ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

BARSAK TIKANMALARININ TEDAVİSİNDE OCTREOTİDE (SENTETİK SOMATOSTATİN ANALOĞU) KULLANIMININ YERİ

Dr. Mehmet İlhan YILDIRGAN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM—1993

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

BARSAK TIKANMALARININ TEDAVİSİNDE OCTREOTİDE (SENTETİK SOMATOSTATİN ANALOĞU) KULLANIMININ YERİ

Dr.Mehmet İlhan YILDIRGAN

Uzmanlık Tezi

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
24917
KÜTÜPHANESİ

Erzurum - 1993

5963-93

Cerrahi eğitimimde emeği geçen sayın hocalarım; Prof.Dr.Tahsin DEMİRTAŞ, Prof.Dr.Dursun AKDEMİR, Prof.Dr.Durkaya ÖREN, Yrd.Doç.Dr.Kemal KARAKAŞ, Doç.Dr.Ertuğrul ERTAŞ (Tez Hocam), Yrd.Doç.Dr.Murat POLAT, Yrd.Doç.Dr.Selçuk ATAMANALP ve Yrd.Doç.Dr.K.Yalçın POLAT'a saygı ve şükranlarımı, değerli çalışma arkadaşlarıma, sevgi ve teşekkürlerimi sunmayı borç biliyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
Somatostatin ve Octreotide	3
Somatostatin ve Octreotide'in Bulunması ve Gelişmesi	3
Somatostatin ve Octreotide'in Yapıları	3
Somatostatin Hücrelerinin Anatomik Dağılımı	5
Somatostatin ve Octreotide'in Etkileri	6
Somatostatin ve Octreotide'in Klinik Kullanımı	7
Barsak Obstrüksiyonları	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	16
6. SONUÇLAR	21
7. ÖZET	22
8. KAYNAKLAR	23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Barsak tıkanması, gaz ve feçes çıkışının durması veya barsak içindeki muhtevanın patolojik nedenlerle distal tarafa geçişinin durması olarak tanımlanabilir[1-4]. Barsak tıkanmaları insanlık tarihi kadar eski bir problemdir. Cerrah akut barsak tıkanıklığı ile ilgili bir vaka için çağrıldığında kötü ve tehlikeli bir acil durum ile karşı karşıyadır[4].

Barsak tıkanıklıkları cerrahi kliniklerde önemli sayıda yatak işgal eden, mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıklardır[2-5]. Akut karın tanısı ile yatan hastaların yaklaşık % 20'sinde barsak tıkanıklığı belirti ve bulguları vardır [3,5,6]. Tüm cerrahi hastalar göz önüne alındığında oranın % 5 civarında olduğu görülmektedir [5]. Mortalite oranları ise % 5-10 civarındadır [2, 4, 5]. Cerrahi kliniklerde bu kadar çok yatak işgal eden ve oldukça yüksek bir mortaliteye sahip bu klinik tablonun iyi değerlendirilmesinin ve gerekli dikkatin sarfedilmesinin önemi açıktır.

Barsak tıkanıklıklarında tedavinin başarısı erken teşhis, tecrübeli bir yaklaşım, etkenin ortadan kaldırılması ve tıkanıklığın patolojik etkilerinin tedavisine bağlıdır [3,4]. Çünkü geciken vakalarda sıvı-elektrolit dengesi bozulacak, toksik komplikasyonlar ve (obstrüksiyon basit dahi olsa) barsak gangreni gelişecektir[1, 3-5,7]. Bundan dolayı barsak tıkanıklığı olan hasta cerrahi yöntemlerle tedavi edilecek olsa bile bir takım medikal tedavilere tabi tutulmalıdır. Cerrahi mortalite ve morbiditeyi yakından ilgilendirmesinden dolayı tıp ilmi bu konuyu yakından incelemiştir. Önceleri intravenöz sıvı verilmesi ile başlanan çalışmaların en son basamaklarından birisi, barsaklara sıvı-elektrolit salınımını engelleyen maddelerin verilmesi olmuştur [1-4, 7,8].

Somatostatin etkileri uzun zamandan beri bilinen bir tetradekapeptiddir [7,9-15]. Yarılanma süresi oldukça kısa olan doğal somatostatinin tedavide kullanım alanı kısıtlıdır [16-21]. Yapılan araştırmalarda yarılanma süresi çok daha uzun olan, yapı ve etki bakımından doğal somatostatine benzeyen bir sentetik madde elde edilmiştir [15, 17, 20,21]. Bundan sonra kullanım alanı genişleyen octreotide adlı bu maddenin gastrointestinal salgılar üzerinde azaltıcı bir etki yaptığı tespit edilmiştir [15, 17, 20, 22-24]. Bu çalışmanın amacı, kontrollü deneysel bir çalışmada, mekanik barsak tıkanmalarında somatostatinin; barsak içine olan sıvı ve elektrolit kaybının miktarına , mortaliteye ve kapalı loop tıkanmalarda barsak duvarındaki

histopatolojik değişikliklere etkisini araştırmak, dolayısıyla inkomplet ve komplet tıkanmalarda somatostatinin kullanımını, klinik uygulanabilirliğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Somatostatin ve Octreotide

Somatostatin ve Octreotide'in Bulunması ve Gelişmesi

Somatostatin (SMS), sıçan hipotalamusunda growth hormon (GH) salgılayan faktör dağılımının incelenmesi esnasında, GH salınımını inhibe eden bir faktör olarak Krulich ve arkadaşları tarafından tesadüfen tespit edilmiştir [12, 25]. GH salınım inhibitör aktivitesi 1972 yılında GH salgılayan faktörü araştıran başarısız bir araştırma esnasında Guillemine tarafından yeniden keşfedildi [12, 14, 26]. SMS'nin ilk sentez ve izolasyonu ise 1973 yılında[13] Guillemine ve Brazeau tarafından gerçekleştirilmiştir [15,17]. SMS growth hormon salınımını inhibe eden hormon veya somatotropin salınımını inhibe eden hormon olarak da bilinir [12,26].

Octreotide 1982 yılında tanımlanmıştır [15,21].

SMS ve Octreotide'in Yapıları

Başlangıçta GH sekresyonunun düzenlenmesinde 14 aminoasitli (aa) bir tetradekapeptid olarak bilinen SMS'nin çeşitli türlere spesifik varyantları ve daha büyük prohormon formlarından oluşan geniş bir aile olduğu tespit edildi [12]. SMS ve SMS ile ilişkili peptidler insan dışında angler ve kedi balıklarında, domuzda, sıçanda ve diğer bazı memelilerde bulunur [12,27]. SMS tespit edilen organizmaların en ilginci bir protozoadır. Aynı türler içinde bile SMS için birden fazla gen kodlaması olabilir. Örneğin angler balığı adacık hücrelerinde rekombinant tekniklerle gösterilen memeli SMS'nine benzeyen SMS I ve SMS I'e oldukça benzeyen fakat bir takım farklılıklar gösteren SMS II vardır. Diğer tekniklerin kullanılması ile de 9 farklı gen ürünü balık pankreas adacıklarında gösterilmişlerdir [12].

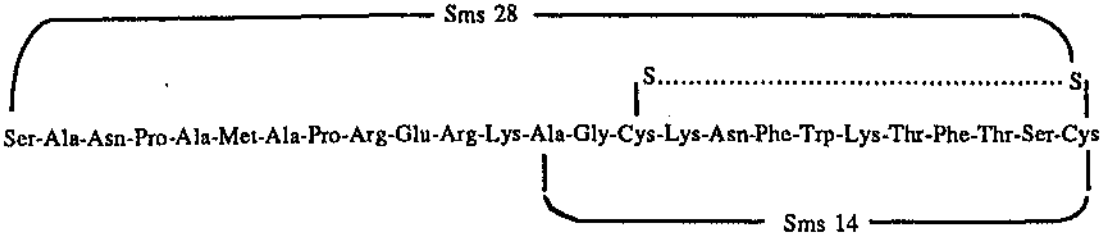
SMS 3. kromozomun uzun kolu üzerine lokalize olmuş bir gen tarafından üretilir ve hücresel ürünü 116 aa içeren bir proteindir (preprosomatostatin) [18]. Bu ürün önce 92 aa'li prosomatostatin'e [18] daha sonra temel biyolojik aktiviteye sahip 14 aa içeren molekül ağırlığı 1640 olan SMS 14 ve 28 aa içeren molekül ağırlığı 11500 olan SMS 28'e çevrilir [18, 28, 29]. SMS 28'in sıçan hipotalamusunda varlığı gösterilen bir enzim yardımıyla SMS 14'e dönüşebildiği gösterilmiştir [14]. SMS'nin farklı formları değişik fonksiyonlar görürler. Örneğin SMS 28 insülin sekresyonunun supresyonunda SMS 14'den daha güçlüdür. SMS 28 mezenterik dolaşımı, oksijen uptake'ini veya intestinal motiliteyi etkilemez [12]. SMS 14'ün köpeklerde asit sekresyonunu SMS 28'den 10 kez daha güçlü inhibe ettiği

gösterilmiştir. SMS 14, SMS 28'den daha kısa bir yarı ömre sahiptir (Sırasıyla 0.57 ± 0.66 dk, 2.84 ± 0.15 dk) [14].

SMS'nin kandan temizlendikten sonra ne olduğu bilinmemektedir [14]. Fakat renal yetmezliği olan hastalarda plazma klirensinin azalması ilacın eliminasyonunda renal bir komponentin olduğunu göstermektedir [14,15].

