

DeneySEL ileusda indometasin kullanımının intestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyon üzerine etkileri

The effects of indomethacine on intestinal permeability and bacterial translocation in intestinal obstruction

Arda Demirkan¹, Murat Aksoy², Mehmet Ayhan Kuzu¹, Atilla Törüner¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Çalışmamızda mekanik intestinal obstrüksiyonlarda antiinflamatuar bir ajan olarak indometasinin, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada her biri 10 hayvandan oluşan 4 grup oluşturulmuştur. Grup I (n=10) kontrol grubunu oluştururken, grup II (n=10) de terminal ileum ipek materyal ile 24 saat süresince bağlanarak deneysel ileus oluşturuldu. Grup III deki (n=10) hayvanlara 5 mg/kg subkutan indometasin uygulaması yapıldı. Grup IV de (n=10) ise intestinal obstrüksiyonu takiben indometasin uygulaması gerçekleştirildi. Grup IV de ileus oluşturulması ve indometasin uygulamaları grup II ve grup III deki ileus biçiminde gerçekleştirildi. ⁵¹Cr ile işaretli etilen diamin tetraasetik asite (⁵¹Cr EDTA) olan intestinal permeabilite değişiklikleri laparatomilerden 24 saat sonra ve 6 saat süresince toplanan idrar örneklerinde değerlendirildi. Bakteriyel translokasyon mezenterik lenf nodları ve kan örnekleri kültüre edilerek değerlendirildi. Deney hayvanlarından intestinal doku örnekleri de alınarak histopatolojik değişiklikler ve kuru-yaş ağırlık değişiklikleri değerlendirildi.

Bulgular: Deneysel ileus oluşturulmasını takiben gerçekleştirilen indometasin uygulamasının, ileusa bağlı olarak artmış olan intestinal permeabiliteyi anlamlı biçimde azaltırken (%3.5±0.10 - %2.0±0.20, p<0.001), kan (%70.0 - %0.0, p<0.001) ve mezenterik lenf nodlarına (%43.3 - %0.0, p<0.001) gerçekleşen bakteriyel translokasyonu da anlamlı biçimde engellediği görüldü. İndometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası artan iltihabi infiltrasyonu anlamlı biçimde engellediği (2.86±0.3 - 2.14±0.6, p=0.023) ancak diğer histopatolojik değişiklikler üzerinde benzer olumlu etkileri olmadığı gözlemlendi (p=ns). Yaş ve kuru ağırlık değişiklikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05).

Sonuç: Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan deneysel ileusda, 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve ileal dokuda iltihabi infiltrasyon üzerinde olumlu etkileri olduğu görülürken, villus uzunlukları ve mukozanın kalınlıkları üzerinde aynı olumlu etkiler gözlenmemiştir.

Anahtar sözcükler: *İntestinal obstrüksiyon, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon, indometasin*

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of indomethacine as an anti-inflammatory agent, on intestinal permeability, bacterial translocation and histopathological changes in experimental intestinal obstruction.

Materials and Methods: Forty Wistar rats were divided into four groups, a control group (group I, n=10); an intestinal obstruction group (group II, n=10) in which terminal ileum was obstructed by ligation for 24 hours, an indomethacine group (group III, n=10) treated with subcutaneous indomethacine (5 mg/kg) after the ligation; and an indomethacine + intestinal obstruction group (group IV, n=10). Intestinal obstruction period and indomethacine dosages were same as in group II and III, respectively. Intestinal mucosal permeability to ⁵¹Cr labeled ethylen diamin tetraacetic acid (⁵¹Cr EDTA) was measured by collecting urine samples in metabolic cages for six hours following 24 hours of intestinal obstruction period. After six hours re-laparotomy was performed. Mesenteric lymph nodes and blood samples were cultured to evaluate the bacterial translocation. Ileal tissue samples were harvested to score the histopathological changes and to measure the wet and dry weight differences for calculation of % weight loss.

Results: Administration of indomethacine reduced intestinal permeability (3.5±0.10% vs 2.0±0.20%, p<0.001), bacterial translocation to blood (70.0% vs 0.0%, p<0.001) and mesenteric lymph nodes (43.3% vs %0.0, p<0.01) significantly after experimental intestinal obstruction. It also reduced inflammatory cell infiltration significantly (2.86±0.3 vs 2.14±0.6, p=0.023), but had no significant effect on other histopathological changes (p=ns) when compared to ileus group. There was no statistically significant difference in the wet and dry tissue weight differences between four groups (p>0.05).

Conclusion: In this study, we have observed that administration of indomethacine reduced intestinal permeability, bacterial translocation and inflammatory cell infiltration after experimental intestinal obstruction.

Key words: *Intestinal obstruction, intestinal permeability, bacterial translocation, indomethacine*

Geliş tarihi: 27.06.2006 • Kabul tarihi: 18.09.2006

İletişim adresi

Dr. Arda Demirkan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara
Tel : (312) 508 30 33
GSM : (532) 609 02 40
E-posta adresi : arda.d@superonline.com

İntestinal obstrüksiyonlar acil cerrahi hastalıkların yaklaşık %20'sini oluşturduğundan cerrahlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedirler (1). Günümüzde antibiyotik tedavileri, intravenöz sıvı replasmanı ve intestinal dekompresyon şeklinde tedavi planlarının yerleşmesi ile mekanik intestinal obstrüksiyonlara ait mortalite giderek azalsa da halen %5 - 20 arasındadır (2-5). Özellikle karın içi yapışıklıklar nedeni ile ortaya çıkan tablolarda, cerrahi için uygun zamanı belirlemek ve gereksiz girişimleri engellemek son derece önemlidir. (2, 3, 6 -11).

