

Gastrointestinal Fistüllerin Bir Somatostatin Analogu Olan SMS 201-995 İle Tedavisi

Dr. Kadir BAĖAR , Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER, Dr. M. Tuğrul SEZER
Dr. Şükrü DUMLU, Dr. Eyüp SELVİ, Dr. Ali ÖZDEN

Özet: Somatostatinin sentetik analogu olan SMS 201-995, anatomik bir obstruksiyona veya nekroza bağlı olmayan, kısa süreli konservatif tedavinin denendiği ve başarılı olmadığı tüm gastrointestinal fistüllerin tedavisinde kullanılabilir.

Summary: The treatment of gastrointestinal fistulas with a somatostatin analogue SMS 201-995.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal fistül, Tedavi, Somatostatin

Key Words: Gastrointestinal fistula, Treatment, Somatostatin

Somatostatin insan ve diğer memelilerin santral sinir sistemi ve gastrointestinal (GI) kanallarında yaygın olarak bulunan doğal bir tetradekapeptiddir. Çoğu inhibitör natürde olan birçok biyolojik etkiye sahiptir. Sekretin ve kolesistokinin sekresyonunun inhibe ederek ekzokrin pankreas sekresyonunu inhibe eder. Pankreas asiner hücrelerine bağlanarak cAMP sentezini azaltır. Özellikle asiner hücrelerden ve daha az olarakta duktusu epitelinden enzim sekresyonunu inhibe ederek ekzokrin pankreas sekresyonunu bloke eder. Bazal ve pentagastinle uyarılmış gastrik asit sekresyonunu ve daha az belirgin olmak üzere safra sekresyonunu inhibe eder. Splanknik kan akımında önemli ölçüde azalmaya neden olur (1). Bu inhibitör özellikleri nedeniyle somatostatin tüm GI fistüllerin konservatif tedavisinde yararlı olabileceği düşünölmüştür.

Doğal somatostatin ile yapılmış birkaç çalışma vardır. Hild ve arkadaşları 2 si Whipple operasyonu 1 i pankreatik travma sonrası gelişen 3 external pankreatik fistüllü hastada doğal somatostatin infüzyonu ile fistüllerin kapandığını bildirmişlerdir (2). Cavagni ve arkadaşları doğal somatostatin infüzyonu yaptıkları 28 hastanın 24 ünde 1 haftalık tedavi ile external pankreatik fistüllerin kapandığını bildirmişlerdir (3). Roncoroni ve arkadaşları retropankreatik maligniteli bir hastada doğal somatostatin infüzyonu ile fistül outputunun doğal somatostatin + total parenteral beslenme (TPB) tedavisini, glukagon + TPB ve kalsitonin + TPB gruplarıyla karşılaştırmış, fistül kapanma zamanını doğal somatostatin + TPB grubunda anlamlı olarak daha kısa bulmuşlardı (5). Ancak doğal somatostatinin yarılanma ömrü 2-3 dakikadır. Devamlı intravenöz infüzyonla dahi verilmesi zordur. Bu nedenle sentetik somatostatin analogunun sentezi için yapılan uzun çalışmalar sonunda 1986 yılında

Ankara Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji ve İç Hastalıklar Anabilim Dalı

SMS 201-995 geliştirilmiştir. SMS 201-995 intravenöz infüzyon ile 2-3 saatlik, subkütan uygulama ile 6-12 saatlik biyolojik aktiviteye sahip olup 15-30 dakikada plazma pik düzeyi sağlamaktadır. Doğal somatostatinden daha potettir. (6). Sentetik somatostatin analogunun nöroendokrin tümörlerde başarıyla kullanımını (7) Gİ fistüllerin tedavisinde somatostatin kullanımı ile ilgili çalışmaları artırmıştır. Özellikle Gİ fistüllerin haftalar hatta yıllar boyunca devam eden drenajı, sıvı elektrolit dengesizliği, infeksiyon, hemoraji, komşu organlarda erozyon, malnutrisyon gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişimine neden olabilir.

Klasik olarak Gi fistüllerin tedavisinde oral alımın kesilmesi, sıkı total parenteral beslenme gibi konservatif önlemler, antikolinergik ajanlar (9), karbonik anhidraz enzim inhibitörleri (10), beta adrenerjik agonistler (11), glukagon, external radyasyon (12) ve cerrahi girişimler uygulanmaktadır. Bu girişimlerin çoğu fistül outputunu azaltmaya yöneliktir. Ancak genellikle tek başına hiçbir başarı sağlayamadığı gibi kombinasyonları da çoğu zaman kısa sürede başarı sağlamayabilir.

