

# 2014'te Somatostatin'in Tıp'ta Kullanımı (Oktreotid)

Sedef NARİN, İ. Etem PİŞKİN, Gonca ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Zonguldak

**S**omatostatin, pankreasın Langerhans adacıklarının D-hücrelerinden ve hipotalamustan salınan 14 aminoasitli bir peptid hormondur; hipotalamustan büyüme hormonu salınmasını inhibe eden faktör olarak da bilinir. Pankreas B hücrelerinden insülin salgılatan her uyarı D hücrelerinden somatostatin salgılatır. Normalde plazma düzeyi 180 pg/ml'den azdır.

Gastrin, sekretin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), bombesin, nörotensin ve kan yoğunluğunun artışı somatostatin salınmasını uyarıcı; glukoz, insülin ve glukogan ise salınmayı azaltıcı etkenlerdir.

Somatostatinin biyolojik etkileri:

- mide asidi ve pepsinojen salınmasını inhibe eder
- pankreas ekzokrin salgısını inhibe eder
- safra kesesi kaslarının kasılmalarını inhibe eder
- bağırsak salgılarını inhibe eder
- karaciğerden safra salgısını inhibe eder (1).

Somatostatinin gastrointestinal kanal üzerinde güçlü inhibitör etkisi vardır. Ekzokrin sekresyon olarak; gastrin, sekretin, kolesistokinin, vasoaktif intestinal peptid, glukagon, motilin, pankreatik polipeptid, insülin, gastrik inhibitör peptid sekresyonunu inhibe eder. Endokrin sekresyon olarak; gastrik asid ve pepsin, pankreatik bikarbonat ve enzimler, barsak sıvısı ve safra sekresyonunun inhibisyonunda rol oynar. Ayrıca

mide boşalması, safra kesesi kontraksiyonu ve ince bağırsak geçişinin inhibisyonunda da rolü vardır. Glukoz ve amino asidlerin absorpsiyonunun inhibisyonu, mezenterik ve çölyak kan akımının azalması, gastrointestinal mukozanın büyümesinin azalmasında rolü vardır (2).

## OKTREETİD

Oktreotid, doğal somatostatine benzer farmakolojik etkilere sahip olan, ancak etki süresi çok daha uzun, sentetik bir oktapeptid türevidir. Patolojik olarak artmış bulunan büyüme hormonu (GH) ve gastro-entero-pankreatik (GEP) endokrin sistemdeki serotonin ve peptid salgılanmasını inhibe eder. Sağlıklı insanlarda oktreetidin, aynen somatostatin gibi aşağıdaki inhibitör etkilere sahip olduğu gösterilmiştir:

- Arginin, efor ve insüline bağlı hipoglisemi etkisiyle uyarılan büyüme hormonu salgılanması
- Yemek sonrası insülin, glukagon, gastrin ve GEP sistemindeki diğer peptitlerin salgılanması argininle uyarılan insülin ve glukagon salgısı
- Tirotropin serbestleştirici faktör (TRH) etkisiyle uyarılan tiroidstimulan hormon (TSH) salgılanması

Oktreotid somatostatinin aksine, insülininden çok büyüme hormonunu inhibe eder ve hormonlarda (örneğin akromegalide büyüme hormonunda) rebound salgılanma izlenmez (3).

## OKTRETİDİN TEDAVİDE YERİ

### Varis Kanamaları

Somatostatin ve onun uzun etkili bir analogu olan oktreotid, glukagon salınımını azaltarak ve splanik arterioller düz kaslarda direkt vazokonstriksiyon oluşturarak portal basıncı düşürdüğünden varis kanamasının tedavisinde kullanılabilir (3).

Varis kanamaları tüm üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarının küçük bir bölümünü temsil etmesine karşın (%6) mortalitesi oldukça yüksektir. Derlemeye alınan çalışmalarda heterojenite olmakla birlikte oktreotid uygulamasının mortaliteye etkisi gösterilememiştir. Bununla birlikte varise bağlı ve varis dışı üst GİS kanamalarda rekürrent kanamayı ve transfüzyon ihtiyacını azaltır (4).