İnce barsaklarda meydana gelen mekanik obstrüksiyonlar proksimalde sıvı ve gaz birikimi ile distansiyona neden olurlar. Obstrüksiyonun proksimalinde artan barsak hareketleri intestinal dokuda ödem oluşmasına yol açarlar. Proksimal tarafta artan ödem, refleks mekanizmalar ile distalinde kalan barsak hareketlerinde de azalmaya neden olur. Mekanik obstrüksiyonlarda temel sorunun sıvı ve elektrolit kaybı olduğu giderek daha da iyi anlaşılmaktadır (2-4). Mekanik barsak obstrüksiyonları 7-8 litreye varan sıvı kaybına neden olarak ciddi dehidratasyona yol açabilirler (12,13). Bu derecede sıvı kaybına neden olan fizyopatolojik mekanizmalarda halen açıklığa kavuşturulamayan noktalar vardır. İnflamasyon sürecinde prostaglandinler, histamin ve serotonin gibi sekretuar fonksiyonları etkileyen çeşitli ajanlar rol almaktadırlar (14-19). Sıvı ve elektrolit kaybının büyük bir bölümü barsak lümeni içerisine ve ödemli barsak duvarına olmaktadır. Serozal yüzden sıvı akışı da serbest peritoneal sıvı birikimine neden olur.

Normal şartlarda ince barsaklar çok az bakteri içerirler, ancak obstrüksiyonlarda bakteriler hızla çoğalırlar (8,20). Mekanik ince barsak obstrüksiyonlarında bir noktadan sonra barsak duvarının (intestinal mukoza) bakterilere karşı bariyer özelliğini kaybetmeye başlaması, bakteriyel translokasyonla sonuçlanır (20, 21). İntestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyonun artması özellikle yoğun bakım hastalarında multiple organ yetmezliğine yol açabilir (22). Translokasyon nedeni ile sistemik dokulardan en çok izole edilen bakteri ise *Escherichia coli* dir (23).

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlardan biri olan indometasin ise prostaglandin sentezinin bilinen en güçlü inhibitörlerindedir. Bu etkisini siklooksijenaz tip I ve siklooksijenaz tip II enzimlerinin her ikisini de inhibe ederek gösterir. İndometasin enterohepatik siklusa katılarak gastrointestinal sistem ile uzun süre etkileşir. Gastrointestinal sisteme ait yan etkileri ön plandadır ve çoğu doz bağımlıdır (24-28).

Yapılan çalışma mekanik intestinal obstrüksiyonlarda antiinflatuvar tedavinin, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon, ve histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Böyle-

ce konservatif tedaviye alınan veya ameliyata hazırlanan hastalarda hipovolemik şok ve sepsis gelişmesinin önüne geçilerek ölüme kadar götürebilen komplikasyonların engellenebileceği düşünülmektedir.

Gereç ve yöntem

Deney gruplarının oluşturulması

Çalışmada ağırlıkları 150-200 g arasında değişen 40 adet Wistar dişi sıçan kullanıldı. Rastlantısal olarak 10 ar hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldılar ve Bir hafta süre ile tüm hayvanlara normal yem ve su verildi. Deneysel ileusda indometasin kullanımının, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve intestinal dokulardaki ağırlık farkı üzerine olan etkileri değerlendirileceği için; Birinci grup (I) kontrol grubu olarak kabul edildi. İkinci (II) grupta sadece deneysel ileus oluşturuldu. Üçüncü (III) ve dördüncü (IV) gruplarda ise indometasinin uygulamasının deneysel ileus varlığında ve yokluğunda etkileri değerlendirildi.

Deneysel ileusun oluşturulması

Laparatomiler intramusküler ketamin (80 mg / kg) ve xylasin (10 mg / kg) anestezisinden yararlanılarak tamamen steril şartlarda gerçekleştirildiler. Terminal ileum çekumun 1 cm proksimalinden 2/0 ipek iplikler kullanılarak, nekroz oluşturmayacak ancak pasajı engelleyecek şekilde bağlandı (12, 21, 23, 29). Kontrol gruplarında da aynı şartlarda laparotomi yapılarak terminal ileum çevresinde darlığa neden olmayacak biçimde 2/0 ipek ile bir halka oluşturuldu. Girişim tamamlandıktan sonra hayvanların karnı tek kat 3/0 ipek dikişler yardımı ile kapatıldı.

İndometasin uygulaması

İndometasine ait etkilerin sağlıklı olarak gözlenebilmesi ancak yan etkilerden de mümkün olduğunca korunabilmek için indometasin uygulaması 5 mg/kg tek doz ve subkutan olarak gerçekleştirildi (12, 30, 31).

İntestinal permeabilitenin değerlendirilmesi

Deneye katılan hayvanlara 24 saat süresince su ve yiyecek kısıtlaması yapılmadı. 24 saatin sonunda tüm hayvanlara oragastrik sonda yardımı ile 5 µCi ⁵¹Cr ile işaretli etilen diamin tetraasetik asit (⁵¹Cr EDTA) enjeksiyonu yapıldı (28). Enjeksiyonları izleyerek hayvanlar tek tek metabolik kafeslere yerleştirildiler ve sıvı kısıtlaması yapılmaksızın 6 saat süresince idrar örnekleri toplandı. Her bir hayvanın, oral yolla verilen radyoaktif ⁵¹Cr EDTA yı yüzde kaç oranında idrarla attığının belirlenebilmesi için idrar örneklerin içerdiği radyoaktivite gama sayacında ölçüldü. Ölçümler Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarında DPC Gambyt CR (95-3/1160-1992) cihazı ile gerçekleştirildi. 6 saatte idrarla atılan ⁵¹Cr EDTA

miktarının oral yolla verilen doza oranı yüzde olarak her bir deney hayvanı için tek tek hesaplandı. ⁵¹Cr EDTA sağlam intestinal mukozal bariyeri aşamayacağı için, elde edilen sonuçlar bize intestinal permeabilite değişikliklerini yüzde (%) olarak göstermiş oldu (32). Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bakteriyel translokasyonun değerlendirilmesi

6 saat sonra hayvanlar kafeslerden çıkartılarak, tekrar intramusküler ketamin (80 mg / kg) ve xylasin (10 mg / kg) anestezisi altında ve steril şartlarda laparotomi yapıldı. Kan ve doku örnekleri alınmadan önce steril bir ekivyon ile peritoneal kaviteden sürüntü ile kültür için örnek alındı. Brain heart infüzyon (BHI) besiyerine ekim yapılarak 24-28 saat süre ile 37° C de inkübasyona bırakıldı. Bu sayede deney şartlarına bağlı olası bakteriyel kontaminasyonların belirlenmesi amaçlandı (21, 29).