SMS 201-995 özellikle pankreasın künt veya delici travmaları, akut pankreatit atağı, transplantasyonu dahil olmak üzere pankreasın kendisine veya çevre dokulara ait operasyonları yada pankreasa yapılan external girişimler sonrası gelişen external pankreatik fistüllerde ve postoperatif external incebarsak fistüllerinde kullanılmıştır. Literatürde özellikle son yıllarda çoğunlukla uzun vadede fistülün kapanmasını sağlayabilen (Zinner' a göre 2-13.2 hafta içinde) (13) konservatif yöntemlerin etkili olmadığı malignite, istemi ve nekroza bağlı olmayan fistüllerin tedavisinde SMS 201-995 ile tedavi sık bildirilmektedir.

Prinz ve arkadaşları 5 external pankreatik fistüllü hastada SMS 201-995 ' i her 12 saatte

bir 0.05 mg subkütan olarak uygulamışlar, 2 hafta süreyle fistülü kapanmayan hastalarda SMS 201-995 dozunu 8 saatte bir 0.2 mgr' a kadar artırmışlardır. Bu çalışmada 2 hastada 3 gün içinde, 1 hastada 3 ay içinde fistülün tamamen kapandığını 2 hastada ilk günde outputun % 70 azalmasına rağmen fistülün 3 ayda kapanmadığını bildirmişlerdir. Fistülün kapanmadığı bu iki hastada pankreatik duktus obstrüksiyonu ve malignite gibi mutlak cerrahi girişim gerektiren yapısal bozukluklar mevcuttur. Bu nedenle somatostatin analogu ile tedaviden önce klasik tedavi metodlarının uygulanması ve altta yatan problemlerin natinürünün iyi bilinmesi gereklidir. ERCP, CT gibi metodlar ile incelenip fistül dışında anatomik bir yapı bozukluğu tespit edilen hastalarda somatostatin sadece outputu azaltabilecektir. Kapanmanın farmakolojik tedaviyle sağlanabilmesi mümkün değildir (14).

Ellison ve arkadaşları SMS 201-995 ile external pankreatik fistül outputunda ilk günden itibaren % 30-37 azalma bildirmişlerdir. Bu miktar özellikle yüksek outputlu (200 ml/günden fazla) fistüllerde çok önemli problem teşkil eden sıvı, elektrolit dengesizliğini kontrol altına almada yardımcı olabilir (15).

Kwan ve arkadaşları insülinoma nedeniyle opere edilmiş ve sonrasında external pankreatik fistül gelişmiş, konservatif yöntemlerle 5 aydır iyileşememiş bir hastaya günde 2 kez 0.1 mg subkütan SMS 201-995 vermişler ve 8. günde kapanma bildirmişlerdir ! (16).

Ahren ve arkadaşları pankreas kistadenomu nedeniyle opere edilen ve external pankreatik fistül gelişen bir vakada 2 doza bölünmüş olarak 0.1 mg/gün subkütan SMS 201-995 ile 7. günde fistülde kapanma bildirmişlerdir (17).

Lansden ve arkadaşları 1 aylık konservatif tedavinin başarısız kaldığı, 4 hastada pankreatik psödokistin drenajından sonra ve bir hastada da pankreas kanserinin rezeksiyonunun

dan sonra gelişen 5 external pankreatik fistül vakasında 2-3 doza bölünmüş olarak 0.1-0.45 mg/gün subkütan SMS 201-995 ile 1. günde fistül outputunda ortalama % 52 3. günde ortalama % 70 azalma ile tüm fistüllerde 7-44 gün içinde kapanma bildirmişlerdir(18).

Cooper ve arkadaşları Tip 1 diabetes mellitus nedeniyle pankreas transplantasyonu yapılan ve sonrasında yüksek outputlu external pankreatik fistül gelişen bir vakada 2-3 doza bölünmüş olarak 0.1-0.45 mg/gün subkütan SMS 201-995 ile fistül outputunda ilk 24 saatte belirgin azalma ve 32. günde tamamen kapanma bildirmişlerdir (19).

Rosenberg ve arkadaşları Tip 1 diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek ve pankreas transplantasyonu yapılmış ve 36. günde external pankreatik fistül gelişmiş bir vakada SMS 201-995 ile fistül outputunun 48 saat içinde % 98 azaldığını, 72. saatte ise yeniden hafif arttığını bildirmişlerdir. İlginç olarak SMS 201-995 in immunosupressif olarak verilen siklosporin A (CyA) kan düzeyini düşürdüğünü gözlemişlerdir (20).