### Akut Pankreatit

Oktreotid şiddetli akut pankreatitin indüklediği intestinal mukozal hasar üzerinde, inflamatuvar mediatörlerin inhibisyonu ve apoptozisin indüklenmesi ile ilişkili bir mekanizma aracılığıyla önemli koruyucu etki sağlar (5).

### Siroz

Somatostatin ve oktreotid splenik damarlarda kontraksiyon yaparak splenik sahadaki kanı genel dolaşıma döndürebilmektedir. Postnekrotik sirozlu hastalarda her iki ilacın böbrek fonksiyonları üzerine etkileri araştırıldı. Oktreotid erken yanıt olarak günlük idrar çıkışını, idrar sodyumunu (Na), fraksiyonel sodyum atılımını (FeNa) arttırdı. Plazma aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH) düzeyinin ise azaldığı görüldü. Somatostatin ise idrar Na, plazma kreatinin düzeylerini, plazma renin aktivitesini artırdı. Plazma Na ve glomerüler filtrasyon oranı ise azaldı. Günlük idrar miktarında ve aldosteron düzeylerinde anlamlı olmayan azalma saptandı. Oktreotidin postnekrotik sirozlu hastaların böbrek fonksiyonları üzerinde kötü etkisinin olmadığını, hatta idrar çıkışını ve idrar Na arttırarak yararlı olabileceğini gösterdi. Somatostatin ise böbrek fonksiyonları bozuk olan sirotik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (6).

### Karsinoid Tümörler

Oktreotid uygulaması, özellikle ishal ve yüz kızarması olmak

üzere semptomlarda iyileşme ile sonuçlanır. Birçok olguda buna, plazma serotonin düzeyinde düşme ve 5-hidroksiindol asetik asidin idrarla atılımında azalma eşlik eder. Düşük doz IFN gama tek başına ve oktreotid ile kombine kullanıldığında etkili olduğu rapor edilmiştir (7).

### Vipomalar

Vazoaktif intestinal polipeptitin aşırı miktarda yapılması ile karakterize vipomalarda, vakaların büyük çoğunluğunda oktreotid, sekretuar ishali ortadan kaldırarak yaşam kalitesini düzeltir. Bunu ishale eşlik eden hipokalemi gibi elektrolit anormalliklerinin düzelmesi ve böylelikle de gerek enteral gerekse parenteral elektrolit takviyesine ihtiyaç kalmaması izler. Bazı hastalardaki bilgisayarlı tomografi sonuçları tümörün büyümesinin yavaşladığı veya durduğu, hatta tümörün ve özellikle de karaciğerdeki metastazların küçüldüğü izlenimi vermektedir. Plazma VIP düzeylerinin normal sınırlara inmesine genellikle klinik düzelme eşlik eder (3).

### Glukagonomalar

Oktreotid uygulaması, birçok olguda bu hastalık için karakteristik olan nekrotik gezici deri döküntüsünün belirgin olarak azalmasını sağlar. Oktreotidin yine glukagonoma vakalarında sık görülen bir durum olan hafif diabetes mellitus üzerindeki etkisi belirgin değildir ve genellikle bu tedavi insülin veya oral hipoglisemik ilaç dozlarının azaltılmasına ihtiyaç doğurmaz. Oktreotid hastalarda ishali düzeltir ve hastanın kilo almasını sağlar. Oktreotid verilmesi plazma glukagon düzeylerini hemen düşürürse de bu azalma uzun süreli kullanımlarda semptomatik düzelmenin varlığını sürdürmesine rağmen genellikle devam etmez (3).

