

Mekanik İntestinal Obstruksiyonlu Ratlarda Somatostatin Analogu SMS 201- 995 (Octreotide) ve Omeprazolun Etkileri

Celaeddin DEMİRCAN*, Sait KAPICIOĞLU**, İbrahim KUŞKONMAZ***, Abdullah TAŞKIN****, Murat GÜNAYDIN*****, Nadir KAYA**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

*** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

**** Samsun Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

***** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı

ÖZET

Çalışmanın amacı: Uzun etkili somatostatin analogu SMS 201-995 (Octreotide) ve bir proton pompa inhibitörü olan omeprazolun mekanik incebarsak obstruksiyonu oluşturulmuş rat modelindeki etkilerini incelemektir.

Materyal ve metod: Denei için ortalama ağırlığı 150-200 gr olan erkek albino ratlar kullanıldı. Ratlar 24 saat süreyle aç bırakıldı. Eter inhalasyonu ile anestetize edildikten sonra laparotomi yapılarak terminal ileumda 10 cm.lik kapalı lup oluşturuldu. Ratlar 8 saatte bir subkutan olarak somatostatin analogu 50 µg/kg (n:10), salin 0.5 ml (n:10) ve omeprazol 7 mg/kg (tek doz verildi, sonraki dozlar salin olarak verildi) (n:10) almak üzere randomize edildiler. Tedavinin başlangıcından 24 saat sonra ratlar sakrifiye edildi ve barsakları çıkarıldı. Lup ağırlıkları ve luminal volümleri ölçüldü, pH ve elektrolit (sodyum, klor ve potasyum) analizleri yapıldı. Barsak lupları histolojik olarak incelendi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında somatostatin analogu ve omeprazol tedavileri ile ince barsakta lup ağırlığı, luminal volüm, sodyum, klor, potasyum konsantrasyonları, pH değeri ve obstrükte barsakların makroskopik ve mikroskopik incelenmesinde anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç olarak; İntestinal obstruksiyonlu bu rat modelinde 24 saatlik somatostatin analogu ve omeprazol tedavileri ile belirgin bir yarar sağlanmadı.

Anahtar Kelimeler: İntestinal obstruksiyon. Somatostatin analogu. SMS 201-995. Octreotide. Omeprazol.

The Effects of Somatostatin Analogue SMS 201-995 (Octreotide) and Omeprazole on Mechanical Intestinal Obstruction in Rats SUMMARY

Objective: This study was designed to test the effects of a long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 (Octreotide) and omeprazole, a proton pump inhibitor, on experimental intestinal obstruction in rat model.

Methods: Albino male rats (average weight, 150-200 gr) were used for experiment. Rats were fasted for 24 hours. After they were anesthetized by inhalation with ether, the laparotomy were made for construction of a 10 cm closed-loop of terminal ileum. The rats were randomized to receive SMS 201-995 (Octreotide) 50 µg/kg (n:10), saline 0.5 ml (n:10) and omeprazole 7 mg/kg (n:10) subcutaneously every 8 hours. Omeprazole was given only one dose, the other 2 doses were given as saline. Twenty four hours after the first dose of treatment the rats were sacrificed and the small bowel removed. The weight of closed-loops and the volume of luminal contents were measured. pH and electrolytes (sodium, potassium, chloride) were analysed and the loops were examined histologically.

Results: No significant changes in intestinal loop weight, luminal volume, sodium, potassium, chloride density, pH level and the gross and microscopic pathologic features of intestinal distension were observed with somatostatin analogue and omeprazole treatments when compared to control group.

Conclusion: In this rat model of intestinal obstruction, the treatment with somatostatin analogue and omeprazole for 24 hours did not appear beneficial.

Keywords: Intestinal obstruction. Somatostatin analogue. SMS 201-995. Octreotide. Omeprazole.