Her bir hayvandan *V. cava inferior* yolu ile 1 ml kan örneği alınarak BHI besiyeri içeren bifazik kan kültürü vasatlarına inoküle edildi ve aerob ortamda 37° C de inkübasyona bırakıldı. Daha sonra her bir hayvanın yine kültür amaçlı olarak en az iki adet mezenterik lenf nodu ve son olarak da çekum dokusu örnekledi. Lenf nodları steril ortamda tartıldıktan sonra steril cam homojenizatörlerde 1 ml BHI besiyeri içerisinde homojenize edildiler. Homojenizatın seri sulandırılmaları (1/10, 1/10² ve 1/10³) hazırlandı. Sulandırılmamış homojenizattan ve her bir sulandırmadan kanlı agar ve Mc Conkey agar besiyerlerine 0,1 ml inoküle edildi. Çekumdan alınan doku parçaları da steril ortamda tartıldıktan sonra steril cam homojenizatörlerde 5 ml BHI besiyeri içerisinde homojenize edildiler. Homojenizatın seri sulandırılmaları (1/10, 1/10² ve 1/10⁶) hazırlandı. Her bir sulandırmadan kanlı agar ve Mc Conkey agar besiyerlerine 0.1 ml inoküle edildi. Bütün plaklar 24-48 saat süre ile aerob ortamda 37° C de inkübasyona bırakıldı. Gram doku başına düşen bakteri sayısının hesaplanmasında 10 ile 20 arasında bakteri kolonisi bulunan kültür plakları kullanıldı. Mezenterik lenf nodları ve çekumdaki gram doku başına düşen bakteri sayısı ayrı ayrı hesaplandı (21, 33). Peritoneal sürüntü, çekum ve kan örneklerinin besi yerlerine ekimi hemen deney laboratuvarında yapıldı. Üreyen mikroorganizmalar katı besiyerlerindeki koloni morfolojileri, pigment ve hemoliz oluşturmaları, gram yöntemi ile boyanma özellikleri, ve mikroskopik morfolojileri yönünden incelendi. İleri identifikasyon için rutin biyokimyasal testler kullanıldı. Gram negatif enterik bakterilerin identifikasyonu amacıyla triple sugar iron (TSI) besiyerindeki üreme özellikleri, hareket özellikleri, oksidaz, katalaz ve indol oluşturmaları, üre, sitrat, arjinin, lizin, ornitin ve çeşitli karbonhidratlar üzerinde olan etkileri araştırıldı. Metil kırmızısı ve Voges Proskauer testleri yapıldı.

Gram pozitif bakterilerin identifikasyonu amacıyla oksidasyon ve fermentasyon yapımları, plazma koagülaz ve katalaz oluşturmaları, mannitole etkileri, novobiosin, bacitrasin ve optokine karşı olan duyarlılıkları araştırıldı.

Olası kontaminasyonlar kontrol kültürleri ile ekarte edilebildiği için, mezenter lenf nodu ve kan kültürlerindeki çekal flora ile uyumlu tüm koloniler pozitif olarak kabul edildi. Sonuçlar her bir deney hayvanında mezenter lenf nodu ve kan kültürlerinde üreme olup olmaması dikkate alınarak değerlendirildi.

Sonuçlar Ki- Kare ve Fisher- Exact testleri ile değerlendirildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Histopatolojik değerlendirmeler

Her bir hayvanda terminal ileumda bağlama yapılan noktadan proksimale doğru ikinci 10 cm lik segment histopatolojik incelemeler için rezeke edildi (21). 6 µ luk kesitler alınan intestinal doku örnekleri hematoksilin eozin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelendiler. Siçan barsak dokularındaki iltihabi hücre infiltrasyonu, hiperemi ve ödem literatürdeki örneklerine benzer şekilde. oluşturulan bir skorlama sistemi ile "yok, hafif, orta, şiddetli" olarak 0-3 arasında skorlandılar (21, 33). Kesitlerde ayrıca villus uzunlukları ve mukoza kalınlıkları da yine ışık mikroskopunda grid yardımı ile ölçülerek meydana gelen değişiklikler değerlendirildi (21, 33). Gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildikten sonra grupların hangilerinin diğerlerinden farklı olduğu çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi (34) ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yaş ve kuru ağırlık farkının değerlendirilmesi

Deneyel obstrüksiyon noktasından itibaren 20. ve 30. cm arasında kalan barsak segmentlerinden 300 mg ağırlığında ve şerit halinde intestinal doku parçaları hazırlandı. 100 derece kuru sıcak hava sağlayan etüvde 48 saat bekletilen doku parçaları, süre tamamlanınca tekrar tartıldılar. İlk tartım sonucundan ikinci tartım sonucu çıkartılarak ağırlık kaybı hesaplandı. Farkın ilk tartım ağırlığına oranı yüzde (%) olarak hesaplandı. Ödemli dokuların daha fazla sıvı içerdikleri ve ilk tartımdaki ağırlıklarının daha fazlasını kaybedecekleri düşünülerek, yüzde (%) ağırlık kaybı ödemin göstergesi olarak kabul edildi. Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Intestinal permeabilite değişiklikleri

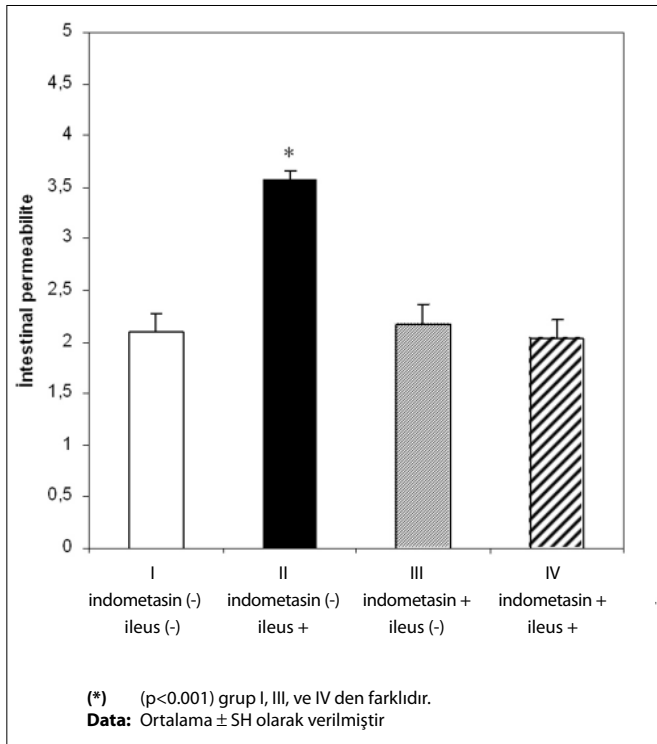
Deneyel ileus oluşturulan II. grupta intestinal permeabilitenin (%3.5±0.10 SH) kontrol grubuna göre (%2.1±0.18 SH) anlamlı olarak arttığı görüldü (p<0.001). III. grupta 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uy-