SMS infüzyonunun kesilmesi, bir çok durumda rebound etkisi yapar. Bu fenomenin mekanizması belli değildir ve muhtemelen geçicidir. Çünkü SMS'nin reinfüzyonu kısa bir aradan sonra istenen etkileri yeniden yapar [14].

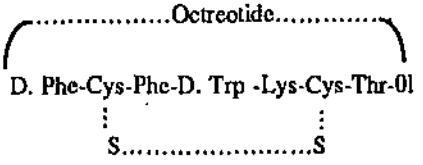
İlk önce hipotalamustan izole edilen SMS [9,21,29] disülfid bağları ile bağlanmış bir tetradekapeptiddir [7, 9-14, 16, 22]. Kimyasal yapısı Tablo 1'de gösterilmiştir [8,14-18, 28, 30].



Tablo 1. SMS'nin kimyasal yapısı

SMS üreten hücreler ya nöronlar ya da endokrin hücrelere benzer D hücreleridir [14,15,18]. SMS'nin etki süresi 1-2 dk olup çok kısadır [17, 18]. Bu muhtemelen plazma ve doku peptidazları tarafından hızlı metabolize edilmesine bağlıdır [18].

Octreotide (Somatostatin 201-995) biyolojik olarak aktif siklik hekzapeptid olan SMS'den elde edilen bir oktapeptitdir [22]. Etki süresi 75-90 dk kadar olup SMS'den daha uzundur [15,17,20,21,31,32]. SMS'nin etki süresinin kısalığı ve infüzyon şeklinde verilme gereği tedavi alanındaki etkinliğini kısıtladığından otreotide'nin kullanım alanı genişlemiştir [18-20, 32-34]. Octreotide subkutan yollada kullanılmaktadır [13,18,25,31-35]. Octreotide'in kimyasal yapısı Tablo 3'de gösterilmektedir [8,15, 20, 28].



Tablo 3. Octreotide'in kimyasal yapısı.

Octreotide'in formakolojik etkileri tabii hormon SMS'ne bazı fizyolojik cevaplardaki farklılıklar dışında benzerdir [15,17,31,36]. Octreotide hipofizer GH salınımının suprese edilmesinde SMS'den daha etkindir [17, 32,37]. Pankreas adacık hücrelerinden insülin salınımının suprese edilmesindeki etkinliği tartışmalıdır [17,32]. Fakat intestinal yapı ve fonksiyondaki etkileri benzerdir [35].

SMS Hücrelerinin Anatomik Dağılımı

Mide ve Barsaklar : SMS ihtiva eden epitelyal hücreler tüm hayvan türlerinin sindirim kanalında mevcuttur [12,29]. Bu epitelyal hücrelere D hücreleri denir. İnsanlarda bu hücrelerin yoğunluğu mideden kolonun distaline gidildikçe azalır [12]. Midenin özellikle antral bölgesi SMS ihtiva eden epitelyal hücrelerden zengindir [12, 15]. Mide ve barsakların kriptalarının derinliklerinde bulunan bu hücreler, mikrovilluslar yardımıyla lümenle temas ederek, özellikle hidrojen iyonları ve bazı gıdalarla olan barsak muhtevasındaki değişiklikleri algılayarak SMS salınımını düzenlerler. SMS barsak duvarındaki intertisyel boşluk içine sekrete edilir ve buradan venöz kan drenajı ile barsak lümeni içine girer. Barsak duvarında SMS, SMS tarafından inhibe edilen gastrin, barsak glukagonu, sekretin ve kolesistokinin sekrete eden diğer barsak epitel membranlarında lokalize olan reseptörlerle temas haline gelir. Barsaklar ekstrensek sistem yanında, submukozal ve myenterik pleksuslarda lokalize SMS salgılayan nöronların oluşturduğu intrensek sistem tarafından da innerve edilirler. Çünkü barsak SMS'ni barsağa gelen sinir uyarıları bloke edilse dahi değişmez. Bu ise, intrensek sistemin barsaktaki SMS bulunduran sinir fibril aktivitesine önemli katkıda bulunduğunu gösterir [12].

Pankreas : SMS pankreastaki D hücrelerinden salgılanır [9, 13, 14] ve pankreatik sinir uçlarında bulunur [12]. Düzensiz bir şekilde dağılan D hücreleri, β ve α hücreleri ile yakın ilişkidedirler [9, 13, 37]. Bu yakın ilişkiden dolayı SMS'nin yaygın ve/veya lokal (Parakrin) kontrol sağlayacağı düşünülmüş, fakat son çalışmalar, adacıklardan salgılanan SMS'nin glukagon ve insülin salgılayan hücrelere kan yoluyla ulaşan SMS'den daha az girebildiğini göstermiştir [12].

Sinir Sistemi : Somatostatinerjik nöronlar hipotalamusta[9, 16], hipofizde, beyin sapı, spinal kord ve limbik sistemde bulunurlar [12,14,17,22,29,38]. Beyin korteksinin bütün parçaları somatostatinerjik nöronlar ihtiva ederler [12]. Somatostatinerjik fibriller ayrıca ağrı, ışık, ısı, dokunma, görme, işitme ve muhtemelen visseral afferentleri içine alan bütün sensoriyal sistemlere uzanırlar[12].

Diğer Organ Dağılımları : Tükrük bezinin D hücreleri ve tükrüğün SMS ihtiva ettiği tespit edilmiştir [12,14].

İnsan thyroid bezindeki parafolliküler (C hücreleri) hücrelerin bir kısmı SMS içerir [12,14], bir kısım hücreler ise yalnızca kalsitonin bulundururlar [12]. SMS'nin kalsitonin sekresyonunu inhibe ettiği öne sürülmektedir [12].

İnsan böbreğinde SMS 14'e benzeyen bir peptid tespit edilmiştir. Renin salınımı SMS tarafından inhibe edilir. SMS köpek böbreğinde vazopresinin antidiüretik etkisini bloke eder [12].

SMS ve Octreotide'in Etki Mekanizması

SMS yüksek afiniteli reseptörlere muhtemelen guanosin trifosfat (GTP) bağlayan proteinlere bağlanır. SMS hücrelere bağlandığı zaman guanosin nukleotid düzenleyici subunitleri aktive eder. Bu ise membrana bağlı adenilat siklazı inhibe eder ve membrandan K^+ geçişini artırır. Sonuçta hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyeleri azalır ve bu cAMP seviyelerine bağlı etkilere neden olur. K^+ iletimindeki artış hiperpolarizasyon yapar ki bu voltaj duyarlı kanallar boyunca Ca^{++} geçişini azaltır. Neticede hücre içi Ca^{++} konsantrasyonu azalır. Bu SMS'nin cAMP'den bağımsız etkisinden sorumludur [12, 14,15].

Organların tümünde olmamakla birlikte bir çoğunda bulunan SMS, bulunduğu lokalizasyona göre spesifik ve selektif fonksiyonlar görür [12,35].

SMS ve Octreotide'in Etkileri Şöyle Özetlenebilir.

- GIS'de; gastrin, kolesistokinin, VIP, sekretin, glukagon, epidermal growth faktör, pankreasta; insülin, glukagon, pankreatik polipeptid, hipofizde ise GH, ACTH, TSH ve prolaktin olmak üzere endokrin fonksiyonu inhibe eder [15,17,32].
- Mide'de; HCl ve pepsin, barsaklarda; bikarbonat ve sıvı, karaciğerde; safra akımı, pankreasta; amilaz, lipaz, proteaz ve bikarbonat olmak üzere ekzokrin fonksiyonu inhibe eder [14,15,17].
- Mezenterik kan akımını azaltır [11,14,15,17,20,32].
- Sistemik hemodinamik parametrelerdeki değişiklikler önemsizdir [14,17,30]. Sistemik kan basıncı ve kardiak output değişmez, koroner damar tonüsü etkilenmez [17, 39,40]. SMS'nin bolus tarzında enjeksiyonu, kalb hızında ve kardiak output'ta azalma, ortalama arteryel kan basıncında yükselme yapabilir[20].
- Renal kan akımı azalır [14, 17].
- Gastrik [15, 41] ve intestinal [14,35,41] hücre bölünmesini inhibe eder.

- İnce barsaklar ve safra kesesi motilitesi azalır [14,15,20,31-34]. Mide boşalması küçük dozlarda artar, yüksek dozlarda ise azalır [15,20,42].

- Elektrolit ve su absorbsiyonunu artırdığı [7,14,15,17] ifade ediliyorsa da azalttığını iddia eden yayınlarda vardır [37]. Glukoz ve aa absorbsiyonunu inhibe eder veya geciktirir [14,17,43,44].

SMS ve Octreotide'in Klinik Kullanımdaki Yeri

Mide ve Duedonum Ülserleri : SMS'nin sahip olduğu sitoprotektif etki mide ve duedonum ülserinde önemli olabilir [14,15]. Yine güçlü asit sekresyonunun inhibisyonu [14, 20] ve gastrin salınımını inhibe edici etkisi ülserin iyileşmesini sağlayabilir. Stress ve duedonal ülserasyonda antral SMS doku seviyelerinin azaldığı görülmüştür [14,43].