Bu son iki vaka takdiminden çıkartılan bir sonuç da pankreas grafi' nin ekzokrin sekresyonunun SMS 201-995' le inhibe edilmesiyle posttransplant erken dönemde graft pankreatinin önleneceği ve böylece transplantasyonun başarısının artacağıdır (19,20).

External ince barsak fistüllerinde SMS 201-995 ile ilk plasebo kontrollü çalışmayı yapan Calange ve arkadaşları, konservatif tedaviye rağmen kapanmayan, kanser veya iskemik ve nekrotik barsaktan kaynaklanmayan, 2 si duodenal, 9 u jejunal, 3 ü ileal toplam 14 hastada 0.225-0.300 mg/gün 3 dozda subkütan SMS 201-995' le fistül outputunun 24. saat sonunda ortalama 698 ml den ortalama 246 ml e düştüğünü ve ortalama 4.5 (2-10) günde 11 hastanın fistüllerinin kapandığını, yüksek outputlu 3 hastada ise outputun belirgin ola-

rak azalmasına rağmen fistüllerin kapanmadığını ve bu 3 vakaya cerrahi girişim yapıldığını bildirmektedir (21).

Somatostatin'in etki mekanizmaları göz önüne alındığında, kolona ait fistüllerde fazla etkin olmayacağı açıktır. Hild ve arkadaşları Crohn ve Ülseratif kolit gibi kronik hastalıkların neden olduğu fistüllerde Somatostatin tedavisi önermemektedir (22). Buna karşın Crohn' lu ve incebarsaktan orijin alan kronik fistül vakalarında somatostatin ile fistül outputunun belirgin azaltıldığına ilişkin vakalar bildirilmiştir.

SMS 201-995 in yan etkileri

SMS 201-995 tedavisi ile en sık GI yan etkileri görülmektedir. SMS 201-995 pankreas sekresyonunu inhibe ettiği için incebarsakta yağ absorpsiyonunu bozarak steatoreye neden olabilir. En sık görülen yan etki geçici ve hafif diareidir. Sıklık sırasına göre bunu geçici bulantı ve kusma şikayetleri izlemektedir. Bunlar dışında bazı vakalarda barsak hareketlerinde azalma, iştah kaybı ve kolik şeklinde karın ağrısı görüldüğü bildirilmiştir (517,18,19,20). Lansden ve arkadaşlarının bildirdiği 5 vakanın tümünde insülin düzeyinde düşme nedeniyle geçici hiperglisemi görülmüştür. Diabetes mellituslu hastalarda insülin ihtiyacında artış olabilir (18). Rosenberg ve arkadaşlarının bildirdiği vakada hastaya immunosupressif olarak verilen CyA düzeyinde belirgin azalma yaptığı görülmüştür ve hastanın CyA dozu artırılmak zorunda kalmıştır. Hiçbir vakada rebound etki bildirilmemiştir.

Sonuç olarak, SMS 201-995, yapılan çalışmalarda GI fistüllerde, kısa sürede outputun azaltılmasında etkili bulunmuştur. Doğal somatostatine göre daha uzun biyolojik etkisi, subkütan kullanılabilirliği nedeniyle ayaktan kullanım kolaylığı ve yok denecek kadar az yan etkileri nedeniyle daha avantajlıdır.

Gİ fistüllerin % 80' inin konservatif yöntemlerle kapandığı bilinmektedir. Ancak konservatif yöntemlerin genellikle kombine olarak çok uzun süre kullanılması gerekmektedir. Ayrıca konservatif tedavi yöntemleri, hastaların uzun süre klinikte yatırılarak sıvı-elektrolit takibi, enfeksiyondan koruma gibi pahalı işlemlerin uygulanmasını gerektirdiği gibi hastanın psikososyal durumunu da olumsuz etkilemektedir. Ek olarak konservatif metodların herbirinin komplikasyonları SMS 201-995 ten daha fazladır. Antikolinergiklerin parasempatik yan etkileri (pupil dilatasyonu, Gİ kanal ve mesane motilitesinde azalma, ağız kuruluğu), karbonik anhidraz inhibitörlerinin belirgin metabolik asidoz yapmaları, beta adrenejik

agonistlerin negatif inotropik ve kronotropik etkileri, renal Na-K kaybına yol açmaları, glukagon/glukoz homeostazisine olan olumsuz etkileri sözkonusudur. Zaten genellikle yaşlı olan fistül hastalarında bu ilaçlar ile tedavi daha başka problemlere neden olabilir. Her tedaviyle kombine edilmesi mutlak olan TPB ise pahalı olup iyi hasta bakımı ve takibi gerektiren bir tedavi şekildir.