Tablo 1. Mezenter lenf nodları ve kan kültürlerindeki üremelere göre bakteriyel translokasyonun değerlendirilmesi: Deneysel ileus oluşturulan II. grupta mezenter lenf nodu kültürlerinde % 43,3 oranında ve kan kültürlerinde % 70 oranında ve anlamlı biçimde üreme olduğu görülmektedir. Grup I ve grup III karşılaştırıldıklarında 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu arttırmadığı görülmektedir. Grup II ve grup IV karşılaştırıldıklarında ise deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu lenf nodları ve kanda anlamlı şekilde önlediği görülmektedir.

Deney grupları	Mezenter lenf nodu kültürü	Kan kültürleri
I indometasin (-) ileus (-)	% 0	% 0
II indometasin (-) ileus +	% 43.3 *	% 70 **
III indometasin + ileus (-)	% 0	% 0
IV indometasin + ileus +	% 0	% 0

(*) (p<0.001) grup I, III ve IV den farklıdır.

(**) (p=0.003) grup I, III ve IV den farklıdır.



Şekil 1. 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının deneysel ileus oluşturulan deney hayvanlarında intestinal permeabilite üzerine etkileri: Grup I ve grup II karşılaştırıldığında deneysel ileusun anlamlı şekilde intestinal permeabilite artışına neden olduğu görülmektedir. Grup II ve grup IV karşılaştırıldığında ise 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası ortaya çıkan intestinal permeabilite artışını anlamlı şekilde önlediği görülmektedir.

gulasının (%2.3±0.21 SH) intestinal permeabiliteyi kontrol grubuna göre (%2.1±0.18 SH) anlamlı olarak değiştirmedeği görüldü. Deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının ise IV. grupta (%2.0±0.20 SH) intestinal permeabiliteyi sadece deneysel ileus oluşturulan II. gruba göre (%3.5±0.10 SH) anlamlı şekilde koruduğu görüldü (p<0.001) (Şekil 1).

Bakteriyel translokasyona ait bulgular

İntraperitoneal sürüntüler yolu ile alınan kültürlerde üreme olmaması deney ortamı ve metoda bağlı kontaminasyonlara yol açılmamış olduğunu gösterdi. Üreme olan mezenter lenf nodları ve kan kültürlerinde en sık izole edilen bakterilerin çekum dokusundan alınan örneklerle de uyumlu olarak, *Escherichia coli* (% 88.6), *Proteus mirabilis* (%7.6) ve *Klebsiella türleri* (%3.8) olduğu gözlemlendi.

Deneysel ileus oluşturulan II. grupta mezenter lenf nodu kültürlerinde % 43.3 oranında ve kan kültürlerinde % 70 oranında üreme olduğu görüldü. Bu oranlar üreme olmayan diğer gruplar le karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı boyuta ulaştığı gözlemlendi (p<0.001). Grup I ve grup III karşılaştırıldıklarında 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu arttırmadığı görüldü (p=ns). Grup II ve grup IV karşılaştırıldıklarında ise deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu lenf nodları (p<0.001) ve kanda (p=0.003) anlamlı şekilde önlediği görüldü (Tablo 1).

Histopatolojik incelemelerden elde edilen bulgular

Tüm deney hayvanlarından alınan intestinal doku örnekleri histopatolojik olarak, iltihabi infiltrasyon, ödem ve hiperemi açısından skorlanarak değerlendirildi. Çoklu karşılaştırma testlerine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (39).

İltihabi İnfiltrasyon: Deneysel ileus oluşturulan II. grupta iltihabi infiltrasyonun (2.86±0.3 SS) kontrol grubu (1.25±0.4 SS) (p=0.001) ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü (p<0.05). 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. grupta (1.00±0.0 SS) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (1.25±0.4 SS) anlamlı fark olmadığı görüldü (p=n.s.). IV grupta de-

Tablo 2. İltihabi infiltrasyon, ödem ve hipereminin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Deney grupları	İltihabi infiltrasyon	Ödem	Hiperemi
I indometasin (-) ileus (-)	1.25±0.4 SS	0.88±0.3 SS	0.13±0.3 SS
II indometasin (-) ileus +	2.86±0.3 SS *	1.57±0.5 SS [†]	1.00±1.0 SS ^{††}
III indometasin + ileus (-)	1.00±0.0 SS	0.71±0.7 SS	0.00±0.0 SS
IV indometasin + ileus +	2.14±0.6 SS **	1.43±0.5 SS	0.86±0.8 SS

(*) (p<0.001) grup I ve grup III den farklıdır.

(p=0.023) grup IV den farklıdır.

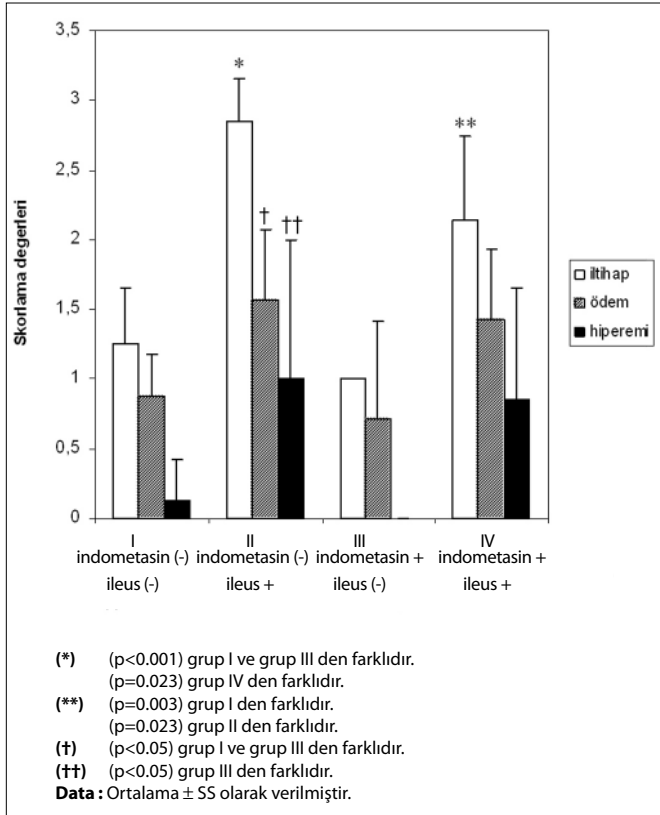
(**) (p=0.003) grup I den farklıdır.