Üst GIS Hemorajiler : SMS'nin sirotik ve sağlıklı şahıslarda splahnik kan akımını % 25-35 oranında azalttığı rapor edilmiştir [11, 17, 44]. Hepatik ven basıncıda azalır [14,20,39,40]. Özofagus varis kanamalarında splahnik arterioler rezistansı artırarak portal venöz sistem içine akımı azaltır ve böylece kanamayı kontrol edebilir [15,18]. Varis kanamalarında SMS'nin vazopressine üstünlüğünü iddia eden yayınlar varsa da, konu hala araştırmaya açıktır [14, 18]. Peptik ülser kanamalarında SMS tedavisi ile başarılı neticeler bildirilmekle [14, 17, 46-48] birlikte bu raporlar ya küçük hasta gruplarını yada yetersiz kontrol grubuna sahip çalışmaları kapsamaktadır [17].

Enterokutanöz Fistüller ve Kısa Barsak Sendromu : SMS ve Octreotide'nin ince barsak fistülündeki output'u düşürdüğüne dair çok sayıda inandırıcı klinik rapor mevcuttur [15,17,19,22-25,31,33,34,49,50]. Distal obstrüksiyonlu, epitelize olmuş, sepsisle komplike [20] veya tam bir anatomik bozulma [17] varsa Octreotide tedavi edilsin veya edilmesin fistül tedavisi mümkün olmaz. Octreotidin barsak lümenine sıvı geçişini azalttığı [7, 17, 32] ve transit zamanını uzattığı gösterilmiştir [15].

Akut Pankreatit : Kontrollu çalışmalar akut pankreatit tedavisinde SMS ve Octreotide'in faydasının kesin olmadığını ve istatistiki açıdan anlamlı neticeler ortaya çıkmadığını göstermektedir [17, 20, 51, 52].

Kronik Pankreatit : Ağrıyı kestiği bilinen SMS'nin gıda absorbsiyonunu düzeltmesi konusundaki bilgiler yetersizdir [17].

Endoskopik Retrograt Kolanjiopankreatografi (ERCP) Sonrası Oluşan Pankreatit: ERCP pankreatitinde tedavi edici etkisi gösterilememiştir [17].

Fakat ERCP öncesi verilen octreotide'nin amilaz, lipaz, yükselmesini önemli ölçüde önlediği [14,17,53] ifade edilmesine rağmen aksini iddia eden yayınlarda vardır [13,54].

Pankreas Fistülleri : Octereotide uygulaması ile eksternal pankreatik fistüllerin output'unda hızlı bir düşme sağlanır [15,27,55,56]. Vakaların büyük bir kısmı kapanır [13,17,57], bunların yaklaşık yarısının kapanması ilk 72 saatte olur [17, 27]. Octreotide uygulamasına rağmen fistül output'unda düşme olmadığı taktirde pankreas kanal tıkanıklığı, malignensi ve tedavi edilmemiş sepsis gibi altta yatan nedenler araştırılmalıdır [27].

Karsinoid Sendrom : Octreotide ishal ve flushing'i çok büyük bir oranda düzeltir [17, 25, 58-60]. Bronkospazma daha az oranda etkindir [17, 49].

VIPoma: Vazoaktif intestinal polipeptid sekrete eden tümörlerden oluşan sekretuar diare ve hipokaleminin tedavisinde octreotide özellikle etkilidir. Tümörden peptid salınımını inhibe ederek etki gösterir [15,17,25,34,39].

Zollinger-Ellison Sendromu: Octreotide paryetal hücrelerden direkt asit sekresyonunu ve tümörden gastrin salınımını inhibe eder [17, 25]. Asit output'unu azaltır, fakat H_2 reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörlerinden daha etkili olmadığı söylenebilir [17, 25, 60].

Dumping Sendromu : Octreotide erken ve geç Dumping sendromunun tedavisinde oldukça etkin bulunmuştur [15,21,49]. Uzun süreli tedavi başarılıdır ve önemli hiç bir yan etki görülmemiştir [21].

Diğer Tümörlerin Tedavisi : Yukarıda bahsedilen gastrinoma, VIPoma, karsinoid tümör ve insülinomalarda semptomatik tedavi yanında büyük bir hasta grubunda metastazların sayısını azalttığı ve küçülttüğü tespit edilmiştir [61]. Ayrıca akciğer, kolon, prostat, meme ve pankreas adenokanserlerinin tedavisinde faydalı olabileceği üzerine çalışmalar yapılmaktadır [17].

Akromegali : GH ve somatomedin-C seviyelerini azaltır. Cerrahi ve bromokriptin gibi tedavi alternatiflerinin yanındaki rolü yardımcı olmaktan öteye gidemez [17].

Ağrı Tedavisinde Kullanımı : Octreotide intratekal [62], intraventriküler ve epidural yollarla verilirse güçlü bir analjezik etki sağlar [62, 63]. Morfinle çapraz toleransa sahip olmayan böyle güçlü bir nonnarkotik analjezik [62] yalnız kanser ağrılarında değil, postoperatif ağrı durumlarının tedavisinde de kullanılabilir [62,63] Analjezi morfinle sağlanan analjezi kadar etkindir [63].

Tümör Görüntülenmesi ve Lokalizasyonu : Radyoaktif iyotla işaretlenmiş octreotide, SMS reseptörü taşıyan neoplazmaların görüntü ve lokalizasyon tayini için kullanılmıştır. Karsinoid tümör, ganglionöroma, insülinoma ve menengiomaların belirlenmesi ve lokalize edilmesinde çok etkindir [17].

Barsak Obstrüksiyonları

Barsak lümenindeki muhtevanın distal kısma iletilememesi durumuna barsak tıkanıklığı denir [1-4]. Barsak tıkanıklıklarının % 80'ni ince barsaklarda, % 20'si kalın barsaklarda meydana gelir [1]. İnce barsak tıkanıklıkları mekanik ve paralitik (Nörojenik) olmak üzere ikiye ayrılır. Mekanik barsak tıkanmaları ise basit ve strangüle olmak üzere iki grupta incelenirler [1, 4]. Tıkanıklığın nedenleri yaşlara göre farklılık arzeder [1, 3,4]. Başlıca nedenler: yeni doğanda; konjenital atrezi, yeni doğan volvulusu, mekonyum ileusu, Hırschprung hastalığı, anüs imperforatus, çocukta; strangüle inguinal herni, invajinasyon, meckel divertikülü komplikasyonları, Hırscprung hastalığı, erişkinde; adhezyon ve bantlar, strangüle inguinal herni, kolon ca, yaşlılarda; adhezyon ve bantlar, strangüle femoral herni (kadınlarda), kolon ca, divertikülit ve fekaloidlerdir.

Tüm obstrüksiyonlar incelendiğinde, ince barsak tıkanmalarının en sık olarak ameliyat sonrası gelişen brid ileuslara ve inguinal fıtıklara; kolon tıkanmalarının ise karsinoma ve volvulusa ikincil olduğu görülür [3].

Barsak obstrüksiyonlarında, barsak tıkanmasının oluşturduğu en önemli fizyopatolojik değişiklikler şöyle sıralanabilir.

1. Obstrüksiyonun proksimalinde gaz birikimi oluşur. Bu gaz başlıca yutulan havayla gelir. Daha az olarak da barsak pasajının duraklaması sonucu oluşan pütrefekasyon olayına ikincil ortaya çıkan metan ve karbondioksit gazlarına bağlıdır. Ayrıca bikarbonatın nötralizasyonu sonucu ortaya çıkan karbondioksit gazıda vardır. Yutulan havadan gelen azot gazı absorbe olmazken, karbondioksit gazı hızla absorbe olur [1-4, 6, 64].

2. Barsak lümeni içine, barsak duvarına, kusma ve nazogastrik dekompresyona ikincil gelişen sıvı kayıpları [1-4].

3. Elektrolit denge bozuklukları [1-4].

4. Barsak duvarında distansiyona ikincil veya strangülasyon sonucu gelişen iskemi ve nekroza giden barsak beslenme bozuklukları ile buna bağlı toksik ve septik komplikasyonlardır.

Barsak obstrüksiyonlarında karın ağrısı, gaz, gaita çıkaramama , bulantı kusma ve abdominal distansiyon gibi kardinal bulgular görülür [1-4,6].

Brid ileuslar barsak obstrüksiyonları arasında en sık görülen formdur. Abdominal operasyonların insidansı arttıkça adezyonlara bağlı obstrüksiyonlar da artmaktadır. Laparatomilerin daha az yapıldığı az gelişmiş ülkelerde adezyona bağlı obstrüksiyonlarda az görülür. Bridlerin etyolojisi için bir takım teoriler vardır. Açık bırakılan peritoneal defektlerin bir kaç gün içinde yeni bir seroza ile kapandığı bilinmektedir. Bu defektlere vasküler bir zedelenme eşlik etmişse (doku ezilmiş, dikilmiş veya bağlanmışsa) adezyonlar gelişmektedir. Doku anoksisi brid oluşumunda önemli bir faktördür. Ayrıca emilmeyen dikiş materyalleri, talk, nişasta tozu gibi malzemelerde intraabdominal adezyon oluştururlar. Aslında bridler beslenmesi bozuk dokuların revaskülarizasyonunu sağlayan, iltihabi proçeslerin sınırlandırılmasını temin eden, anastomoz kaçaklarını önleyen oluşumlardır. Yapılan incelemeler brid oluşumu ile iskemik dokular içerisine doğru yeni vasküler yapıların girdiğini göstermektedir. Birçok durumda bu vasküler greftler hayat kurtarıcıdır. Deneysel olarak kan akımı bozulan bir barsak segmenti bir polietilen örtü ile kaplanarak adezyonların gelişmesi önlenirse kaçınılmaz bir şekilde barsağın gangrene olduğu görülür. Kanlanma bozukluğu kritik düzeyi aşmayan barsakların adezyonlar tarafından korunduğu görülür. Kaba manüplasyon, ekartman, cerrahi travma gibi endoteli yaralayan nedenler hemen daima fibröz adezyon meydana getirirler. Gereksiz bridlerin önlenmesi için dikkatli cerrahi teknik uygulanmalı, peritoneal defektler zorla kapatılmaktansa açık bırakılmalıdır. Ayrıca karın içine sodyum sitrat, heparin, dikumarol ve aprotinin gibi maddeler konularak fibrin birikimi engelenmek istenmiş, fibrinli eksudanın giderilmesi için lavaj, enzimler, (pepsin, tripsin, papain), fibrinolitik ajanlar (streptokinaz, ürokinaz aktaz) verilmiş barsak yüzeylerinin ayrılması için abdominal kaviteye oksijen, sıvı parafin, amnios sıvı verilmesi ve fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu için antihistaminikler, steroidler hatta sitostatik ilaçlar denenmiştir. Medikal tedbirlerle düzelmeyen brid ileuslar cerrahi müdahele ile düzeltilirler [65].

