

Deneyssel olarak kısa barsak sendromu oluşturulan kedilerde adaptif hiperplazinin testosteron ile artırılması

Mehmet PUL, Nuran YILMAZ, Havvanur TURGUTALP , Naci GÜRSES

Çocuk Cerrahisi, Pediatrik ve Patoloji Anabilim Dallarını Karadeniz Teknik Üniversitesi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Trabzon, Samsun

Özet

Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra geride kalan barsağın mukozasında kompensatuvar hiperplazi olduğundan, yaşam mümkün olmaktadır. Kompensatuvar hiperplazide lümen içindeki besinler, endojen sekresyonlar ve hormonların önemli rolü vardır. Testosteronun rezeksiyon yapılmamış ince barsak üzerinde trofik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, testosteronun, rezeksiyonun oluşturduğu intestinal hiperplaziyi artırıp artırmadığının araştırılmasıdır. Üç gruba ayrılan 32 erkek kediden ilk iki gruba % 80-90 orta ince barsak rezeksiyonu yapıldı. Birinci grup (grup A) 28 gün süre ile testosteron ile tedavi edildi. İkinci grup (grup B) ve üçüncü grup (grup SHAM) kontrol olarak kullanıldı ve herhangi bir ilaç uygulanmadı. Tüm hayvanlar ameliyat sonrası 28. günde öldürülerek ince barsakları çıkarıldı. İnce barsak uzunluğu, genişliği ve yüzey alanı, mukozal hücre boyu, villus boyu ve kript derinliği her hayvanda ayrı ayrı ölçüldü. Hayvanların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 28. günde ağırlıkları kaydedildi. Bütün intestinal parametrelerde testosteron ile tedavi edilen grupta diğer iki gruba göre belirgin artış gözlemlendi. Araştırma sonuçlarına göre kısa barsak sendromlu hastalarda adaptif hiperplazinin artırılması amacıyla bir tedavi alternatifi olarak testosteronun kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kısa barsak sendromu, testosteron, intestinal rezeksiyon, adaptif hiperplazi.

Summary

Enhancement of adaptive growth after extensive small-bowel resection by testosterone

Survival following massive resection of the small intestine is often possible due to substantial hyperplasia of the mucosal surface in the remaining small intestine. Luminal nutrients, endogenous secretions, and humoral factors are considered to be important mediators of the compensatory increase in absorptive surface area. Testosterone has been shown to exert a trophic influence in intact small intestine in animals. The purpose of this study was to determine whether it is possible to increase the resection-induced intestinal hyperplasia with testosterone or not. In two groups of three groups of cats, a 80 %-90 % mid intestinal resection was performed. One group (group A) was treated with testosterone for 28 days. The second group (group B) and third group (group SHAM) were used as controls and no drugs were used in these groups of animals. All animals were sacrificed 28 days after the procedure and small intestines of the animal were removed. Intestinal length, width, surface area, cell height, villous height, crypt depth and weight gain of the each animal were calculated. The results demonstrated a significant increase in all intestinal parameters in group treated with testosterone. The results of this study suggest that testosterone may be used therapeutically to increase for adaptive hyperplasia in patients with short bowel syndrome.

Key words: Short bowel syndrome, testosterone, intestinal resection, adaptive growth.

Giriş

Kısa barsak sendromu erişkinlerde mezenter damar hastalıkları, tümörler ve Chron hastalığı, çocukluk yaş grubunda ise intestinal atrezi, nekroti-