(p=0.023) grup II den farklıdır.

(†) (p<0.05) grup I ve grup III den farklıdır.

(††) (p<0.05) grup III den farklıdır.

Data: Ortalama ± SS olarak verilmiştir.



Şekil 2. İntestinal doku örneklerinin histopatolojik olarak iltihabi infiltrasyon, ödem ve hiperemi açısından skorlanarak değerlendirilmesi: Grup II ve grup IV karşılaştırıldığında 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası sıçan ileum dokusunda meydana gelen iltihabi infiltrasyonu anlamlı şekilde azalttığı, ancak ödem ve hiperemi üzerinde aynı olumlu etkileri olmadığı görülmektedir. Grup I ve grup III karşılaştırıldığında ileal doku üzerinde seçilen dozda indometasin uygulamasının tek başına anlamlı olumsuz etkileri olmadığı gözlenmektedir.

neysel ileus sonrası yapılan indometasinin uygulaması ile iltihabi infiltrasyonun (2.14±0.6 SS) II. gruba (2.86±0.3 SS) göre anlamlı şekilde azaldığı (p=0.023), ancak kontrol grubu düzeyine gerilemediği gözlemlendi.

Ödem: Sadece deneysel ileus oluşturulan II. grupta ileal dokudaki ödemin (1.57±0.5 SS), kontrol grubu (0.88±0.3 SS) (p=0.04) ve sadece 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. gruba göre (0.71±0.7 SS) daha fazla olduğu görüldü (p=0.022). Deneysel ileus sonrası yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının dokuda gözlenen ödemi azalttığı, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görüldü (p=n.s.).

Hiperemi: Sadece deneysel ileus oluşturulan II. grupta ileal dokudaki hipereminin (1.00±1.0 SS) kontrol grubu (0.13±0.3 SS) ve sadece 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. gruba göre (0.00±0.0 SS) daha fazla olduğu görüldü (p<0.05). Deneysel ileus sonrası yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının ileal dokuda gözlenen hiperemiyi istatistiksel olarak anlamlı boyutta etkilemediği görüldü (p=n.s.) (Tablo 2) (Şekil 2). **Villus Boyları:** II. grupta (236.6±24.3 µm) deneysel ileusun kontrol grubu (328.7±56.6 µm) ile karşılaştırıldığında barsak villus boylarının anlamlı şekilde kılmasına neden olduğu görüldü (p=0.006). III. grupta 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının (322.3±84.4 µm) kontrol grubu (328.7±56.6 µm) ile karşılaştırıldığında tek başına villus boylarında anlamlı değişikliğe neden olmadığı, ancak II. grupta (236.6±24.3 µm) deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri de olmadığı görüldü (237.6±44.8 µm) (p=n.s.) (Tablo 3) (Şekil 3).

Mukoza Kalınlıkları: II. grupta (480.6±78.6 µm) deneysel ileusun kontrol grubu (588.1±87.8 µm) ile karşı-

Tablo 3. Sıçan ileum dokusunda villus boyu ve mukoza kalınlıklarındaki değişikliklere ait bulgular

Deney grupları		Villus boyu	Mukoza kalınlığı
I	indometasin (-) ileus (-)	328.7 ± 56.6 µm	588.1 ± 87.8µm
II	indometasin (-) ileus +	236.6 ± 24.3 µm *	480.6 ± 78.6µm †
III	indometasin + ileus (-)	322.3 ± 84.4 µm	569.3 ± 123.3µm
IV	indometasin + ileus +	237.6 ± 44.8 µm **	456.1 ± 44.8µm ††

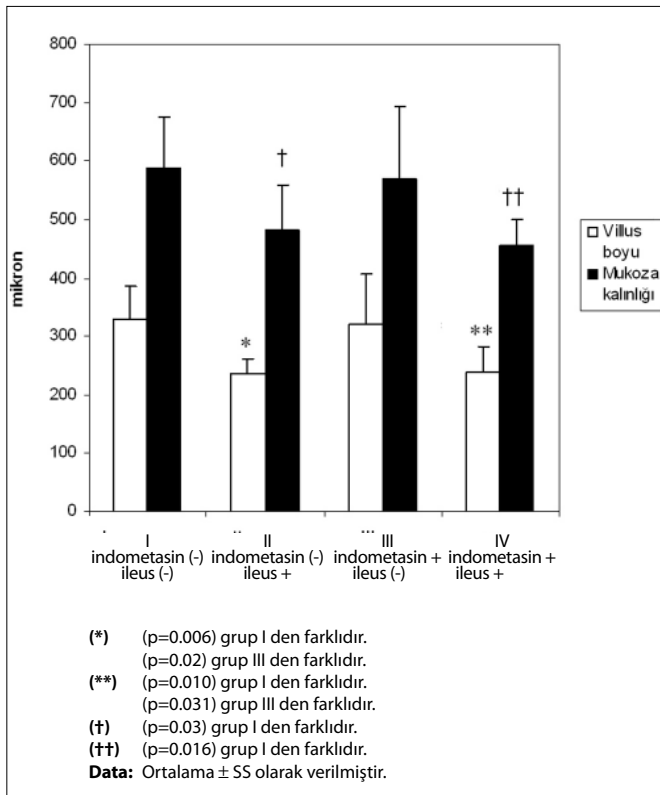
(*) (p=0.006) grup I den farklıdır.
(p=0.02) grup III den farklıdır.

(**) (p=0.010) grup I den farklıdır.
(p=0.031) grup III den farklıdır.

(†) (p=0.03) grup I den farklıdır.

(††) (p=0.016) grup I den farklıdır.