Postoperatif ileuslar sık rastlanan bir ileus nedenidir ve gerçekten de en küçük intraabdominal işlemlerden sonra dahi kaçınılmazdır [65]. Mekanizması halen tam anlamıyla anlaşılmamıştır [42-64]. Muhtemelen birçok faktör bir arada etki eder. Sempatik stimülasyona eşlik eden peritonite, ekstravaze olan kan, serum ve diğer sıvılara bağlı peritonite, postoperatuar potasyum eksikliğine bağlı olabilir [3,65].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada ortalama ağırlığı 26 gr olan (22-28 gr arası) 69 adet erkek fare (Rattus norvegicus) kullanıldı. Tüm denekler aynı şartlarda yaşadı ve beslendiler. Denekler için eter inhalasyon anestezisi kullanıldı. Tüm deneklere operasyondan 30 dk önce intraperitoneal olarak 50 mg /kg'dan seftriakson proflaktik olarak verildi. Anesteziden sonra karın traşı ve sterilizasyonu takiben tüm deneklere 2 cm uzunluğunda bir orta hat insizyonu yapılarak karına girildi.

Her bir gruptaki denekler 9'dan daha az denek kapsamamak şartıyla çalışma ve kontrol grupları şeklinde iki alt gruba ayrıldı. Yine denekler her birisi 23 hayvandan oluşan 3 grup altında incelendi.

1. Proksimal obstrüksiyonlu grup (PO grubu) :Bu gruptaki deneklerin ince barsakları hemen treitz ligamenti, seviyesinden dolaşımı bozmayacak ancak pasajı engelleyecek şekil 4.0 ipekle bağlandı.

2. Distal obstrüksiyonlu grup (DO grubu): Bu deneklerin ince barsakları ileoçekal valvin 1 cm proximalinden aynı şekilde bağlandı.

3. Loop obstrüksiyonlu grup (LO grubu) : Bu grup deneklerin ince barsakları ileoçekal valvin proximalinde 1 ve 20 cm'lerde yine aynı şekilde bağlandı.

İşlemin bitmesini takiben karın tabakaları 3.0 ipek suturlerle anblok kapatıldı. Denekler deney süresince beslenmediler.

Çalışma grubundaki deneklere karnın kapatılmasından itibaren her 8 saatte bir 1.5 cc içerisinde 100 µg/kg dozunda hesaplanmış octreotide (Sandostatin® amp 0.1 mg/ml, Sandoz Pharma Ltd, Basel, İsviçre) ve kontrol grubuna ise her 8 saatte bir 1.5 cc serum fizyolojik subkutan olarak enjekte edildi.

PO ve DO gruplarındaki deneklerden deneyin başlamasından sonraki ilk 8 saat içerisinde ölenler ile, LO gruplarındaki deneklerden ilk 24 saat içerisinde ölenler çalışma dışında bırakıldılar.

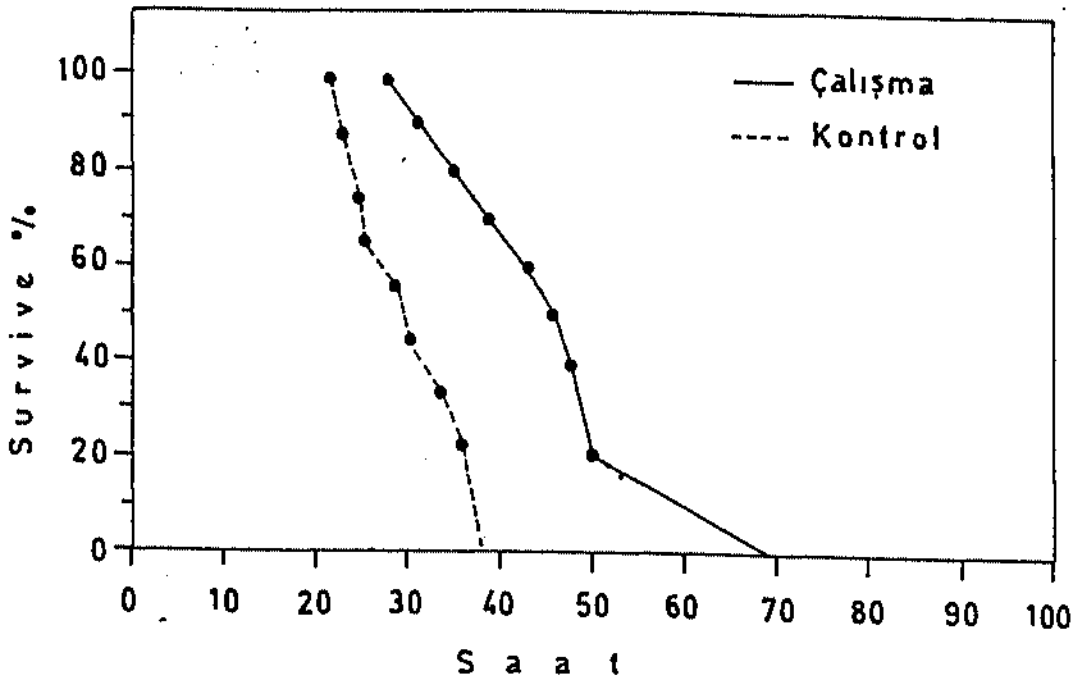
PO ve DO gruplarındaki deneklerin yaşam süreleri tespit edildi.

LO gruplarındaki denekler ise 24 saat dolduktan sonra aşırı doz eter anestezisi ile öldürüldüler. Reexplore edilen bu deneklerin kapalı barsak loopu içerisindeki sıvı miktarları, sıvılar içerisindeki sodyum, potasyum konsantrasyonları ile output'ları tespit edildi ve barsak duvarı histopatolojik olarak incelendi.

İstatistiksel değerlendirmede Student's t ve Chiquare testleri kullanıldı.

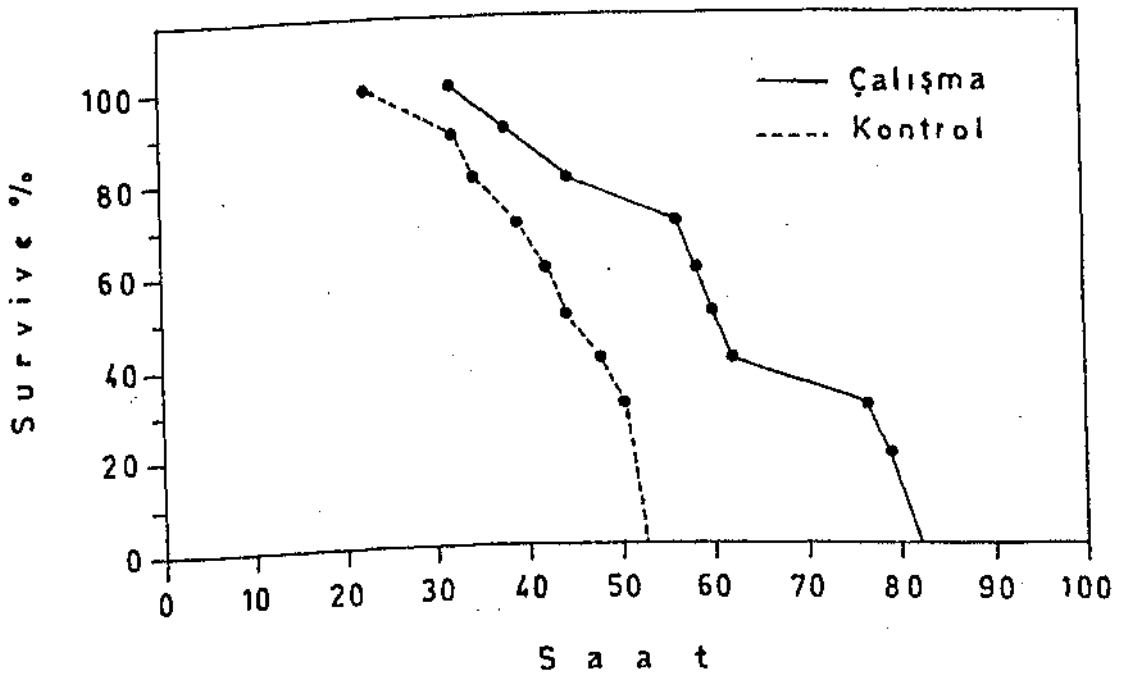
4. BULGULAR

Proksimal obstrüksiyonlu (PO) grupta octreotide verilen çalışma grubundan 10, serum fizyolojik verilen kontrol grubundan da 9 denek 8 saatten daha uzun süre yaşadıkları için değerlendirmeye alındı. Çalışma grubundaki ortalama yaşam süresi 43.8 ± 11.9 saat (28-70 saat arası), kontrol grubunda ise 28.8 ± 6.2 saat (21-38 saat arası) olarak bulundu (t= 3.49 ve P<0.01 ile istatistiksel önemli olarak değerlendirildi). Bu gruptaki yaşam süreleri şekil 1'de grafiksel çizimle gösterilmiştir.