### Gastrinomalar/Zollinger-Ellison Sendromu

Kronik gastrin uyarımına bağlı gastrik asit hipersekresyonunun proton pompası inhibitörleri veya H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ile tedavisi, tekrarlayan peptik ülserasyonları kontrol altına alıyorsa da, yetersiz kalabilir. Diyare, tedaviyle hafifletilemeyen, inatçı bir semptom olarak kalabilir. Oktreotid tek başına veya proton pompası inhibitörleriyle ya da H<sub>2</sub> reseptör blokerleriyle kombine kullanıldığında, gastrik asit hipersekresyonunu azaltabilir ve diyare de dahil olmak üzere semptomları iyileştirebilir. Yüz kızarması gibi muhtemelen, tümör tarafından peptid üretimine bağlı diğer semptomları da hafifletebilir. Bazı hastaların plazma gastrin düzeyleri düşer (3).

### İnsülinomalar

Oktreotid uygulaması immunoreaktif insülinin azalmasını sağlar ancak bu 2 saat gibi kısa süreli olabilir. Ameliyat edilebilen tümörlü hastalarda, pre-operatif normogliseminin sağlanmasını ve sürdürülmesini gerçekleştirebilir. Ameliyatı olanaksız ya da kötü huylu tümörü olan hastalarda glisemi kontrolü, dolaşımdaki insülin düzeylerinde sürekli biraz azalma sağlanmasa bile düzelebilir (3).

### AİDS'e Bağlı Refrakter Diyare

AİDS'e bağlı refrakter diyareli hastalarda, oktreotid, konvansiyonel antiinfektif ve antidiyareik ajanların cevapsız bıraktığı diyareli hastaların üçte birinde kısmen veya tamamen dışkılamayı kontrol altına alır (8).

### Pankreatik Operasyon

Pankreatik operasyondaki hastalarda, oktreotidin operasyon öncesi veya sonrası uygulaması ile operasyon sonrası oluşabilecek komplikasyonların (örn. pankreatik fistül, abse ve sonradan oluşan sepsis, operasyon sonrası akut pankreatit) oluşma insidansını azaltır (8).

### Siroza Bağlı Gastroözofageal Kanaması Olan Hastalar

Özgün tedaviyle (örn. skleroterapi) kombine halde oktreotid uygulanması kanama ve erken yineleyen-kanama durumlarının daha iyi kontrolü ile birlikte, transfüzyon gereksinimini azaltmakta ve 5-günlük sörviyi artırmaktadır. Oktreotid kesin etki mekanizması tümüyle aydınlatılmamış olmakla birlikte, vazoaaktif hormonların (örn. VIP, glukagon) inhibisyonu yoluyla splanknik kan akımını azalttığı düşünülmektedir (8).

### İntestinal Lenfanjiyektazi

Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte splenik akımı engellediği ve trigliserit emilimini engellediği düşünülmektedir (10). Birincil intestinal lenfanjiyektazi tedavisinde oktreotid (150-200 mikrogram, günde 2 doz) kullanılabilir (9,10).

### Şilotoraks

Şilotoraks plevral boşlukta lenfatik sıvının veya şilöz karakterde mayinin birikmesidir (11). Konjenital veya edinsel, tek veya çift taraflı olabilir. Konjenital şilotoraks, lenfatik sistem anomalileri (lenfanjiyomatozis, lenfanjiyektazi), doğumsal kalp hastalığı, mediastinal malignansiler, kromozomal anomalileri

(Trizomi 21, Turner ve Noonan sendromları) ve H tipi trakeo-özefageal fistül varlığı sonucu gelişebilir ancak çoğunlukla neden saptanamaz ve idiyopatik olarak değerlendirilir (12).

Tedavide, göğüs tüpü uygulanması ile plevral sıvı drenajı, enteral beslenmenin kesilmesi, total parenteral nutrisyon (TPN) başlanması, orta zincirli trigliserid (MCT) kullanımını içeren konservatif yöntemler, dirençli vakalarda ise duktus torasikus ligasyonu, pleuro-peritoneal şant veya plörodesis gibi cerrahi yöntemler kullanılmaktadır (11,13). Günümüzde konservatif tedaviye yanıtız vakalarda somatostatinin sentetik analogu olan oktreotid artan sıklıkta kullanılmaktadır (12).

