarda duodenal villus boy ve genişliklerinde değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir (9). Ayrıca Yamaner ve ark. (10) barsak rezeksiyonundan sonra 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ dozda uygulanan OCT'nin anastomoz bölgesinde kollajen sentezini etkilemediğini ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda goblet hücre sayısında OCT'nin gastrointestinal salgıları inhibe edici etkisine paralel bir azalma saptanmıştır. Ancak villus boylarında farmakolojik dozlarla yapılan çalışmalardan farklı olarak artma kaydedilmiştir. Bu sonuç uyguladığımız doz ve sürenin farklı oluşu ile açıklanabilir. Çalışmamızda, klinik uygulamaya benzemesi açısından OCT 5 mg/kg/gün dozda ve uzun süreli (21 gün) uygulanmıştır. İntestinal motilitede olduğu gibi, OCT farmakolojik dozlarda intestinal villöz hiperplaziyi önlerken, düşük doz ve uzun süre uygulandığında bu etkisini göstermemektedir. Ancak yukarıda adı geçen farmakolojik çalışmalar fonksiyone barsakta yapılmış ve villöz hiperplazinin inhibe edildiği saptanmıştır (7,8). Modelimizde ise OCT defonksiyone barsakta gelişecek atrofiyi önleyici etki göstermektedir.

Sonuç olarak OCT defonksiyone barsakta villuslar üzerinde pozitif trofik etkiye sahiptir. Goblet hücreleri üzerinde ise bu etki gözlenmemektedir. Buna göre OCT sıçanların defonksiyone barsaklarında gelişecek mukozal atrofiyi önlemektedir.

KAYNAKLAR

1. Harris AG. Somatostatin and somatostatin analogues: Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. Gut 1994; Suppl 3:S1-S4.
2. Burroughs AK, Malagelada R. Potential indications of octreotide in gastroenterology: Summary of workshop. Digestion 1993; 54(Suppl 1):59-67.
3. Kartal A, Dilsiz A, Kaymakçı A, Duman S, Aktan M, Yol S. Trophic effects of recombinant human growth hormone (rhGH), zinc and glutamin on defonctioned small bowel in rats (abstract). Br J Surg 1996; 83(suppl 2):64.
4. Attai DJ, Marmon LM, Hoy GR. Successful management of a posttraumatic pancreatic fistula with somatostatin analog in e young child. Pediatr Surg Int 1993; 8:429-30.
5. Farthing MJG. Octreotide in the treatment of refractory diarrhoea and intestinal fistül. Gut 1994; Suppl 3:S5-S10.
6. Cullen JJ, Eagon JH, Kelly KA. Gastrointestinal peptide hormones during postoperative ileus: Effect of octreotide. Dig Dis Sci 1994; 39:1179-84.
7. Thompson JS, Nguyen BT, Harty RF. Somatostatin analogue inhibits intestinal regeneration. Arch Surg 1993; 128:385-9.
8. Güçlü ME, Yapılcan M, Parlak M, Gök H, Bavbek B, Ataseven A, Dizdaroğlu F, Güçlü U, Hevenk T. Deneysel kısa barsak sendromunda oluşan histopatolojik değişiklikler üzerinde octreotid asetatin etkileri. Klin Deney Cerrah Derg 1995; 3:93-5.
9. O'kefee SJD, Haymond MW, Bennet WM, Oswald B, Nelson DK, Shorter RG. Long-acting somatostatin analogue therapy and protein metabolism in patient with jejunostomies. Gastroenterology 1994; 107:379-88.
10. Yamaner S, Buğra D, Müslümanoğlu M, Bulut T, Çubukçu O, Ademoğlu E. Effects of octreotide on healing of intestinal anastomosis following small bowel obstruction in rats. Dis Colon Rectum 1995; 58:308-12.