Data: Ortalama ± SS olarak verilmiştir.



Şekil 3. Sıçan ileum dokusunda villus boyu ve mukoza kalınlıklarındaki değişiklikler: Grup I ve grup II. karşılaştırıldığında deneysel ileusun ileal villus uzunlukları ve mukoza kalınlıklarınının anlamlı şekilde azalmasına neden olduğu görülmektedir. Grup II ve grup IV karşılaştırıldığında ise 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri olmadığı görülmektedir.

laştırıldığında ileal mukoza kalınlıklarınının anlamlı şekilde azalmasına neden olduğu görüldü (p=0.03). III. grupta 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının (569.3±123.3 µm) kontrol grubu (588.1±87.8 µm) ile karşılaştırıldığında tek başına ileal mukoza kalınlıklarında anlamlı değişikliğe neden olmadığı, ancak II. grupta (48-

Tablo 4. Sıçan ileum dokularının yaş ve kuru tartımları arasındaki yüzde olarak ağırlık kaybı.

Deney grupları	% ağırlık kaybı *
I indometasin (-) ileus (-)	77,6± 4,4
II indometasin (-) ileus +	80,7± 1,5
III indometasin + ileus (-)	80,3± 2,4
IV indometasin + ileus +	79,7± 1,3

(*) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Data: Ortalama ± SS olarak verilmiştir.

0.6 ± 78.6 µm) deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri de olmadığı görüldü (456.1±44.8 µm) (p=n.s). (Tablo 3) (Şekil 3).

Yüzde ağırlık kayıplarının değerlendirilmesi

Kontrol grubundaki hayvanlara ait ileal doku örneklerinin 48 saatte % 77.6±1.56 SS oranında ağırlık kaybına uğradıkları görüldü. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 4).

Tartışma

Gelişen tedavi yöntemleri ile intestinal obstrüksiyon olgularında mortalite oldukça azalmış olsa da günümüzde antibiotik uygulamaları dışında yararlı olduğu bilinen medikal (farmakolojik) tedavi yöntemleri şekillenmiş değildir (6, 10). İntestinal obstrüksiyonlar daha çok yaşlı hastalarda karşımıza çıkmakta (9, 11) ve bu nedenle cerrahi tedavinin yanı sıra hastanın genel durumunu düzeltebilecek, komplikasyonları engelleyip, geciktirebilecek medikal tedavi yöntemleri de önem kazanmaktadır (2, 6).

İntestinal obstrüksiyonlarda hastalık tablosunu en çok etkileyen, meydana gelen sıvı kaybıdır ve bu kaybın ana nedenlerinden biri de tıkalı barsak segmentinin proksimalinde meydana gelen inflamatuvar değişikliklerdir (12). Bir

noktadan sonra intestinal mukozal duvarın bütünlüğünün bozularak bakteri ve endotoksinlere karşı bariyer özelliğini kaybetmeye başlaması da, *bakteriyel translokasyona* ve sistemik enfeksiyonlara yol açar (35-37). Yaptığımız çalışmada deneysel intestinal obstrüksiyon oluşturulan deney hayvanlarında 24 saat sonra intestinal permeabilite anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgu mukozal bariyerde meydana gelen hasarın göstergesidir. İndometasin uygulamasının kontrol grubuna göre anlamlı fark oluşturmaması ise 5 mg/kg dozunda mukozal bariyerin olumsuz yönde etkilenmediğini göstermektedir. Bunun yanısıra indometasin uygulaması ileus varlığında ortaya çıkan intestinal permeabilite artışını anlamlı derecede engellemiştir.

İntestinal obstrüksiyonda tıkalı barsak segmentleri sistemik enfeksiyonlar için bakteriyel bir rezervuar halini almaktadırlar. Bu durumda intestinal mukoza bariyer özelliğini kaybettiğinde sadece barsak florasının kontrol altına alınması bakteriyel translokasyonu engelleyememektedir. Translokasyon nedeni ile sistemik dokulardan en çok izole edilen bakteri ise *Escherichia coli* dir (29, 35, 38-40). Savunma duvarı barsak ve barsak dışı faktörlerden etkilenmektedir. Hemodinamik değişiklikler, hipotansiyon ve intestinal perfüzyonu etkileyen vazoaaktif ajanlar bakteriyel translokasyonu tetikleyebilmektedir (35). İntestinal obstrüksiyon başladıktan sonra enterik bakterilerin sayısı 4-6 saat içerisinde yaklaşık 100 kat artmaktadır. Tıkalı barsak segmentlerinden bakteriyel translokasyon başlamakta ve 24-48 saat içerisinde enterik bakteriler kan akımı ve diğer karın içi organlara ulaşmaktadırlar (20, 29, 41). İntestinal obstrüksiyon nedeni ile oluşan stazın da çeşitli mekanizmalar ile bakteriyel translokasyonu kolaylaştırdığı bilinmektedir (29). Ayrıca Literatürde intestinal obstrüksiyonlarda bakteriyel translokasyon oluşumunu inceleyen çalışmalar hayvan deneylerinin klinik çalışmalar ile uyumlu olduğunu göstermektedir. (23, 29, 42, 43). Çalışmamızda bu verilere dayanarak kültür amaçlı olarak kan ve lenf nodu örneklerinin alınması için 24. saat belirlenmiştir. Deneysel intestinal obstrüksiyon oluşturulan gruba ait kan ve mezenter lenf nodu kültürlerinde elde edilen üreme oranları, çalışmada elde edilen intestinal permeabilite değişikliklerine ait bulgular ile de uyumludur. Kültürlerde üreyen bakterilerin ağırlıklı *Escherichia coli* olması ve çekal flora ile uyumlulukları, intestinal kaynaklı olduklarını göstermektedir. Mukozal bariyer hasarı literatür ile de uyumlu olarak açıkça görülmektedir (29, 33, 44). Çalışmamıza ait bulgular intestinal obstrüksiyonda bakteriyel translokasyonun arttığını gösterebilir de mukozal bariyerin hangi mekanizmalar ile zarar gördüğünü tamamen açıklamak için yeterli değildirler. Elde ettiğimiz bulgular deneysel intestinal obstrüksiyon sonrası yapılan 5 mg/kg subkutan indometasin

uygulamasının bakteriyel translokasyonu azaltabileceği düşüncesini de desteklemektedirler.