zan enterokolit veya volvulus sonucu oluşmaktadır (7,8,10). Total parenteral nutrisyonda gelişmeler ve son zamanlarda evde uygulanan parenteral nutrisyon kısa barsak sendromlu hastaların prognozunda belirgin düzelme sağlamıştır (11,15). Buna karşın total parenteral nutrisyona bağlı komplikasyonlar ve tedavi ücretinin fazla oluşu kullanımını sınırlandırmaktadır (7). Barsak geçiş süresini uzatmak veya ince barsak emilim yüzeyini artırmak amacıyla geliştirilen cerrahi teknikler hastalardaki emilim bozukluklarını önlemede yetersiz kalmaktadır (6). İntestinal adaptasyonda ilaçların etkisi fazla dikkat çekmemesine karşın, gelecekte tedavide önemli uygulama alanı bulacaktır (6,12). Testosteronun normal ince barsakta trofik etkisi olduğu gösterilmiştir (15). Bu nedenle kedilerde masif ince barsak rezeksiyonu yapılarak testosteronun kısa barsak sendromunda kompensatuvar hireplaziyi artırıp artırmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışmada ağırlıkları 3500-3700 g arası değişen 32 erkek kedi kullanıldı. Kediler ameliyat öncesi ve sonrası kafeslerde muhafaza edildi. Lümen içi gıdaların araştırma sonucunu etkilememesi için aynı tip gıda ve su ile beslenmelerine özen gösterildi. Tüm hayvanlar ketamin anestezisi ile uyutuldu. Üç-dört cm. lik orta hat insizyonu ile karına girildi ve ince barsak uzunluğu üç kez antimezenterik taraftan ligamentum Treitz'dan çekuma kadar ölçüldü. İnce barsak genişliği jejunum ve ileumda üç ayrı yerden ölçüldü. Hayvanlar birinci grupta 12 (grup A), ikinci ve üçüncü grupta (grup B ve grup SHAM) onar kedi olmak üzere üç gruba ayrıldı. İlk iki grupta (grup A ve grup B) Treitz ligamentinden itibaren dokuz cm jejunum ve ileoçekal kapağın proksimalinde 9

cm. ileum bırakıldı. Kalan 18 cm'lik ince barsak kısmı 5/0 ipekle tek sıra sütür korularak anastomoz edildi. Üçüncü gruptaki hayvanlara sadece laparotomi yapıldı (grup SHAM). Tüm hayvanlarda karın 3-0 ipekle tek tabaka kapatıldı. Ameliyat sonrası ilk 24-48 saat su dışında oral gıda verilmedi.

A grubundaki kedilere ameliyat sonrası birinci gün başlamak üzere 0,35 mg/kg Testosteron (Durabolin) kas içine haftada bir 28 gün süre ile uygulandı. Grup B ve grup SHAM kontrol olarak kullanıldı ve herhangi bir ilaç verilmedi.

Ameliyat sonrası 28. günde tüm hayvanlar ketamin anestezisi ile tekrar uyutularak ölçümler tekrarlandı ve ince barsak ligamentum Treitz'dan ileoçekal valve kadar çıkarıldı. Barsak lümeni serum fizyolojik ile yıkandı.

Barsak çevresi, barsak genişliğinin iki katı olarak kabul edildi. İnce barsak yüzey alanı, barsak genişliği ile barsak çevresi çarpılarak hesap edildi. Anastomoz hatından bir buçuk cm alt ve üst kısmından yarım cm barsak segmenti çıkarıldı ve % 10 luk formaline konarak histolojik muayene için kodlanıp saklandı. Daha sonra formalinde saklanan doku örnekleri parafinde bloke edilip beş mikron ebatında kesilerek hemotoksilen eosin ile boyandı. İleum ve jejunuma ait 64 preparat ışık mikroskopuyla incelendi. Birbirini takip eden beş villusta hücre ve villus boyu, kript derinliği oküler mikrometre ile mikron olarak ölçülerek kaydedildi. Gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı bulunan ölçümlerin student's t testi ile istatistiksel analizi yapılarak değerlendirildi.