Şekil 1. PO gruptaki deneklerin yaşam süreleri.

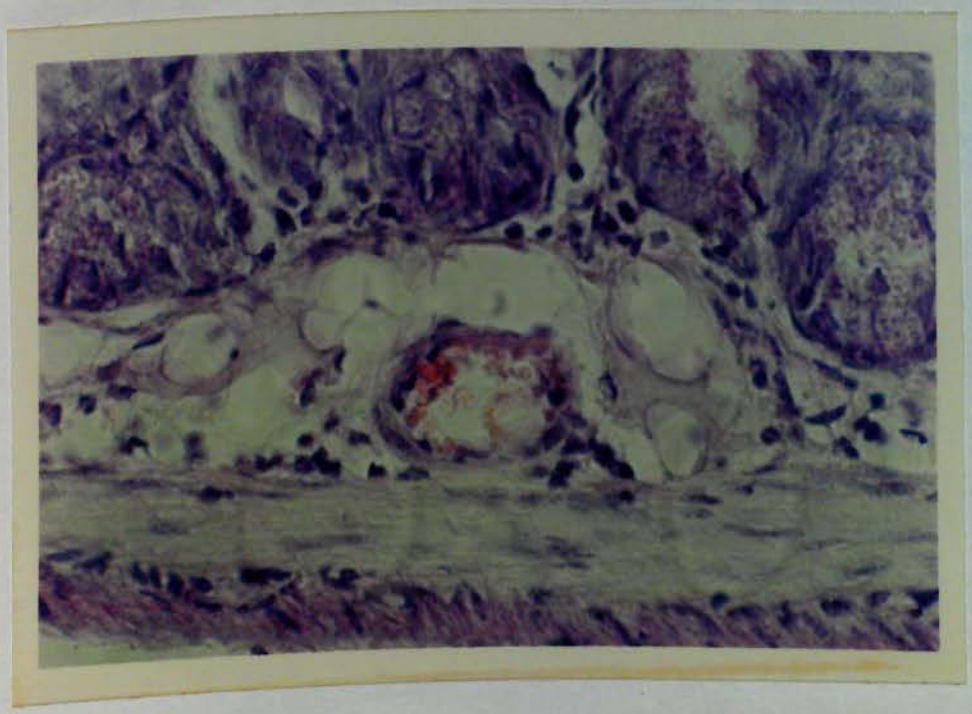
Distal obstrüksiyonlu (DO) grupta değerlendirmeye alınan 10 çalışma ve 10 kontrol deneğinin yaşam süreleri ise, sıra ile 58.8 ± 17.2 saat (32-82 saat arası), 41.3 ± 9.6 saat (22-52 saat arası) bulundu (t= 2.80 ve P<0.05 ile istatistiksel olarak az önemliydi). Bu gruptaki deneklerin yaşam süreleri şekil 2'de grafiksel çizimle gösterilmiştir.



Şekil 2. DO gruptaki deneklerin yaşam süreleri.

Denekler 36 saat ve daha uzun süre yaşama yönünden değerlendirildiğinde şu sonuçlar çıktı : PO çalışma grubunda 7 denek (% 70.0), kontrol grubunda 1 denek (% 11.1 yaşadı) (x^2 = 4.34, P<0.05) DO çalışma grubunda 8 denek (% 80.0), kontrol grubunda 7 denek (% 80.0) yaşadı (x^2 = 1.25, P>0.05 ile istatistiki açıdan önemsiz bulundu).

LO gruptaki denekler 24 saat sonra reexplore edildiğinde kontrol grubundaki deneklerin barsaklarının ileri derecede distandü olduğu çalışma grubunda ise distansiyonun çok daha az olduğu görüldü. Çalışma ve kontrol grublarındaki deneklerin hiçbirinde barsak perforasyonu tespit edilmedi, ancak kontrol grubundaki deneklerde yer yer nekroze giden bölgeler mevcuttu. Yapılan histopatolojik incelemede çalışma grubunda barsak duvarında submukozal ödem, damarlarda konjesyon ve minimal iltihabi mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edildi (Resim 1).



Resim 1. LO çalışma grubunda barsak duvarının histopatolojik incelenmesi (H-E X 100).

Kontrol grubundaki histopatolojik incelemede yaygın mukoza nekrozu intramural serbest hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonu ve damarlarda belirgin konjesyon tesbit edildi (Resim 2).

Loop obstrüksiyonlu barsak kısmındaki sıvı hacimleri çalışma grubunda ortalama 0.52 ± 0.15 ml (0.5 - 0.7 ml arası), kontrol grubunda ise 1.69 ± 0.26 ml (1.3-2.1 ml arası) olarak bulundu. Çalışma grubunda kontrol grubundan yaklaşık 3.5 kez az sıvı birikmişti ($t = 12.74$, $P<0.001$ ile istatistiki olarak çok önemli bulundu).

Loop obstrüksiyon içindeki Na^+ konsantrasyonu çalışma grubunda 140.50 ± 3.60 mEq/L (137-148 mEq/L arası) kontrol grubunda 140.78 ± 3.60 mEq/L (137-149 mEq/L arası) olarak bulundu ($t= 0.54$, $P>0.05$ ile önemsiz olarak değerlendirildi). K^+ çalışma grubunda 4.20 ± 0.34 mEq/L (3.8-4.8 mEq/L arası) kontrol grubunda ise 4.14 ± 0.35 mEq/L (3.6-4.9 mEq/L arası tespit edildi ($t = 0.42$, $P>0.05$ ile önemsiz olarak değerlendirildi).

Resim 2. LO kontrol grubunda barsak duvarının histopatolojik incelenmesi (H - E X 100).

Loop obstrüksiyon içindeki Na^+ output'u çalışma grubunda 0.723 ± 0.022 mEq (0.027-0.099 mEq arası), kontrol grubunda 0.238 ± 0.037 mEq (0.191-0.302 mEq arası) bulundu (t= 12.68 ·, P<0.001 ile istatistiki açıdan çok önemli olarak değerlendirildi). K^+ out put'u çalışma grubunda 0.00220 ± 0.00073 mEq (0.00084 - 0.00336 mEq arası), kontrol grubunda 0.00657 ± 0.00075 mEq (0.00530 - 0.00781 mEq arası) olarak tespit edildi (t= 13.57, P<0.001 ile istatistiki açıdan çok önemli olarak değerlendirildi).

5. TARTIŞMA

Barsak tıkanıklığı nedeniyle cerrahi kliniklerine yatırılan hastaların küçümsenmeyecek miktarda olduğu bir gerçektir. Akut karın ön tanısı ile yatırılan cerrahi hastaların % 20'sinde barsak tıkanma belirti ve bulguları vardır (3). Barsak tıkanıklıklarının Anabilim Dalı'mızda da son 10 yıl içerisinde yaklaşık aynı oranda görülmesi, olayın tıbbi ve sosyoekonomik boyutunu ortaya koymaktadır. Cerrahi müdahalelerin ekonomik açıdan getirdiği yıkıma hasta ve sahiplerinde oluşturduğu stress eklendiğinde bu hastalık grubunda medikal tedbirlerle çözülebilecek problemler olup olmadığının araştırılması gereği ortaya çıkmıştır.

Barsak tıkanmalarında mortalite ve morbiditenin yükselmesinde en önemli faktörlerden birisi sıvı ve elektrolit dengesindeki bozukluklardır [4,7,64,65]. Bunun için düzeltilmesi ve önlenmesi özellik arzeder.

Çok geniş bir etyolojik yelpazeye sahip olan barsak obstrüksiyonlarının hangilerinde medikal yaklaşım, hangilerinde ise cerrahi yaklaşımın ön plana alınması (38) veya cerrahi girişimin zamanlaması [65] araştırılan konular arasındadır.

Etrangüle inguinal herniler, konjenital atreziler, anüs imperforatus ve tümörler gibi nedenlerle oluşan barsak obstrüksiyonlarındaki acil cerrahi girişimin gerekliliği tartışmasızdır [1-4].

Son yıllarda önceleri cerrahi yaklaşımın ön planda tutulduğu bazı obstrüksiyonlarda medikal yaklaşımın faydalı olabileceği teorisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İntestinal obstrüksiyonlarda intravenöz mayi verilmesi ile başlayan medikal tedavi sürecinin en son basamaklarından birisi somatostatin analoğu olan sentetik octreotide kullanımıdır [7, 11].