Geliş Tarihi: 19.11.2003

Kabul Tarihi: 25.03.2003

Yrd. Doç. Dr. Celaeddin DEMİRCAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

16059-BURSA

Tel: (0224) 442 84 00/1297

E-mail: demircan@uludag.edu.tr

Mekanik incebarsak obstruksiyonu; incebarsaklarda distansiyon, strangülasyon, vasküler zedelenme ve

nekroz ile sonuçlanan, önemli morbidite ve mortalite hızına sahip bir sorundur. Tam obstruksiyonların tedavisi esas olarak cerrahidir, kısmi obstruksiyonlarda ise konservatif tedavi başlanıp yanıt alınmazsa cerrahi uygulanmaktadır. Bu nedenle strangülasyon ve barsak nekrozuna yol açan distansiyon gelişiminin önlenmesi önemlidir.^{1,2}

Somatostatin geniş spektrumlu bir biyolojik aktiviteye sahip inhibitör etkili bir peptiddir. Gastrointestinal

sistemde pankreas, mide, incebarsak mukozası ve myenterik nöronlarda bulunur ve hepatik safra sekresyonunu, pankreatik sekresyonu, mide asit sekresyonunu azaltmakta, intestinal geçişi yavaşlatmaktadır³⁻⁸. Ayrıca incebarsakta su ve elektrolit absorpsiyonunu stimüle ve su sekresyonunu inhibe ettiğinden dolayı bu ilaç mekanik obstruksiyonun yol açtığı distansiyonu azaltabilir⁸⁻¹¹.

Omeprazol; mide asit salgısını çok güçlü bir şekilde bloke eden benzoimidazol türevi bir ilaçtır. Parietal hücrelerde proton pompası da denen H⁺, K⁺-ATPaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek etki gösterir¹². Gastrik asit sekresyonu yanısıra gastrik volümü de azaltıcı etkisi vardır^{13,14}. Bu nedenle omeprazolun mekanik incebarsak obstruksiyonundaki distansiyonu azaltmada katkısı olabilir.

Mekanik incebarsak obstruksiyonunun tedavisinde; komplikasyonlara neden olan aşırı distansiyonun önlenmesinde veya gelişiminin geciktirilmesinde ya da kısmi obstruksiyonu olan hastalarda cerrahi gerekliliğini azaltmada yukarıda belirtilen etkilerinden dolayı somatostatin ve omeprazolu deneysel kapalı lup ileal obstruksiyonlu rat modelinde kullanarak test etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Deney için ortalama ağırlığı 150-200 gr olan albino erkek ratlar kullanıldı. Deney öncesi ratlar 24 saat aç bırakıldı, fakat bu sürede serbestçe su içmelerine izin verildi. Ratlar eter inhalasyonu ile anestezize edildikten sonra laparotomi yapılarak terminal ileumun distal 10 cm.lik kısmında kapalı lup oluşturuldu. Randomize olarak her grupta 10 rat olmak üzere somatostatin, kontrol ve omeprazol grupları oluşturuldu. Somatostatin grubuna SMS 201-995 (Octreotide) (Sandoz Pharm Co, İsviçre); 50 µg/kg, kontrol grubuna salin; 0.5 ml ve omeprazol grubuna ise Gastroloc (Pharma-Stern, Almanya); 7 mg/kg subkutan olarak verildi. Somatostatin ve kontrol gruplarına aynı dozlar 8 saat arayla 2 kez tekrarlanırken omeprazol grubuna ise 8. ve 16. saatlerde 0.5 ml salin enjeksiyonu yapıldı. Aç bırakılan ratlar 24 saat sonra eter inhalasyonu ile sakrifiye edildi ve incebarsakları çıkarıldı. Kapalı lup ve proksimal ince barsak ağırlıkları ile kapalı lup içeriğinin volümü ölçüldü ve bu içerikteki elektrolitler (sodyum, klor, potasyum) ve pH otoanalizör ile değerlendirildi. Kapalı lup ile proksimal incebarsağın makroskopik patoloji skorları rat gruplarını bilmeyen 2 gözlemci tarafından barsak distansiyonu ve ödem (0-3 puan), peteşi ve hemoraji (0-3 puan), eritem ve siyanoz (0-3 puan), nekroz (0-2 puan), adezyon (0-1 puan), perforasyon ve serbest peritoneal sıvı (0-1 puan) bulunup bulunmadığına göre (0: normal skor, 13: maksimum skor) hesaplandı. Daha sonra da kapalı

lup ile proksimal lupun bir kısmı formalinle tespit edildi. Rat gruplarını bilmeyen bir patolog tarafından parafin bloklardan 6 µ'luk kesitleri yapılan ve hematoxilen-eosin ile boyanan preparatlar histolojik olarak incelendi ve ödem (0-3 puan), enflamasyon (0-3 puan), hemoraji (0-3 puan) ve mukozal nekroz (0-3 puan) açısından değerlendirilerek mikroskopik patolojik skorları (0: normal skor, 12: maksimum skor) belirlendi.

Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. 3 grubu birbiri ile karşılaştırmada parametrik olmayan istatistiksel test olan Kruskal Wallis testi kullanıldı. p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma gruplarında ölçülen tüm parametreler Tablo I'de toplu olarak gösterilmiştir. Çalışma gruplarındaki ratların ortalama ağırlıkları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Tablo I- Çalışma gruplarındaki tüm parametreler (Ölçülen değer ± Standart sapma).

Parametreler	Grup I (Somatostatin)	Grup II (Kontrol)	Grup III (Omeprazol)
Ağırlık (gr)	172.3±14.3	170.8±15.5	175.6±16.5
Kapalı lup ağırlığı (gr)	4.05±0.83	4.45±0.55	4.15±0.78
Proksimal lup ağırlığı (gr)	1.25±0.26	1.35±0.24	1.35±0.24
Lümen volümü (mL)	2.92±0.78	3.36±0.51	3.11±0.75
pH	11.52±2.36	12.07±2.55	11.74±1.72
Sodyum (mEq/L)	137.0±3.36	136.3±2.9	138.5±2.95
Klor (mEq/L)	67.4±12.89	60.9±9.89	70.7±12.61
Potasyum (mEq/L)	11.11±1.17	11.19±0.96	11.83±0.82
Kapalı lup makroskopik skor	3.98±1.14	4.58±0.96	4.61±1.23
Proksimal lup makroskopik skor	1.09±0.16	1.13±0.16	1.23±0.29
Kapalı lup mikroskopik skor	4.8±2.04	6.0±1.56	5.4±2.06
Proksimal lup mikroskopik skor	1.5±0.52	1.6±0.69	1.9±0.31

Tüm parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Somatostatin ve omeprazol gruplarında kapalı lup ağırlığında, proksimal lup ağırlığında ve kapalı lup lümen volümünde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Kapalı lup lümen içeriğindeki pH ve elektrolit (sodyum, klor, potasyum) konsantrasyonları arasında da çalışma grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Mekanik İntestinal Obstruksiyonlu Catlarda...

Tedavi gruplarını bilmeyen 2 gözlemcinin birbirinden bağımsız olarak barsak distansiyonu ve ödem, peteşi ve hemoraji, eritem ve siyanoz, nekroz, adezyon, perforasyon ve serbest peritoneal sıvı bulunup bulunmadığına göre değerlendirdikleri kapalı ve proksimal lup makroskopik skorlarında (0 puan: normal skor, 13 puan: maksimal skor) tüm gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Yine tedavi gruplarını bilmeyen bir patologun ödem, enflamasyon, hemoraji ve mukozal nekroz bulunup bulunmadığına göre değerlendirdiği kapalı ve proksimal lup mikroskopik skorlarında (0 puan: normal skor, 12 puan: maksimal skor) tüm gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tartışma

Mekanik ince barsak obstruksiyonunda tıkanan kısmın proksimalinde gastrik, pankreatik ve bilier sekresyonların birikmesine, intestinal lümeninden su ve sodyum absorpsiyonunun azalmasına ve bu segmentin lümenine su ve sodyum sekresyonunun artmasına bağlı olarak ilerleyici distansiyon gelişir. Bu distansiyon arttıkça intraluminal basınç venöz drenajı engelleyecek bir düzeye ulaşır, barsak duvarında iskemi ve nekroza yol açar^{1,2}.

Fizyopatolojideki bu olaylar çeşitli deneysel çalışmalarla da gösterilmiştir. Köpeklerde intestinal obstruksiyonlu in vivo model oluşturularak yapılan bir çalışmada kapalı segmentte su ve sodyum absorpsiyonunun azaldığı, intraluminal su ve sodyum sekresyonunun ise arttığı ve distansiyon geliştiği bulunmuştur¹⁵. Bu bulgular ileostomili insanlarda balonla geçici ileal obstruksiyon oluşturularak yapılan bir çalışmada da teyid edilmiştir¹⁶. Azalan absorpsiyon ve artan sekresyonla birlikte distandü, obstrükte segmentlerde bir kısır döngü oluşmaktadır.