Bulgular

Araştırma süresince cerrahi girişim uygulanan tüm hayvanlar yaşadı ve ilk kilolarına göre 28. günde ağırlık kazandıkları gözlemlendi. Dördüncü hafta so-

Tablo I. Araştırma sonuçlarının tedavi edilen ve kontrol gruplarına göre dağılımı

	Grup A	Grup B	Grup SHAM
Kilo artışı (g)	883,1±425,5	525,0±301,1	1415,0342,4
İnce barsak uzunluğu (cm)	26,2±2,40	19,0±0,94	120,7±10,3
İnce barsak yüzey alanı (cm ²)	118,6±22,5	63,2±7,9	327,0±32,6
Hücre boyu (u) Jejunum	50,0±3,58	39,0±2,60	35,7±2,65
ileum	45,9±4,89	36,4±1,92	34,0±2,27
Villus boyu (u) Jejunum	1263,5±122,8125	863,7±122,9	740,0±97,7
ileum	9,5±123,5	743,1±109,0	599,2±108,0
Kript derinliği (u) Jejunum	1235,0±197,4	1048,6±195,7	716,2±182,4
ileum	1086,5±218,7	729,4±63,1	551,3±86,7

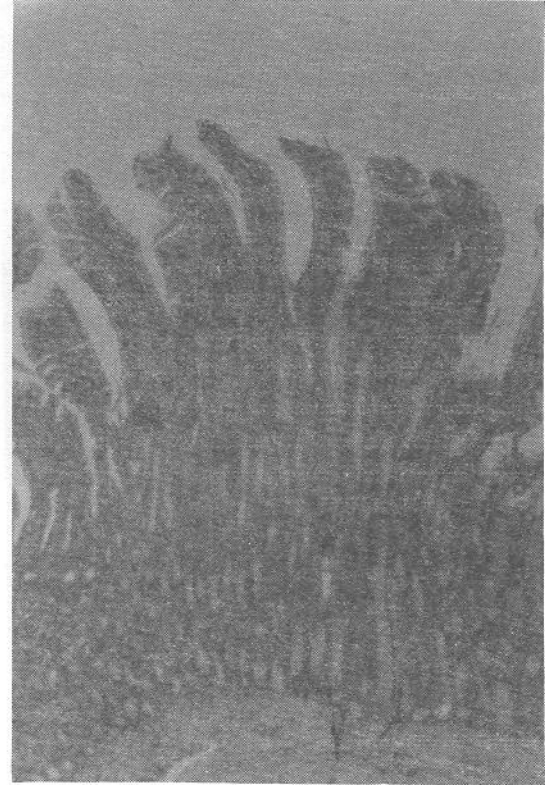
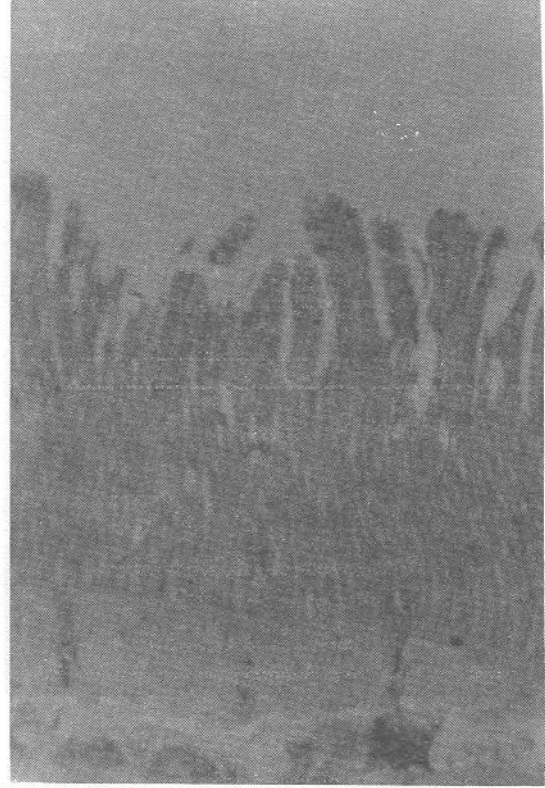
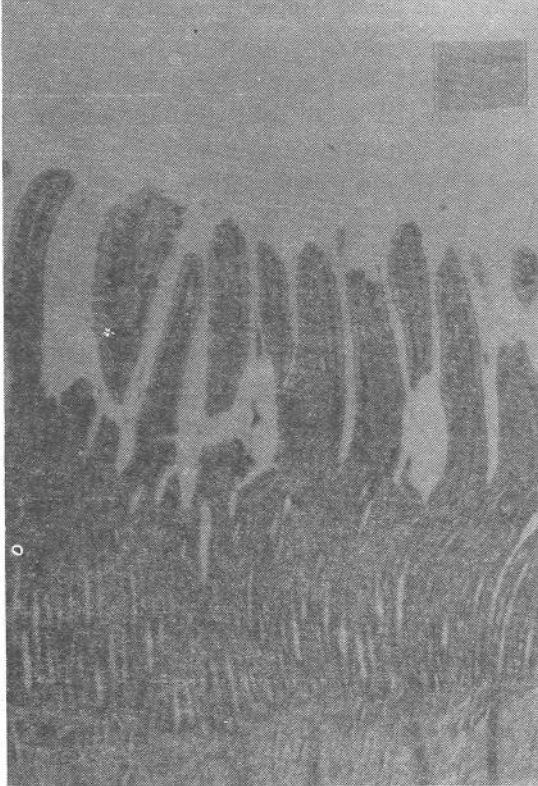
nunda ağırlık kazanımı ameliyat öncesi ağırlıkları ile karşılaştırıldığında grup SHAM'da $1415 \pm 342,4$ g, grup A'da $883,3 \pm 425,5$ g ve grup B'de $525 \pm 311,1$ g idi (Tablo 1). Ağırlık artışı grup SHAM ile karşılaştırıldığında, diğer iki grupta daha az idi. Testosteronla tedavi edilen (Grup A) hayvanlar grup B deki hayvanlara kıyasla kilo almında belirgin artış gösterdi ($p < 0.001$).