Bizim oluşturduğumuz komplet obstrüksiyonlu hayvan deneyimizdeki amacımız komplet obstrüksiyonlu deneklerde octreotide ile elde edilebilecek olumlu sonuçların, özellikle brid ileuslu ve postoperatif ileusu olan hastalarda, ayrıca cerrahi işlem gerektirmesine rağmen bozuk genel durumu ve mevcut yandaş hastalıkları nedeniyle operasyonun bir süre ertelenmesi gereken ve barsak gangreni olmadığından kesin emin olunan hastalarda, preoperatif octreotide kullanımı ile uygulanabilirliğinin değerlendirilmesidir. Barsak obstrüksiyonlarındaki patolojik gelişmenin bir veya birkaç basamakta durdurulabilmesi barsakların kendini toplamasına müsade edebilir ve sonuçta brid ileusunun çözülmesine, postoperatif ileusların kısa sürede ortadan kalkmasına ve preoperatif dönemde hastaların genel durumlarının düzeltilmesine katkıda bulunabilir.

İntestinal obstrüksiyonların yetişkinlerdeki en yaygın formu olan brid ileuslar [3,4,6,67] mekanik ince barsak obstrüksiyonlarının % 60-90'ını oluştururlar [68,69]. Cerrahinin ilk dönemlerinden beri ameliyattan birkaç saat sonra fibrinöz yapışıklıklar oluştuğu bilinmekteydi [65]. Bunların oluşumu için bir çok teoriler öne sürülmüş [65,68,69] ve önlenmesi için çeşitli yollar denenmiştir [65]. Bu yöntemler başlangıçta bir iyimserlik yaratmış fakat daha sonra yapılan incelemelerde bunların ya etkili olmadıkları yada kontrollere oranla daha çok adezyonlara neden oldukları belirlenmiştir. Brid oluşumunun engellenememiş olması ve brid ileusların bir kısmının konservatif tedaviyle düzelebilmesi aşağıda anlatılacak olan barsak obstrüksiyonlarındaki fizyopatolojinin octreotide tarafından azaltılan veya ortadan kaldırılan basamaklarına dikkati çekmiştir. Multipl operasyonlardan sonra brid oluşum oranlarının % 95'lere ulaştığı bilinmektedir [65]. Bu fasit bir dairedir. Yani brid oluşumu neticesi ortaya çıkan obstrüksiyonu kaldırmak için yapılan operasyon daha fazla brid oluşumuna neden olmaktadır. Bu ise olayın önemini artırmaktadır.

Genellikle tıkanma olan barsak segmentinin proksimalinde sıvı ve gaz birikimi olur. Barsaklarda biriken gaz, başlıca yutulan havadan [2, 64] daha az oranda da barsak hareketlerinin duraklaması sonucu pütrefakasyon olayına ikincil ortaya çıkan gazlara bağlıdır. Ayrıca bikarbonatın nötralizasyonu sonucu açığa çıkan karbondioksit gazı da vardır [2, 3]. Octreotide'in gaz birikiminde rol oynadığını gösteren yeterli çalışma bulunamadı (A subset of NIM's Medline database, Medline / EBSCO CD-Rom Jan 1990-Nov 1992).

İkinci olarak, tıkanmış barsak segmentinde sıvı hareketi bozulmuştur. Günde ortalama 8-10 L sıvı kandan barsak lümenine salgılanır ve çok küçük bir kısmı dışında geri emilir (4). Obstrüksiyonda kandan lümene sıvı geçişi hızlanır. Barsak aşırı derecede gerildiğinden barsak duvarındaki damarlarda gerilir, uzar ve çapları daralır. Bu durumdan en erken mukoza etkilenir ve iskemi olur. Venöz damarlar arterlerden daha erken etkilenir ve suyun emilimini azaltır. Arteryel dolaşım devam ettiğinden kandan lümene sıvı geçişi devam eder ve lümende aşırı sıvı birikmesi olur [7, 64,65]. Octreotide tam bilinmeyen bir mekanizma ile barsak sekresyonlarını ve kandan barsak lümenine sıvı geçişini azaltır [7, 17, 32]. Sıvı absorbsiyonunu ise artırdığını (7, 15,17) azalttığını [35] veya etkilemediğini (oluşan azalmanın gastrointestinal salgıların kuvvetli supresyonuna ve barsakta uzayan geçiş zamanına sekonder olduğunu) bildiren [31] çelişkili yayınlar mevcuttur.

Barsak distansiyonuna neden olan diğer bir faktör ise mide, pankreas, safra ve

diğer gastrointestinal salgıların oluşturduğu birikimdir [1, 3, 7]. Octreotide'in pankreas, mide ve safra salgıları üzerinde kuvvetli supresyon yapıcı etkileri vardır [7,19, 31,34,36]. Bu salgıların baskılanması ise barsak içerisine pankreastan 1000 cc, mideden 1500 cc, safra salgıları ile 1500 cc ince barsaklardan 2000 cc, tükrük ile 1000 cc olmak üzere yaklaşık günlük 6500 cc sıvının [2,3,49,70] gastrointestinal sisteme girişinin azaltılmasını sağlar. Barsağa sıvı geçişi durdurulamaz veya azaltılamaz ise barsakların distansiyonu gittikçe artar ve zamanla arteryal dolaşımıda bozulan barsaklarda (stragülasyon olmasa dahi) gangren gelişir [7, 65].

Bu konuda Mulvihill ve ark'larının [7] yaptıkları deneysel çalışmada somatostatinin (SMS) barsağa sıvı geçişini çok önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bizim hayvan deneyimizde kapalı loop obstrüksiyon oluşturulan barsak kesiminde kontrol grubunda, octreotide olan gruptan yaklaşık 3.5 kat fazla sıvı biriktiği tespit edildi ($P<0.001$). Bu ise ince barsak obstrüksiyonlarında morbidite ve mortaliteyi etkileyen intraluminal sıvı birikimi ve distansiyona bağlı barsakta gangren oluşumunun octreotide tarafından azaltılabileceğini göstermektedir.

Barsak obstrüksiyonlarında hastanın genel durumunu bozan önemli olaylardan üçüncüsü ise elektrolit dengesindeki bozukluktur. Olaydan etkilenen en önemli elektrolitler Na^+ ve K^+ dur. Yukarıda fizyopatolojide anlatıldığı gibi absorbsiyon bozukluğu nedeniyle absorbe edilemeyen bu elektrolitlerin sekresyonu ise devam edecektir [7, 64]. Yine hayvan modelimizde ince barsak lümenine olan elektrolit hareketleri incelendiğinde intraluminal Na^+ ve K^+ konsantrasyonları önemli bir fark göstermezken kontrol grubunda outputların anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi. Gerek Na^+, gerekse K^+ outputu için $P<0.001$ değeri bulundu. Mulvihill ve arkadaşlarının [7] yaptığı bir çalışmada da gerek elektrolit konsantrasyonları gerekse outputlar açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmamız octreotide kullanımının barsak obstrüksiyonlarında elektrolit dengesinin korunmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak bunun mekanizması bilinmemektedir. Octreotide kullanımının barsak lümeninden Na^+ absorbsiyonunu etkilemediğini [31] ifade eden yayınlar olmakla birlikte absorbsiyonu artırdığını [32,43] gösteren yayınlar da vardır. Octreotide kullanımı ile elde edilen lümen içi elektolit outputundaki azalma lümen içine salgılamanın azaltılması ile açıklanabilir. Literatürde komplet-inkomplet olmasına bakılmaksızın obstrüksiyonun çözülmesinde İ.V mayi ve nazogastrik dekompresyondan ibaret konservatif tedavinin başarı oranı için % 20 ila % 73 arası rakamların verildiği [67,71] düşünülürse octreotide'in etkileri ile bu rakamların daha da yükseleceği

aşikardır. Bu nedenle octreotid ile kombine edilmiş konservatif tedavi şekli belirtilen özel durumlar dışında uygulanmalıdır. Çünkü brid ileus için yapılan her operasyon yeni bir brid ileus için potansiyel bir tehlikedir [65]. Yine octreotide eklenmemiş konservatif tedavide obstrüksiyonun spontan çözülmesi için 2 ila 5 gün kadar beklenebileceği ifade edilmektedir [67,71]. Octreotide kullanılması ile dekompresyonla düzelebilecek obstrüksiyonlarda bu süre kısaltılıp, belki de bir cerrahi müdahaleden uzaklaşılabilir.

Postoperatif ileuslar hospitalizasyon süresini uzatan, cerrahi tedavi maliyetlerini artıran ve sık görülen bir klinik tablodur [72]. Postoperatif ileusların önlenmesi için etyolojide yer alan adrenerjik aktivitenin bloke edilmesi de dahil bir çok çalışma denenmiş, fakat ileusun düzeltilmesine yardımcı olmamıştır [42,72]. Octreotide'nin postoperatif ileusu muhtemelen önleme mekanizmalarından birisi epinefrin ve norepinefrin dışındaki nörotrasmitterlerin blokajı yoluyladır [42]. Octreotide'nin vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) salınımını güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir [15,17,25,32,49]. VIP infüzyonlarının antrum ve pylorun elektriksel aktivitesini tamamen inhibe ettiği ve hayvan deneylerinde VIP'e karşı antikor geliştirilince operasyona rağmen gastrik motilitenin devam ettiği gösterilmiştir [42]. VIP'ın inhibe edilmesi barsak sekresyonlarında güçlü bir azalma, neticede barsak lümenine sıvı ve elektrolit kaybının önlenmesini sağlar [5]. Gastrik boşalmanın yüksek octreotide dozlarında yavaşlayıp düşük dozlarda hızlandığı (50 µg subkutan) görülmüştür [20, 42]. İleuslu köpeklerde octreotide verilince ince barsak ve kolonda muhteva transiti artmıştır. Octreotide'in postoperatif ileusları iyileştirme mekanizması kesin bilinmemekle birlikte, en önemli faktörün gastrointestinal sistemdeki tüm salgıların inhibisyonu olduğu sanılmaktadır. Hayvan deneyimizde de barsak sekresyonlarındaki güçlü inhibisyon gösterilmiştir. Netice olarak octreotide'in ince barsaklar ve kolonda görülen postoperatif ileusların süresini kısalttığı söylenebilir [42].