Henüz çok geniş kontrollü çalışmalar olmasına rağmen endokrin maligniteler yanında, anatomik bir obstrüksiyona veya nekroza bağlı olmayan, kısa süreli konservatif tedavinin denendiği ve başarılı olmadığı Gİ fistüllerde SMS 201-995 kullanılabilir görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mcintosh CHS. Gastrointestinal somatostatin : distribution, secretion and physiological significance. *Lifo Sci* 1985; 37: 2043-58.
2. Hild P, Stoyanov M, Dobroschke J, Aigner K. La somatostatine dans le traitement medical des fistules du pancreas et de intestin grele. *Ann Chir* 1982; 36: 193-96.
3. Cavagni F, Pinto M, Castagna V et al : Protracted administration of somatostatin to patients with pancreatic fistulas clinical and endocrine evaluation In Angelini L, Usadel KM; eds. Therapeutic effects of somatostatin. Rome : Scrono SymposiaReviews, 1984 : 157-65.
4. Roncoroni L, Violi V, Montanari M, Muri J. Effect of somatostatin on exocrine pancreas evaluated on external pancreatic fistula of neoplastic origin. *Am J Gastroenterol*, 1983; 78: 425-28.
5. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Albrigo R, Vantini I, Micciolo R : Conservative treatment of external pancreatic fistulas with parenteral nutrition alone or in combination with continuous intravenous infusion of somatostatin, glucagon or calcitonin. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 428-32.
6. SMS 201-995 : Investigator's Brochure. Sandoz limited. 1988
7. Wood SM, Kraenzlin ME, Adrian TE, Bloom SR. Treatment of patients with pancreatic endocrine tumors using a new long-acting somatostatin analog : symptomatic and peptide responses. *Gut* 1985; 260 436-44.
8. Kune GA, Thomas RJ, Russell J. External pancreatic fistula : a recent advance in management *Aust NZ J Surg*. 1978; 3: 287-90.
9. Baker RJ, Bass RT, Zajtchuk R, Strohl EL. External pancreatic fistula following abdominal injury. *Arch Surg* 1967; 950 556-66.
10. Anderson MD, Mueller JM, Synder DO : Depression of pancreatic exocrine secretion with a carbonic anhydrase inhibitor. *Am J Dig Dis*. 1960; 50 714-23.
11. Craft CB : The effect of ephedrine on pancreatic secretion : a method for the management of patients having a pancreatic fistula. *Surgery* 1938; 4: 64-73.
12. Morris SC, Barkin JS, Kaiser MH, Haas MF, Radiation therapy of pancreatic fistula. *Am J Gastroenterol* 1979; 720 431-33.
13. Zinner MJ Baker RR, Cameron JL : Pancreatic cutaneous fistula. *Surg Gynecol Obstet*. 1974; 138: 710-12.
14. Prinz RA, Pickleman J, Hoffman JP : Treatment of pancreatic cutaneous fistulas with a somatostatin analogue. *Am J Surg*. 1988; 155: 36-41.
15. Ellison EC, O' Dorisio TM, Lott J, Meaver B; Cloutier CT, Carey LC : The effect of long acting somatostatin analogue (SMS 201-995) on basal pancreatic exocrine secretion in man. *Proc Pancreas Club*. 1985:21.
16. Kwan D, Aufses AH : Short - term administration of SMS 201-995 in the management of an external pancreatic fistula. *Am J Gastroenterol* 1989; 840 326-28.

17. Ahren B, Tranberg G, Bengmark S : Treatment of pancreatic fistula with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Br J Surg* 1988; 75: 718.
18. Lansden FT, Adams DB, Anderson MC : Treatment of external pancreatic fistulas with somatostatin. *Am Surg* 1989; 55: 695-98.19.
19. Cooper MM, Wright FH , Smith JL, Corry RJ : Successful treatment of a high-output fistula with a somatostatin analogue following pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1989; 21: 3738-41.
20. Rosenberg L, Dafoo DC, Schwartz R, Campbell DA : Administration of somatostatin analogue (SMS 201-995) in the treatment of fistula occurring after pancreas transplantation. *Transplant* 1987; 190 672-74.
21. Calonge PN, Sancho W, Segura M, Badia JM et al : Blind evaluation of the effect of octreotide (SMS 201-995), a somatostatin analogue, on small - bowel fistula output. *Lancet* 1987; 19: 672-74.
22. Hild P, Dobroschko J, Henneking K, Rieck P : Treatment of enterocutaneous fistulas with somatostatin. *Lancet* 1986; 20 626.
23. Rich AJ, Sainsbury JRC : Somatostatin in gastrointestinal fistulae. *Lancet* 1986; 20 1381.