İncek barsak rezeksiyonundan 28 gün sonra ölçülen barsak yüzey alanı ve toplam ince barsak uzunluğu grup A'da grup B'ye nazaran anlamlı bir şekilde artış gösterdi ($p < 0.001$) (Tablo 1).

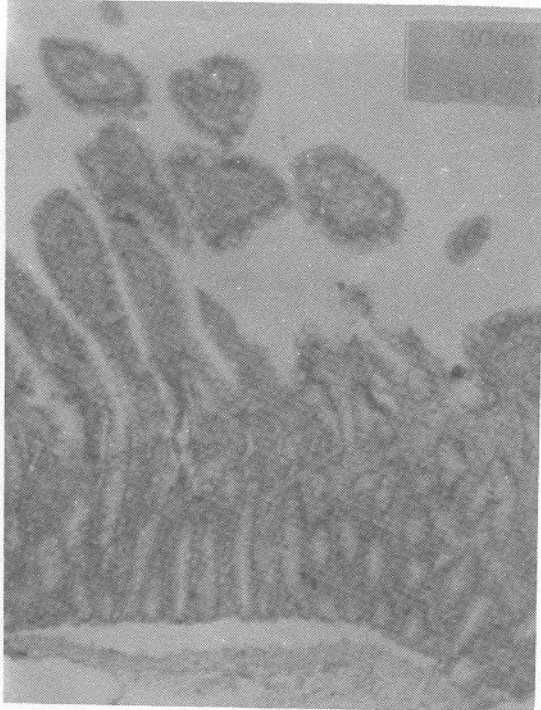
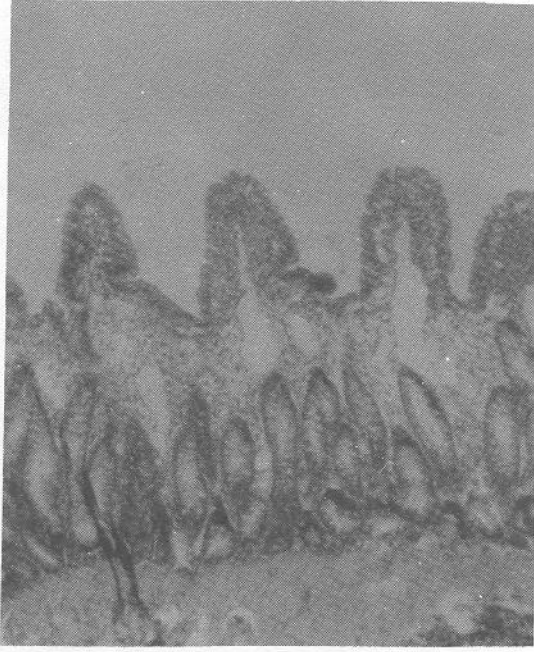
Rezeksiyon yapılan hayvanlarda hücre boyu, villus boyu ve kript derinliği SHAM grubuna kıyasla belirgin artış gösterdi (Resim 1 ve 2) ($p < 0.001$). Aynı değerler grup A'da grup B'ye göre de belirgin farklılık gösteriyordu ($p < 0.001$). Araştırma süresince ilaca veya cerrahi girişime bağlı herhangi bir komplikasyona rastlanılmadı.