Literatürde obstrüktif ileus fizyopatolojisinde intestinal dokuda ortaya çıkan inflamasyonun önemli rolü olduğundan bahsedilmektedir (14, 19). İntestinal lümen içerisine olan sıvı kaybının yanısıra, barsak duvarında meydana gelen ödem de, serbest peritoneal sıvı birikimine yol açmaktadır (45). İnflamasyon sırasında prostaglandinler, histamin ve serotonin gibi sekretuar fonksiyonları etkileyen çeşitli ajanların açığa çıkması da intestinal sıvı sekresyonunun artmasına neden olur (14, 15, 17, 18). Deneysel çalışmalarda ince barsak obstrüksiyonu sırasında endotoksin ve inflamasyonun önemli mediyatörlerinden olan prostaglandin seviyelerinde anlamlı yükselmeler gözlemlendiğinden fizyopatolojide önemli rolleri olabileceğini düşünülmektedir (16). Literatürde lipopolisakkaritlerin neden olduğu vasküler permeabilite değişikliklerine de prostaglandinlerin aracılık ettiğini savunan deneysel çalışmalar yer almaktadır (46). Bizim deneysel çalışmamız da intestinal obstrüksiyonda barsak duvarında gözlenen ödem ve inflamatuvar cevabın anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. İndometasin inflamatuvar cevabı anlamlı şekilde azalsa da ödem üzerindeki olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı boyuta ulaşmamıştır. Antiinflamatuvar tedavilerin ileusda sıvı sekresyonunu da azalttığını gösteren çalışmalar sonuçlarını inflamatuvar cevabın daha çok barsağın dış tabakalarında belirgin olması ile açıklamaya çalışılmaktadırlar. Ayrıca serozal tabakanın intestinal mukoza gibi belirgin bariyer özelliğine sahip olmaması üzerinde durulmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda intestinal sekresyonlar değerlendirilmemiştir (12, 30).

İnce barsak obstrüksiyonlarında artan lümen içi basınç dokudan venöz sisteme yansımaya başlar. Kapiller hidrostatik basıncın yükselmesi dokuda ödemin artmasına ve arteriyel kan akımının da etkilenmesine neden olur (47-50). Lümen içi basınç artışının deney hayvanlarında hayatta kalımı da olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (48, 51, 52). Bu nedenle intraluminal sekresyonların ve distansiyonun azaltılması tedavide büyük önem taşımaktadır (53).

Histopatolojik değerlendirmeler intestinal obstrüksiyonlarda ince barsak dokusunda iltihabi infiltrasyon, ödem ve hipereminin anlamlı olarak arttığını göstermektedirler. İntestinal villus boyları da kısalmakta ve yapıları bozulmaktadır (21). Çalışmamızda biz de kontrol grubu ve deneysel ileus oluşturulan II. grupta literatür ile uyumlu bulgular elde ettik. Ancak indometasin kullanılan doz ve sürede iltihabi infiltrasyonu anlamlı biçimde azaltırken, ödem ve hiperemi üzerinde benzer etkileri anlamlı boyuta ulaşmamıştır. Ayrıca çalışmamızda ödem oluşumunu değerlendirmek için başvurulan yaş ve kuru ağırlıkların kar-

şılaştırılması metodunun sonuçları da skorlama metodu ile paralellikler göstermektedir. Ancak bu metodun sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler ortaya koyamamıştır.

Çalışmamızın sonuçları non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların ileus tablosu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Fakat günümüzde bu grup ilaçların kullanımını en çok kısıtlayan da özellikle gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileridir (28, 54, 55). Bu nedenle de yeni çalışmalar özellikle gastrointestinal yan etkileri daha az olan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların ge-

liştirilmesine yönelmiştir (16, 28, 54, 56). Çalışmamızda indometasin 5mg/kg dozunda ve tek seferlik uygulamada gözlenen olumlu etkilerinin yanısıra intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve histopatolojik değişiklikler açısından istenmeyen yan etkilere de yol açmamıştır. Takip eden çalışmalar da farklı dozlar ve farklı kullanım sürelerine ait etkilerin değerlendirilmesinin yerinde olacağı düşünülmektedir (27, 55). Siklooksijenaz tip II (COX₂) inhibitörleri gibi daha az intestinal yan etkileri olan NSAİ ilaçların da deneysel ileusda etkilerinin değerlendirilmesi bu konuya çeşitli katkılar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Welch JP. General consideration and mortality in bowel obstruction. In: Welch JP, editor. Bowel obstruction: differential diagnosis and clinical management. Philadelphia: Saunders Company; 1990; p. 59-95.
2. Daly JM, Adams JT, Fantini GA, et al. Manifestations of gastrointestinal disease. In: Schwartz SI, editor. Principles of Surgery. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Book Co.; 1999; p. 1054-1061.
3. Jones RS. The small intestine. In: Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. Philadelphia: Saunders Company; 1997; p. 909-923
4. Bumin O. Sindirim Sistemi Cerrahisi. Ankara: İlk- San Matbaası, 1986.
5. Maglinte DD, Kelvin FM, Rowe MG, et al. Small-bowel obstruction: Optimizing radiologic investigation and nonsurgical management. Radiology 2001; 218:39-46.
6. Mosley JG, Shoaib A. Operative versus conservative management of adhesional intestinal obstruction. Br J Surg 2000; 87: 362-373.
7. Miller G, Boman J, Shrier I, et al. Readmission for small-bowel obstruction in the early postoperative period: Etiology and outcome. Can J Surg 2002; 45:255-258.
8. Seror D, Feign E, Szold A, et al. How Conservatively Can Postoperative Small Bowel Obstruction Be Treated? Am J Surg 1993; 165:121-125.
9. Entee MG, Pender D, Mulvin D, et al. Current spectrum of intestinal obstruction. Br J Surg 1987; 74:976-980.
10. Mulvihill SJ, Pappas TN, Fonkalsrud EW, et al. Effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction. Ann Surg 1988; 207:169-173.
11. Nelson TW, Ellis H. The spectrum of intestinal obstruction today. B J Clin Pract 1984; 38:249-251.
12. Nellgard P, Cassuto J. Inflammation as a major cause of fluid losses in small bowel obstruction. Scand J Gastroenterol 1993; 28:1035-1041.
13. Gittes GK, Nelson TM, Debas HI, et al. Improvement in survival of mice with proximal small bowel obstruction treated with octreotide. Am J Surg 1992; 163:231-233.
14. Quioque T, Glielk SN. Inflammatory changes proximal to obstructing lesions in the small intestine. Gastrointest Radiol 1985; 10:157-160.
15. Dirosa M, Giround JP, Wiloughby DA. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. J Pathol 1971; 104:15-29.
16. Roscher R, Oettinger W, Beger HG. Bacterial microflora, endogenous endotoxin, and prostaglandins in small bowel obstruction. Am J Surg 1988; 155:348-355.
17. Bukhave K, Rask MJ. Prostaglandin E2 in jejunal fluids and its diagnostic value for selecting patients with indomethacin sensitive diarrhoea. Eur J Clin Invest 1981; 11:191-197.
18. Beubler E, Kollar G, Saria A, et al. Involvement of 5 hydroxytryptamine, prostaglandin E2 and cyclic adenosine monophosphate in cholera toxin induced fluid secretion in the small intestine of the rat in vivo. Gastroenterology 1989; 96:368-376.
19. Nellgard P, Jonsson A, Bojo L, et al. Small-bowel obstruction and the effects of lidocaine, atropine and hexamethonium on inflammation and fluid losses. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40:287-292.
20. Sagar PM, Macfie J, Sedman P, et al. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. Dis Colon Rectum 1995; 38:640-644.
21. Akcay MN, Capan MY, Gundogdu C, et al. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. J Int Med Res 1996; 24:17-26.
22. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, et al. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:444-451.
23. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch Surg 1989; 124:699-701.
24. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*. 8th ed. Ankara: Taş Kitabevi; 1998.
25. Donald GP, John HK. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar; Opioid olmayan analjezikler; Gutta kullanılan ilaçlar. In: Katzung BG editor. Temel ve Klinik Farmakoloji. 6th ed. İstanbul: Barış Kitabevi; 1995; p. 710-743.
26. Wallace JL, Cirino G. The development of gastrointestinal sparing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Trends Pharmacol Sci 1994; 15:405-406.
27. Yamada D, Deitch E, Specian RD, et al. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. Inflammation 1993; 17:641-662.
28. Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: Role of permeability, bacteria and enterohepatic circulation. Gastroenterology 1997; 112:109-117.
29. Edwin AD, William MB, Jing WM, et al. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. Am J Surg 1990; 159:394-401.