SMS 201-995 (Octreotide) uzun etkili bir somatostatın analogu olup subkutan kullanılabilir. Somatostatının in vitro olarak tavşan ileumunda su ve elektrolit absorpsiyonunu artırdığı ve jejunumda su sekresyonunu azalttığı, ayrıca gastrik, pankreatik ve bilier sekresyonu inhibe ettiği birçok çalışma ile gösterilmiştir⁴⁻¹¹.

Mekanik ince barsak obstruksiyonlarında somatostatın kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bir çalışmada somatostatın-14'ün etkisi kapalı lup ileal obstruksiyonlu tavşan modelinde incelenmiş; obstruksiyonla beraber ve obstruksiyondan 6 saat sonra devamlı IV-infüzyon şeklinde verilen somatostatın-14 ile kontrol grubuna göre kapalı lup lümen volümünde, sodyum ve potasyum outputunda, makroskopik ve mikroskopik patolojik skorlarda anlamlı azalma gözlenmiştir¹⁷. İnsanlarda yapılan bir çift kör klinik çalışmada ileal obstruksiyonlu 54 has-

taya 48 saat süreyle IV-infüzyon şeklinde somatostatın-14 verilmiş ve cerrahi gerekliliği azaltmada kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Cerrahi sırasında incelenen proksimal barsak segmentinde ise somatostatın grubunda distansiyon derecesi ve nekroz oranı daha az bulunmuştur¹⁸. Başka bir çalışmada octreotide proksimal jejunal obstruksiyon yapılan farelerde yaşam süresini kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla uzatırken distal ileum obstruksiyonu yapılan farelerde ise yaşam süresindeki artış anlamlı bulunmamıştır¹⁹.

Çalışmamızda kapalı lup intestinal obstruksiyon yapılan ratlarda kapalı segmentte belirgin distansiyon yanısıra siyanoz ve peteşiler de gözlemlendi. Somatostatın verilen grupta kapalı lup ağırlığı, lümen volümü, makroskopik ve mikroskopik patolojik skorlarda azalma eğilimi olmasına rağmen kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer bir çalışmada SMS 201-995'in etkisi kapalı lup ileal obstruksiyonlu rat modelinde incelenmiş; obstruksiyon oluşturulduktan 6 saat sonra tedavi başlanmış ve 12 saatte bir SMS 201-995 (subkutan) zerkedilmiştir. 24 ve 48 saat sonra incelenen rat gruplarında 48. saatte etkilerde daha belirgin olmak üzere kontrol grubuna göre lup ağırlıklarında azalma ve kapalı lup kan akımında artma saptanmıştır²⁰. Buna göre obstruksiyonda tedavi süresi arttıkça somatostatının iyileştirici etkisi kontrol grubuna göre daha belirgin olabilir.

Omeprazol gastrik asit sekresyonunu güçlü bir şekilde bloke etmesinin yanısıra gastrik volümü de azaltmaktadır. Bir çalışmada cerrahiye giden hastalarda 1 ve 3 saat önce omeprazol IV verilerek gastrik pH ve volümü incelenmiş ve omeprazol verilen grupta kontrol grubuna göre gastrik volümde anlamlı azalma saptanmıştır¹⁴. Omeprazolun eksokrin pankreatik sekresyon üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da etkisiz olduğu gösterilmiştir²¹. Omeprazolun sadece parietal hücrelerde etkili olması, ince barsaklarda ve pankreasta parietal hücre bulunmaması nedeniyle gerek eksokrin pankreatik sekresyon üzerine ve gerekse de intestinal su ve elektrolitlerin absorpsiyonu ve sekresyonu üzerine etkisi bulunmamaktadır. Omeprazolun gastrik volümü azaltıcı etkisi belirgin olsa da incebarsak obstruksiyonunda distansiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler üzerine etkisizdir. Biz de çalışmamızda mekanik ince barsak obstruksiyonunda omeprazolun etkisiz olduğunu gözledik.