Tartışma

Doğumsal anomali veya nekrotizan enterokolit nedeniyle masif ince barsak rezeksiyonu uygula



Resim 1a,b ve c: SHAM grubu (a), B grubu (b) ve A grubu (c) kedilerde jejunumun histolojik görünümü (HEX16) Villus boyunda testosteron ile tedavi edilen grupta belirgin artış görülmektedir.



Resim 2a,b ve c: SHAM grubu (a), B grubu (b) ve A grubu (c) kedilerde ileumun histolojik görünümü (HEx16) Villus boyunda testosteron ile tedavi edilen grupta belirgin artış gözlenmektedir.

nan hastaların beslenme sorunlarının çözümlenerek yaşatılmasında hekimler güçlükle karşılaşmaktadır (10). Bu hastalarda gelişme ve büyüme cerrahi veya tıbbi tedavi ile kontrol altına alınmalıdır.

Masif ince barsak rezeksiyonundan sonra kaybe-

dilen barsak dokusunu kompanse etmek için geride kalan barsak lumen içi besinler, pankreas salgısı, safra, büyüme faktörü ve hormonlar gibi uyarıcı etkenlerle kompanse edilebilir olarak hiperplaziye uğrar (11). İntestinal kompanse edilebilir büyüme mukozal hiperplazi, barsak genişliğinin ve uzunluğunun artması ile karakterizedir (1,4,6,8,15).

Rezeksiyon sonrası geride kalan barsağın hormonlar ile stimülasyonu çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmıştır. Örneğin glukagon karaciğer rejenerasyonunu etkiler ve enterotrofik bir hormondur (14). Enteroglukagon salgılayan böbrek tümörlü bir hastada villus hiperplazisi gözlenmiş ve nefrektomiden sonra bunun düzeldiği ve tümör ekstraktının hayvanlarda ince barsakta mukozada hiperplazi oluşturduğu bildirilmiştir (5).

Kolesistokinin ve sekretininin intestinal trofik etkisi olduğu ileri sürülmüştür, fakat intestinal adaptasyondaki rolü tartışmalıdır (6,10). Bazı araştırmacılar bu iki hormonun pankreas sekresyonunu artırarak enteroglukagon gibi diğer hormon salınımına yol açarak intestinal hiperplaziyi uyar-

dığını savunmaktadır (10).

Tükürük, plazma ve anne sütünden izole edilen epidermal büyüme faktörünün de rezeksiyon sonrası geride kalan barsağın proliferasyonunu ve olgunlaşmasını artırdığı gösterilmiştir (6,10).

Prostaglandin ve prolaktinin villus boyu ve kript derinliğini artırdığı tespit edilmiştir (6,12,16).

Serotonin ve histaminin intestinal hiperplazi üzerine etkisi doza bağlıdır. Düşük dozda intestinal hiperplaziyi uyarırken, yüksek dozlarda inhibe eder (16). Vazoaktif intestinal polipeptid de intestinal hiperplaziyi inhibe eder (16).

Tiroksin de intestinal kript hücrelerinde proliferasyonu uyarır. Wall ve arkadaşları (13) sıçanlarda hipertiroidi oluşturarak intestinal mukozal hiperplazi oluştuğunu gözlemişlerdir.