### Peritonit

Peritonitin neden olduğu periton fonksiyon bozukluğu antibiyotiğe ilaveten lokal periton içine uygulanan oktreotid ile azaltılabilmektedir. Burada etki mekanizması peritonit sürecinde ortaya çıkan aşırı sitokin oluşumunun engellenmesi olabilir. Akut dönemdeki bu olumlu etkiler ve özellikle ultrafiltrasyon yetersizliğinin düzelmesi peritonda kalış süresinin uzamasına katkı sağlayabilir.

Antibiyotik tedavisine ek olarak oktreotid uygulanması deneysel peritonit modelinde ultrafiltrasyon yetmezliğini engelleyebilir (14).

### Hiperinsülinizm

Oktreotid, hiperinsülinizm olgularında pankreatektomi öncesi sıvı gereksinimini azaltmak için tercih edilmektedir. Etkisini, sulfonilüre reseptörleri ile etkileşimde bulunup insülin salgısını engellemek suretiyle gerçekleştirir. Hiperinsülinizmin medikal tedavisinde kullanılan oktreotid hastayı pankreatektomiden kurtarsa bile ciddi yan etkileri nedeniyle yalnızca seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır (15).

Bebeklik döneminde görülen persistan hiperinsülinemik hipoglisemi aşırı miktarda insülinin uygunsuz salgılanmasıyla karakterize nadir görülen bir hastalıktır ve yenidoğan dönemindeki dirençli hipogliseminin en sık nedenidir. Tanı ve uygun tedavi gecikirse ileri dönemde kalıcı beyin zedelenmesi görülebilmektedir. Neonatal dönemde semptomatik ve tedaviye dirençli hipoglisemi nedeniyle persistan hiperinsülinizm tanısı koyularak uzun etkili bir somatostatin analogu olan oktreotid ile tedavi edilen vakalar bulunmaktadır (16-18).

Önceleri cerrahi girişim öncesi normoglisemiyi sağlamak için

veya cerrahi sonrası hipoglisemisi devam eden hastalarda kullanılmıştır (19,20). Pankreas beta hücresinde K-ATP kanallarını açık tutarak ve hücre içine kalsiyum girişini inhibe ederek etki göstermektedir (21,22). Ağır seyirli resesif geçişli hiperinsülinizm vakalarının yaklaşık yarısında etkili olmaktadır. Somatostatin büyüme hormonu, tiotropin ve pankreas ekzokrin sekresyonu üzerine inhibitör etkilerinden dolayı bu ilacın büyüme ve beslenme üzerindeki uzun dönemli etkileri konusunda endişeler vardır (23). Yapılan çalışmalarda büyüme hızında hafif azalma görülmüşse de klinik olarak önemli bulunmamıştır (18,23). Psikomotor retardasyonun ise tedaviden çok hipoglisemiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (18). Safra taşı oluşumu ve steatore tedavie bağlı diğer yan etkilerdir. Persistan hiperinsülinizmlı 13 hastanın izlendiği bir seride vakaların %30'unda nedeni tam olarak açıklanamayan ağır rekürren sepsis saptanmıştır (24).

### Hepatorenal Sendrom

Midodrine, oktreotid, albumin ve diğer vazodilatör peptidlerin kombinasyonunun da hepatorenal sendromlu olgularda renal fonksiyonlarda düzelme yaptığı gösterilmişse de bu terapötik yaklaşımın uygulanması ile ilgili veriler sınırlıdır (25).

### Akut Abdominal Hipertansiyonun Dekompresyonu

Abdominal kompartman sendromunda artmış karın içi basınç, acilen düşürülmediği takdirde, multipl organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir (26,27).