Sonuç olarak; deneysel kapalı lup ileal obstrüksiyonlu rat modelinde 24 saatlik somatostatın ve omeprazol tedavisi ile kontrol grubu arasında distansiyon gelişimini geciktirme açısından parametrelerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistiksel analizini yapan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalından Dr. İlker Ercan'a çok teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Schwartz SI. Manifestations gastrointestinal diseases. In Schwartz SI (ed). Principles of surgery. 5th edition. New York. Mc Graw-Hill Book Company; 1989.1061-102.
2. Brolin ER. Partial small bowel obstruction. Surgery 1984;95 (2):145-9.
3. Polak JM, Bloom SR. Somatostatin localization in tissues. Scand J Gastroenterol 1986;21 (Suppl 119):11-21.
4. Magnusson I, Einarsson K, Angelin B, Nyberg B, Bergström K, Thulin L. Effects of somatostatin on hepatic bile formation. Gastroenterology 1989;96:206-12.
5. Fisher RS, Rock E, Levin G, Malmud L. Effects of somatostatin on gall bladder emptying. Gastroenterology 1987;92:885-90.
6. Creutzfeldt W, Lemcke B, Fölsch UR, Chleser S: Effects of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans. Am J Med 1987;82 (Suppl 5B):49-54.
7. Maouvo D, Morisset J. Modulation of pancreatic secretion of individual digestive enzymes in octreotide (SMS 201-995) - infused rats. Pancreas 1997;14:47-57.
8. Krejs GJ. Physiological role of somatostatin in the digestive tract: Gastric acid secretion, intestinal absorption and motility. Scand J Gastroenterol 1986;21 (Suppl 119):47-53.
9. Guandalini S, Kachur JF, Smith PL, Miller RJ, Field M. In vitro effects of somatostatin on ion transport in rabbit intestine. Am J Physiol 1980;238:G67-G74.
10. Dharmasathaphorn K, Binder HJ, Dobbins JW. Somatostatin stimulates sodium and chloride absorption in the rabbit ileum. Gastroenterology 1980;78:1559-65.
11. Dharmasathaphorn K, Sherwin RS, Dobbins JW. Somatostatin inhibits fluid secretion in the rat jejunum. Gastroenterology 1980;78:1554-8.
12. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. Drugs 1986;32:15-47.
13. Elander B, Fellenius E, Leth R, Olbe L, Walmark B. Inhibitory action of omeprazol on acid formation in gastric glands and on H⁺,K⁺ ATPase isolated from human gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 1986;21:268-72.
14. Cruickshank RH, Morrison DA, Bamber PA, Nimmo WS. Effect of IV omeprazole on the pH and volume of gastric contents before surgery. Br J Anaesth 1989;63:536-40.
15. Shields R. The absorption and secretion of fluid and electrolytes by the obstructed bowel. Br J Surg 1965;52:774-9.
16. Wright HK, O'Brien JJ, Tilson MD. Water absorption in experimental closed segment obstruction of the ileum in man. Am J Surg 1971;121:96-9.
17. Mulvihill SJ, Pappas TN, Fonkalsrud EW, Debas HT. The effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction. Ann Surg 1988;207 (2):169-73.
18. Bastounis E, Hadjinikolaou L, Ioannou N, Papastamatiou M, Toubis E, Makri G. Somatostatin as adjuvant therapy in the management of obstructive ileus. Hepatogastroenterol 1989;36:538-9.
19. Gittes GK, Nelson MT, Debas HT, Mulvihill SJ. Improvement in survival of mice with proximal small bowel obstruction treated with octreotide. Am J Surg 1992;163:231-3.
20. Nott DM, Ellenbogen S, Yates J, Nash J, Jenkins SA. Effect of SMS 201-995 (Octreotide) in ameliorating the complications of small bowel obstruction in rats. Gut 1990;31 (5):A591.
21. Katschinski M, Dittmar F, Wank U, Arnold R, Adler G. Effect of omeprazole and ranitidine on human exocrine pancreatic secretion. Eur J Gastroenterol Hepatology 1991;3 (8):641-7.