Octreotide'in diğer bir kullanım alanı da cerrahi müdahale yapılması gereken fakat yandaş bir hastalığı olan (Kalb yetmezliği, ileri pulmoner yetmezlik, sıvı elektrolit replasmanı gereken ağır durumlar vs) hastaların operasyona hazırlanmasıdır. Octreotide'in subkutan kullanımında dahi 30-60 dk içinde pik değerlerine ulaşması ve çok kısa sürede etki göstermesi [15,36] preoperatif hazırlık süresinde kullanılmasını temin eder.

Barsak obstrüksiyonlarındaki diğer önemli bir fizyopatolojik olay ise barsak lümeninde oluşan toksik maddelerin kana karışması nedeniyle görülen toksik ve septik

komplikasyonlar ve neticede görülen şoktur. Bu olay genellikle gangren gelişen obstrüksiyonlarda görülür. Başlangıçta kan dolaşımı bozulmayan obstrüksiyonlarda dahi zamanla gelişecek olan distansiyon dolaşımı bozacak, barsak duvarında iskemik nekrotik değişimlere yol açacaktır [1, 3-5, 7]. Octreotide distansiyonu azaltarak barsağın beslenme durumunu düzeltecek, hem de sıvı ve elektrolitlerin sekresiyonunu azaltıp, belki de absorbsiyonunu artırarak, sıvı ve elektrolit replasmanın daha kolay yapılmasını temin edecektir.

Gittes ve arkadaşları yaptıkları [11] deneysel çalışmada octreotide kullanımı ile yaşam süresinin uzatılabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da gerek PO gerekse de DO grupta, octreotide alan deneklerde yaşam süresinin önemli ölçüde uzadığı tespit edilmiştir (sırayla $P<0.01$ ve $P<0.05$). Burada sebep yukarıda açıkladıklarımızdan hangi veya hangileri olursa olsun sonuç ortadadır. Sonuçta octreotide'nin barsak obstrüksiyonlarının tedavisinde kullanılması için yeterli klinik veriler bulunmadığını belirten [17] yayınlarında ifade ettiği gibi, her ne kadar hayvan modelimizin sonuçları octreotidenin barsak obstrüksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceğini gösteriyorsa da, hala araştırılması gereken bir çok konunun bulunduğu, kontrollü geniş verili hayvan deneylerine ve klinik uygulamalara ihtiyaç duyulduğunun da bir gerçek olduğunu ifade edebiliriz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın verileri ve gözden geçirilen kaynakların ışığında şu sonuçlara varılmıştır.

1. Somatostatin'in sentetik analoğu olan Octreotide barsak içine olan sıvı kaybını çok anlamlı şekilde azaltmaktadır.

2. Octreotide intraluminal sodyum ve potasyum kayıplarını anlamlı şekilde azaltır.

3. İleuslarda standart konservatif tedaviye Octreotide eklenmesi yaşam süresini uzatmada faydalı olabilir.

4. Octreotide komplet-inkomplet brid ileuslu, postoperatif ileuslu ve cerrahi müdahaleye karar verilen ve operasyon öncesi hazırlık gerektiren hastalarda morbidite ve mortaliteyi düşürücü etki gösterebilir.

5. Obstrüksiyonlarda Octreotide kullanımının pratik önem kazanması için klinik kontrollü randomize çalışmaların yapılmasına hala ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bu deneysel çalışmada faralerde oluşturulan mekanik intestinal obstrüksiyonlarda octreotide'in (sentetik somatostatin analoğu) tedavisinin yaşam süresine ve sıvı-elektrolit dengesine olan etkileri ile barsak duvarındaki histolojik değişikliklere etkisi incelendi.

Proksimal obstrüksiyonlu (PO) grupta octreotide verilen çalışma grubu ile kontrol grubunun yaşam süreleri karşılaştırıldığında çalışma grubunda istatistiki açıdan önemli bir uzama tesbit edildi ($t = 3.49$, $P<0.01$).

Distal obstrüksiyonlu (DO) grupta ise çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaşam süreleri yönüyle az önemli bir fark vardı ($t = 2.80$, $P<0.05$).

Loop obstrüksiyonlu (LO) grupta sıvı hacimleri ölçüldüğünde çalışma grubunda kontrol grubundan 3.5 kat daha az sıvı biriktiği görüldü ($t = 12.74$, $P<0.001$). Sodyum ve potasyum konsantrasyonları arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı (Sırasıyla, $t = 0.54$, $P>0.05$ ve $t = 0.42$, $P>0.05$). Sodyum ve potasyum output'ları ise kontrol gruplarında çok anlamlı şekilde fazlaydı (Sırasıyla $t= 12.68$, $P<0.001$ ve $t = 13.57$, $P<0.001$).

LO gruptaki barsak duvarlarının histopatolojik incelenmesinde ise çalışma grubunda barsak duvarındaki hasarın kontrol grubundan çok daha az olduğu tesbit edildi.

Sonuçta octreotide'in barsak obstrüksiyonu olan hastalarda patolojik olayların yavaşlatılması ve durdurulmasında faydalı olabileceği fakat klinik kontrollü randomize çalışmalara hala ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Parlak M, Keçer M. Barsak tıkanmaları. Değerli Ü (Ed). Gastrointestinal Cerrahi. 3. baskı, İstanbul.: Nobel Yayınevi 1990 Sayfa : 396-412.
2. Bumin O. Sindirim Sistemi Cerrahisi. 2. baskı İstanbul.: Taş Kitabevi 1980, Sayfa : 271.
3. Hersek E. İntestinal obstrüksiyonlar. Sayek İ (Ed). Temel Cerrahi.1. Cilt 1. Baskı Ankara.: Güneş Yayınevi 1991 Sayfa : 634-46.
4. Ellis H. Acute intestinal obstruction. Schwartz SI, Ellis H (Eds). Maingot's abdominal operations. Vol I 9 th Ed. East Norwalk.: Appleton Long Pub 1990 P: 885-903.
5. Basson MD, Fieldin LP, Bilchik AJ, Zucker KA, Ballantyne GH, Susman J, et al. Does vasoactive intestinal polypeptide mediate the pathophysiology of bowel obstruction. Am J Surg 1989; 157: 109-14.
6. Schwartz SI. Manifestations of gastrointestinal disease. Schwartz SI (Ed). Principles of surgery. Vol II 5 th Ed. Singapore.: McGraw Hill Book Co 1988 p: 1061-1101.
7. Mulvihill SJ, Pappas TN, Fonkalsrud EW, Debas HT. The effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction. Ann Surg 1988; 207: 169-73.
8. Roberts WG, Fedorak RN, Chang EB. Invitro effect of the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on eletrolyte transport by the rabbit ileum. Gastroenterology 1988; 94: 1343-50.
9. Henry JB. Clinical diagnosis and management. 17 th Ed. Philadelphia.: W.B Saunders Company 1984 p: 167.
10. 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; 157: 231-33.
11. Wahren J, Felig P. Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. Lancet 1976; 2: 1213-16.
12. Reichlin S. Somatostatin. New Eng J 1983; 309: 1495-98.
13. Williams ST, Woltering EA, O'Dorisio TM, Fletcher WS. Effect of octreotide acetate on pancreatic exocrine function. Am J Surg 1989; 157: 459-62.
14. Mulvihill S, Pappas TN, Passaro E, Debas HT. The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. Surgery 1986; 100: 467-75.
15. Harris AG. Octreotide in the treatment of disorders of the gastrointestinal tract. Drug invest 1992; 4 supplement: 1-54.

16. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 4th Ed. East Norwalk.: Appleton Long Pub 1989 p: 453.
17. Hurst RD, Modlin IM. The therapeutic role of octreotide in the management of surgical disorders. Am J Surg 1991; 162: 499-507.
18. Dudley FJ. Somatostatin and portal hypertensive bleeding. A safe therapeutic alternative?. Gastroenterology 1992; 103: 1973-77.
19. Borison DI, Bloom AD, Pritchard TJ. Treatment of enterocutaneous and colocutaneus fistulas with early surgery or somatostatin analog. Dis Col Rect 1992; 35: 635-39.
20. O'Donnel LJ, Farthing MJG. Therapeutic potential of a long acting somatostatin analogue in gastrointestinal disease. Gut 1989; 30: 1165-72.
21. Geer RJ. Richards WO. O'Dorisio TM, et al. Efficacy of octreotide acetate in treatment of severe postgastrectomy dumping syndrome. Ann Surg 1990; 212: 678-87.
22. Nubiola-Calogne P, Badia JM, Sancho J, Gil M, Sagura M, Stiges-Serra A. Blind evaluation of the effect of octreotide (SMS 201-995), A somatostatin analogue, on small bowel fistula output. Lancet 1987; 19: 672-73.
23. Shaffer JL, O'Hanrahan T, Rowntree S, Shipley K, Irving MH. Does somatostatin analogue (SMS 201-995) reduce high output stoma effluent?. A controlled trial. Gut 1988; 29; 1432.
24. Geerdsen JP, Pedersen VM, Kjaergard HK. Small bowel fistulas treated with somatostatin: Preliminary results. Surgery 1986; 100: 811-14.
25. Gordon P, Comi RJ, Maton PN, Go VLW. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone secreting tumors of the pitutiary and gastrointestinal tract and non-neoplastic disease of the gut. Ann Int Med 1989; 110: 35-50.
26. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Butcher NLM, Rivier J, Guillemine R. Hypothalamic peptide that inhibits the secretion of immunreactive pituitary growth hormone. Science 1973; 179: 77-9.
27. Prinz RA. Picklemann J, Hoffmann JP. Treatment of pancreatic cutaneous fistulas with a somatostatin analog. Am J Surg 1988; 155: 34-42.
28. Goodman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic. 8th Ed. New York.: Pergamon Press 1990 p: 1355-6 and 1489-90.