Ancak basıncın düşürülmesi her zaman kurtarıcı olmaz ve tablonun daha da ağırlaşmasına neden olabilir. Oktreotid splanknik kan dolaşımını azaltıcı etkiye sahip sentetik bir somatostatin analogudur. Ayrıca lökosit infiltrasyonunu baskılayıcı etkiye de sahiptir.

Bazı çalışmalarda, sıçanlarda akut karın içi basınç artışının normale döndürülmesi sonrası karaciğer ve ince barsaklarda oluşacak re-perfüzyon hasarının ve barsaklarda bakteriyel translokasyonun oktreotid ile önlenip önlenemeyeceği araştırılmıştır. Oktreotid laparoskopik girişimlerden sonra ve abdominal kompresyon sendromunun kompresyonundan önce tedavilere eklenebileceği düşünülmeye gereken bir seçenektir. Ancak bu endikasyonda kullanımı için, gerek doz, gerekse

kullanım süresinin belirlenmesi amacıyla yeni çalışmaların yapılması gereklidir (28).

### OKTREETİD'İN YAN ETKİLERİ

Oktreotid tedavisi sırasında enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar gelişebilir. Lokal ağrı ve çok ender olarak şişme ve deri döküntüsü şeklinde olabilen bu reaksiyonlar genellikle hafif ve kısa sürelidir.

İştahsızlık, bulantı, kusma, kramp şeklinde karın ağrıları, karında şişkinlik, barsakta aşırı gaz, gevşek dışkı, ishal ve steatore, gastrointestinal yan etkilerdendir. Dışkıdaki yağ miktarı artabilirse de uzun süreli oktreotid tedavisinin malabsorbsiyon sonucu beslenme eksikliklerine yol açabildiğini gösteren hiçbir kanıt yoktur. Ender vakalarda gastrointestinal yan etkiler ileusu taklit edebilir ve hastanın karnında gittikçe fazlaşan şişlik, şiddetli epigastrik ağrı, hassasiyet ve defans görülebilir. Uzun süre oktreotid kullanılması, safra taşı oluşmasıyla sonuçlanabilir.

Büyüme hormonu, glukagon ve insülin salgılanmasını inhibe etmesi nedeniyle oktreotid glisemi kontrolünü etkileyebilir. Yemek sonrası glukoz toleransı bozulabilir. Kronik kullanım sonucu inatçı hiperglisemi gelişebilir. Hipoglisemi gelişebildiği de gözlemlenmiştir.

Oktreotid tedavisine başlanmasını izleyen ilk saatlerde veya günlerde ender olarak akut pankreatit gelişebildiği bildirilmiştir. Ayrıca uzun süre subkutan oktreotid kullanan hastalarda safra taşına bağlı pankreatit gelişebildiği bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği bildirilen bazı vakalar olmuştur.

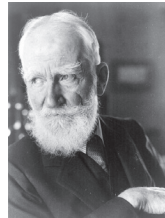
Oktreotid uygulamasında hepatik veya biliyer fonksiyon bozukluğunun ortaya çıktığı seyrek olgular gözlenmiştir;

--Kolestazın eşlik etmediği ve transaminaz düzeylerinin oktreotid kullanımı sona erdikten sonra normale döndüğü akut hepatit,

--Alkalen fosfataz, gamma glutamil transferaz ve daha düşük oranda da transaminaz düzeylerinin yükselmesiyle birlikte yavaş yavaş hiperbilirubinemi gelişmesi görülmüştür (29).