30. Mac Gregor IL, Lavigne ME. Inhibition by indomethacin of intestinal distension induced secretion in the rat. *J Surg Res* 1979; 26:167-170.
31. Mizoguchi H, Ease S, Tanaka A, et al. Lack of small intestinal ulcerogenicity of nitric oxide-releasing indomethacin, NCX-530, in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:257-267.
32. Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology* 1995; 108:1566-1581.
33. Reis E, Kama NA, Coskun T, et. al. Effects of octreotide and a-tocopherol on bacterial translocation in experimental intestinal obstruction: a microbiological, light and electronmicroscopical study. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 656-663.
34. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1980.
35. Edwin AB. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; 125:403-405.
36. Deitch EA. Does the gut protect or injures patients in the ICU? *Perspectives in Critical Care*. St Louis, Mo: Quality Medical Publishing Inc; 1988; 1:15-32.
37. Deitch EA. Infection in the compromised host. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 181-197.
38. Cohn I Jr. Strangulation obstruction: Antibiotic protection. *Surgery* 1956; 39:630-641.
39. Deitch EA, Maejima K, Berg RD. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI-tract microflora in burned rats. *J Trauma* 1987; 25:385-392.
40. Deitch EA, Berg RD, Specian R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 1987;122: 185-390.
41. Bishop RF, Allcock EA. Bacterial flora of the small intestine in acute intestinal obstruction. *Br Med J* 1960; 1:413-416.
42. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989; 124:699-701.
43. Sedman PC, Macfie J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643-439.
44. Akin ML, Uluutku H, Erenoglu C, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates bacterial translocation in rats with mechanical intestinal obstruction. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45:967-972.
45. Chappuis CW, Cohn I Jr. Intestinal obstruction. In: Fielding ML, Welch PJ, Moore FD. editors. *Clinical Surgery*. London: Churchill Livindstone; 1987; p. 32-40.
46. Fujii E, Irie K, Ogawa A, et al. Role of nitric oxide and prostaglandins in lipopolysaccharide-induced increase in vascular permeability in mouse skin. *Eur J Pharmacol* 1996; 297: 257-63.
47. Granger DN, Barrowman JA. Microcirculation of the alimentary tract. *Gastroenterology* 1983; 84:1035-1049.
48. Dabareiner RM, Sullins KE, Snyder JR. Evaluation of the microcirculation of the equine small intestine after intraluminal distention and subsequent decompression. *Am J Vet Res* 1993; 54:1673-1682.
49. Moore JN, Allen D, Clark SE. The pathophysiology of colic. In: Gordon BJ, Allen D, editors. *Colic management in the horse*. Lenexa, Kan: Veterinary Medicine Publishing Co.: 1988; p. 101-119.
50. Snyder JR. The pathophysiology of intestinal damage: effects of luminal distention and ischemia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1989; 5:247-70.
51. Lundin C, Sullins KE, White NA. Induction of peritoneal adhesions with small intestinal ischemia and distention in the foal. *Equine Vet J* 1989;21:451-558.
52. Öhman U. Studies on small intestinal obstruction. I. Intraluminal pressure in experimental low small bowel obstruction in cat. *Acta Chir Scand* 1975; 141:413-416.
53. Dabareiner RM, White NA, Donaldson LL, Effects of intraluminal distention and decompression on microvascular permeability and hemodynamics of the equine jejunum *Am J Vet Res* 2001; 62:225-236
54. Champion DG, Feng PH, Azurna T, et al. NSAID induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention with an Evaluation of the role of misoprostol. *Drugs* 1997; 53:6-19.
55. Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J, et al. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998; 43:506-511.
56. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Comparison of the Intestinal Toxicity of Celecoxib, a Selective COX-2 Inhibitor, and Indomethacin in the Experimental Rat. *Scand J Gasrtoenterol* 2000; 35:802-807.