29. Granner DK. Hormones of the pancreas and gastrointestinal tract, Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK (Eds). Harper's review of biochemistry. 20th Ed. California.: Lange Med Pub 1985, p: 603.

30. Christiansen J, Ottenjonn R, Von Arx F, et al. Placebo-controlled trial with the somatostatin analogue SMS 201-995 in peptic ulcer bleeding. Gastroenterology 1989; 97: 568-74.

31. Ladefoged K, Christensen KC, Hegnhqj J, Jarnum S. Effect of a long action somatostatin analogue SMS 201-995 of jejunostomy effluents in patients with severe short bowel syndrome. Gut 1989; 30: 943-49.

32. Anthone GJ, Bastidas A, Orandle MS, Yeo CJ. Direct proabsorbtive effect of octreotide on ionic transport in the small intestine. Surgery 1990; 108: 1136-42.

33. Bqike GM, Sıghtler SE, Averette HE. Treatment of small intestinal fistulas with octreotide, a somatostatin analog. J Surg Oncol 1992; 49; 63-5.

34. Curtin JP, Burt LL. Succesful treatment of small intestine fistula with somatostatin analog. Gynecol. Oncol 1990; 39: 225-7.

35. Thompson JS, Nguyen BT, Harty RF. Somatostatin analogue inhibits intestinal regeneration. Arch Surg 1993; 128: 385-89.

36. Railo M, Salmela K, İsoniemi H, Kyllönen L, Höckerstedt K. Use of somatostatin in biliary fistulas of transplated livers. Transplant Proc. 1992; 24: 391-3.

37. Bhagavan NV. Biochemistry. 2nd Ed. Philadelphia.: J.B Lippincolt Company 1978, p: 347 and 559.

38. Devlin TM. Hormone receptors, steroid and thyroid hormones. Devlin TM (Eds). Textbook of biochemistry with clinical correlations. 2 th Ed. New York.: Wiley Med Pub 1986 p: 609.

39. Price BA, Jaffe BM, Zinner MJ. The effect of somatostatin on central hemodynamics, renal blood flow, and renal function in the dog. Surgery 1985; 97: 285-89.

40. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effect of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirhosis of the liver: Comparison with sazopressin Gastroenterology 1981; 80: 518-25.

41. Lehy T, Dubrasquet M, Bonfil S. Effect of somatostatin on normal and gastrin stimulated cell proliferation in the gastric and intestinal mucosa of the rat. Digestion 1979; 19: 99-109.

42. Cullen JJ, Eagon JC, Dozois EJ, Kelly KA. Treatment of acute postoperative ileus with octreotide. Am J Surg 1993; 165: 113-20.
43. Dharmsathaporn K, Binder HJ, Dobbins JW. Somatostatin stimulates sodium and chloride absorption in the rabbit ileum. Gastroenterology 1980; 78: 1559-65.
44. Raptis S, Schlegel W, Lehmann E, Dollinger C, Zoupas C. Effects of somatostatin on the exocrine pancreas on the release of duedonal hormones. Metabolism 1978; 27: 1321-28.
45. Sakamato T, Swierczek JS, Ogden WD, Thompson JC. Cytoprotective effect of pentagastrin and epidermal growth factor on stress ulceration. Ann Surg 1985; 201: 290-5.
46. Limberg B, Kommerrel B. Somatostatin for cimetidine-resistant gastroduedonal hemorrhage. Lancet 1980; 11: 916-7.
47. Pickard RG, Sanderson I, South M, Kirkham JS, Northfield TC. Controlled trial of cimetidine in acute upper gastrointestinal bleeding. Br Med J 1979; 1: 611-6.
48. Jenkins SA, Taylor BA, Nott DM, Ellenbogen S, Haggie J, Shields R. Management of massive upper gastrointestinal haemorrhage from multiple sites of peptic ulceration with somatostatin and octreotide. A report of five cases. Gut 1992; 33: 404-7.
49. Burroughs AK, McCormick PA. Somatostatin and octreotide in gastroenterology. Aliment Pharmacol Ther 1991; 5: 331-41.
50. Torres AJ, Landa JI, Moreno-Azcoita M, Aguello JM, Silecchia G, Castro J, et al. Somatostatin in the management of gastrointestinal fistúlas. A multicenter trial. Arch Surg 1992; 127: 97-9.
51. Usadel KH, Lenschner U, Uberla KK. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: a multicenter double-blind trial. New Eng JM. 1980; 303: 99-1000.
52. Choi TK, Mok F, Zhan WH, Fan ST, Lai ECS, Wong J. Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial. Gut 1989; 30: 223-7.
53. Augelli NV, Hussain SM, McKain MM, et al. Effect of SMS 201-995 (a long acting somatostatin analogue) on bile induced acute hemorrhaigic pancreatitis in dog. Am Surg 1989; 55; 389-91.

54. Goodgame R, McLaughlin M, Graham DY. Pancreatic secretion in man: effects of drugs, somatostatin, porcine pancreatic supplements or intraduedonal infusion or pure human pancreatic juice (Abstract). Gastroenterology 1986; 90: 121.
55. Roncoroni L, Violi V, Montanari M, Muri M. Effect of somatostatin on exocrine pancreas evaluated on a total external pancreatic fistula of neoplastic origin. Am J Gastro 1983; 78: 425-8.
56. Kemmer TP, Malfestheiner P, Buchler M, Friess H, Meschenmoser L, Ditschuneit H. Inhibition of human exocrine panreatic secretion by the long acting somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995). Aliment Pharmacol Ther 1992; 6: 41-50.
57. Lansden FT, Adams DB, Anderson MC. Treatment of external pancreatic fistülas with somatostatin. Am J Surg 1989; 55; 695-8.
58. Kvols LK, Moertel CG, O' Connel MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome : evaluation of a long-acting somatostatin analogue. N Eng J Med 1986; 315: 663-6.
59. Stockmann F, Richter G, Lembcke B, Conlon JM, Creutzfeldt W. Long term treatment of patients with endocrine gastrointestinal tumors with the somatostatin analogue SMS 201-995. Scand J Gastroenterology 1986; 21: 230-7.
60. Wood SM, Kraenzlin ME, Adrian TE, Bloom SR. Treatment of patients with pancreatic endocrine tumors using a new long-acting somatostatin analogue, symptomatic and peptide responses. Gut 1985; 26: 438-44.
61. Van Heerden JA. Pankreasın adacık hücre tümörleri. Sayek İ (Ed). Temel Cerrahi 2. Cilt 1. baskı Ankara.: Güneş Yayınevi 1991 sayfa 1010-17.
62. Penn RD, Paice JA, Kroin JS. Intrathecal octreotide for cancer pain. Lancet 1990; 24: 738.
63. Chrubasık J, Meynadier J, Biond S, Scherpereel P, Ackerman E, Weinstock M, et al. Somatostatin, a potent analgesic. Lancet 1984; 24: 1208-9.
64. Kayabalı İ, İleus. Cerrahi ders Kitabı. Ankara.: Ankara Üniversitesi Yayınevi 1981, sayfa 527-49.
65. Ellis H. Special forms of intestinal obstruction. Schwartz SI, Ellis H (Eds). Maingot's abdominal operations. Vol I 9th Ed. East Norwalk.: Appleton Long Pub 1990 p: 905-32.
66. Smith J, Kelly KA, Weinshilbaum RM. Pathophysiology of postoperative ileus. Arc Surg 1977; 112: 203-9.

67. Seror D, Feigin E, Szold A, Alleweis TM, Carmon M, Nissan S, Freund HR. How conservatively can postoperative small bowel obstruction be treated. Am J Surg 1993; 165: 121-26.
68. DeSimone JM, Meguid MM, Kurzer M, Westervelt J. Indomethacin decreases carregeenan-induced peritoneal adhesions. Surgery 1988; 104: 788-95.
69. Gilmore OJA, Reid C. Prevention of peritoneal adhesions by a new povlodon-iodine /PVP solution. J Surg Res 1978; 25: 477-81.
70. Çam R. Sıvı elektrolit dengesi ve tedavisi. Sayek İ (Ed). Temel Cerrahi. 1. Cilt 1. baskı Ankara.: Güneş Yayınevi 1991 sayfa 29-50.
71. Richards WO, Willam LF, Obstruction of the large and small intestine. Surg Clin North Am 1988; 68: 355-76.
72. Kelly MC, Hocking MP, Marchand SD, Sninsky MD. Ketorolac prevents postoperative small intestinal ileus in rats. Am J Surg 1993; 165: 107-12.