## KAYNAKLAR

1. www.istanbul.edu.tr/fen/notlar/1290982445.ppt
2. Bilen H, Akçay G, Akçay MN. Somatostatin Reseptörleri ve Fizyolojisi. Endokrinolojide Diyalog 2006; 1:52-5.
3. <http://www.ilacrehberi.com/v/sandostatin-lar-10-mg-1-flakon-9c7b/kub/farmakolojik-ozellikler/>
4. Doğan NÖ. Üst GIS kanamada tedavi alternatifleri- <http://wp.me/p24b0r-S1>
5. Zhang X, Feng G, Weng W, et al. Şiddetli akut pankreatitli ratların intestinal mukozalarında baicalin ve oktreotidin koruyucu etkisi. Turk J Gastroenterol 2009; 20:108-15.
6. Özbakır Ö, Taşkapan H, Utaş C, et al. Postnekrotik sirozlu hastalarda somatostatin ve oktreotidin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2000; 9:44-9.
7. Oberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. Curr Opin Oncol; 10:58-65.
8. <http://www.novartisonkoloji.com.tr/dosyalar/file/Sandostatin%20Amul Prosp 21.07.06.pdf>
9. Greenwald D. Protein-losing gastroenteropathy. In: Feldman LS, Brandt LJ, Sleisinger MH, (eds). Gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders, 2006: 557-63.
10. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet J Rare Dis 2008; 22:3-5.
11. Migliori C, Boroni G, Milanti S, Ekema G. Chylothorax. Minerva Pediatr 2010; 62:89-91.
12. Das A, Shah PS. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD006388.
13. Paramés F, Freitas I, Fragata J, et al. Octreotide--additional conservative therapy for postoperative chylothorax in congenital heart disease. Rev Port Cardiol 2009; 28:799-807.
14. Hür E, Ertlav M, Bozkurt D, et al. Octreotide in addition to antibiotic treatment may prevent ultrafiltration failure in experimental peritonitis model. Ege Journal of Medicine 2011; 50:167-73.
15. Önal H, Aktuğlu ÇZ, Oktay G, et al. Hiperinsulinizm tedavisinde oktreotid kullanımına bağlı ekzokrin pankreas yetersizliği ve karaciğer disfonksiyonu: Bir olgu sunumu. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005; 1:26-7.
16. Tiker F, Gürakan B, Tarcın A, Özön A. Uzun etkili somatostatin analogu oktreotid ile tedavi edilen konjenital hiperinsülinizm. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45:242-5.
17. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. J Pediatr 1993; 123:644-50.
18. Glaser B, Landaw H. Long-term treatment with the somatostatin analogue SMS 201-995: alternative to pancreatectomy in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Digestion 1990; 45(Suppl):27-35.
19. Apak RA, Yurdakök M, Oran O, et al. Preoperative use of octreotide in a newborn with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. J Pediatr Endocrinol Metab 1998; 11(Suppl):143-5.
20. Loworn HN III, Nance ML, Ferry RJ, et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. J Pediatr Surg 1999; 34:786-93.
21. Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, et al. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. J Clin Invest 1997; 100:1888-93.
22. Lamberts SW, van der Lely A, de Herder WW, Hofland LJ. Drug therapy: octreotide. N Engl J Med 1996; 334:246-54.
23. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, et al. Short-and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. J Pediatr 1993; 123:637-43.
24. Desai MP, Khatri JV. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Indian Pediatr 1998; 35:317-28.
25. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and Type 1 hepatorectal syndrome. Hepatology 2004; 40:55-64.
26. Saggi BH, Harvey JS, Ivatury RR, Bloomfield GL. Abdominal compartment syndrome. J Trauma 1998; 45:597-606.
27. Burch JM, Moore EE. The abdominal compartment syndrome. Surg Clin N Am 1996; 76:833-42.
28. Kayapınar AK, Yıldırım M, Erkan N, et al. Akut abdominal hipertansiyonun dekompresyonunda oktreotidin etkisi: İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2013; 17:44-54.
29. [www.ilacprospektusu.com/ilac/127/sandostatin-lar-30-mg-1-flakon](http://www.ilacprospektusu.com/ilac/127/sandostatin-lar-30-mg-1-flakon)



**GEORGE BERNARD SHAW**  
**(1856-1950)**

*İnsanın hayatında iki feci olay vardır:  
Biri insanın çok istediği şeyi elde edememesi, diğeri de etmesidir.*