Son araştırmalar gastrinin duodenum ve mide dışında intestinal adaptasyonda trofik etkisinin olmadığını göstermiştir (2).

Somatostatin diğer intestinal hormonların aksine kompensatuvar hiperplaziyi inhibe eder (2).

Testosteronun rezeksiyon yapılmamış hayvanlarda intestinal hiperplaziyi uyardığı gösterilmiştir (15,16). Masif ince barsak rezeksiyonu yaptığımız kedilerde testosteron ile tedavi ettiğimiz grupta (grup A) diğer iki kontrol grubuna (grup B ve grup SHAM) göre ince barsak mukozası hücre boyu, villus boyu ve kript derinliğinde anlamlı artış tespit edildi ($p < 0.001$). Ayrıca A grubundaki kedilerin vücut ağırlığında, ince barsak uzunluğunda ve mukoza yüzey alanında B grubundaki kedelere kıyasla önemli derecede artış gözlemlendi ($p < 0.001$). Testosteron bu etkisini protein sentezini artırarak ve su, azot, potasyum, sodyum, kalsiyum, klorür, sülfat ve fosfor gibi önemli inorganik maddelerin vücutta birikimini sağlayarak gösterdiği kanısındayız (3,9).

Sonuç olarak, masif ince barsak rezeksiyonundan sonra uygulanan testosteron tedavisi kompensatuvar hiperplaziyi artırmaktadır. Testosteronun kısa

barsak sendromlu hastalarda kompensatuvar hiperplaziyi artırmak amacıyla yan etkileri de göz önüne alınarak bir tedavi alternatifi olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Bristol JB, Williamson RCN: Postoperative adaptation of the small intestine. *World J Surg* 9: 825, 1985.
2. Bristol JB, Williamson RCN: Mechanism of intestinal adaptation, *Pediatr Surg Int* 4:233, 1988.
3. Crossland: The sex hormones. *Lewis Pharmacology*. 4 üncü baskı, Churchill, Livingstone, Edinburg, London, 1980, s:732.
4. Dowling RH, Booth CC: Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat. *Clin Sci* 32:139, 1967.
5. Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM, Henry K, Dowling RH: Endocrine tumour in kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut* 12:773, 1971.
6. Höllwarth ME, Granger DN, Ulrich-Baker MG, Kvityts PR, Ramenofsky ML, Gaginella TS: Pharmacologic enhancement of adaptive growth after extensive small-bowel resection. *Pediatr Surg Int* 3:55, 1988.
7. Höllwarth ME: Short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 4:231, 1988.
8. Höllwarth ME, Ulrich-Baker MG, Kvityts PR, Granger DN: Blood flow in experimental short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 4:242, 1988.
9. Katzung BG: The Gonadal hormones and inhibitors. *A Lange Medical Book Basic and Pharmacology*. 3 baskı, Appleton and Lange Norwalk, Connecticut. Los Altos California, 1978, s:461.
10. Lentze MJ: Nutritional aspects of the short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 3:312, 1988.
11. Tilson MD: Pathophysiology and treatment of short bowel syndrome. *Surg Clin North Am* 60 (50):1273, 1980.
12. Vanderhoof JA, Euler AR, Park JHY, Grandjean: Augmentation of mucosal adaptation following massive small-bowel resection by 16, 16-dimethyl-prostaglandin E2, *Digestion* 36:213, 1987.
13. Wall AJ, Middleton WRJ, Pearse AGE, Booth CC: Intestinal mucosal hyperplasia following induced hyperthyroidism in the rat. *Virchows Arch Abt Zell Path* 6:79, 1970.
14. Williamson RCN, Chir MBM, Bucholtz TW, Malt RA: Humoral stimulation and resection in rats. *Gastroenterology* 75:249, 1978.
15. Williamson RCN, Chir MBM: Intestinal adaptation (First of two Part). *New Eng J Med* 298:1393, 1978.
16. Williamson RCN, Chir MBM: Intestinal adaptation (Second of two Parts). *New Eng J Med* 298:1444, 1978.