

Octreotidin (sandostatin 201-995) safra akımı ve safra içerikleri üzerindeki etkisi

The effect of octreotide (sandostatin, 201-995) on bile flow and bile components

Dr. A. KARTAL, Dr. M. BELVİRANLI, Dr. F. AKSOY, Dr. S. ROTA, Dr. M. AK

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya
Özel Düzen Laboratuvarı, Ankara

ÖZET: Mide, barsak ve pankreas sekresyonlarını baskıladığı, splanknik ve hepatik kan akımını azalttığı bilinen Octreotid (Sandostatin, 201-995) gastrointestinal sistemle ilgili birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada Octreotid'in safra akımı ve içerikleri üzerindeki etkisi araştırıldı. İzole safra fistülü gibi düşünülen kolesistektomi + T-tüp koledokostomi yapılan 10 hastanın koledok distaline yerleştirilen Fogarty kateterinin balonu şişirilerek çalışma saatlerinde duodenuma safra akımı engellendi. Postoperatif 12. günde bazal şartlarda 15 dakikalık periyotlarda safra akımı ve bazal safra içerikleri tesbit edildi. Kontrol grubuna intravenöz serum fizyolojik, deney grubu olarak bir gün sonra aynı hastalara 100 µgr/saat intravenöz Octreotid verilerek 15 dakikalık 6 periyotta safra atımı ölçüldü. Safra örnekleri alınarak safra asitleri, kolesterol, fosfolipidler ve lipoprotein değerlerine bakıldı. Serum fizyolojik verilen grupta, akım ve safra içeriklerinde kontrol grubuna göre değişiklik olmadı. Octreotid tüm olgularda safra akımını düşürdü. Octreotid etkisi ile safranın safra asitleri, fosfolipidler ve lipoprotein içeriklerinin artış gösterdiği ancak kolesterol değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı tesbit edildi.

Anahtar kelimeler: **Octreotide, somatostatin**

SOMATOSTATİNİN safra atımını azalttığı (1,2) daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak safra içerikleri üzerine etkisi hakkında çok az bilgi vardır. Doğal somatostatinin yarılanma ömrü çok kısa (2-3 dk) olduğundan solüsyonlar içinde stabil olmadığından ve yan etkilerinden dolayı tıpta uygulama alanı sınırlı kalmıştır (3). Octreotide (Sandostatin 201-995) Somatostatin'in uzun etkili sentetik oktapeptid analogudur. Octreotide'in yan etkileri daha az etki süresi daha uzun olduğundan tıpta geniş kullanım alanı bulunmaktadır. (1,4-7). Octreotide mide, barsak ve pankreasın sekresyonlarını baskılar, splanknik ve hepatik kan akımını azaltır (4,8). Bu özelliğinden yararlanarak APUD hücre tümörlerinde (1,3) (Glukagonoma, VIPOMA, karsinoid tümör ve akromegali), özofagus varis kanamalarında (5,7), kısa barsak sendromunda (8), enterokutanöz fis-

SUMMARY: Octreotide (Sandostatin, 201-995) has been demonstrated to have decreased gastric, intestinal and pancreatic secretions, hepatic and splancnic blood flow, and has been used in treatment of many gastrointestinal diseases. Octreotide's effects on bile flow and bile components were studied in humans following biliary tract surgery. Ten patients underwent cholecystectomy and T-tube choledochostomy and insertion of a Fogarty catheter. Basal bile flow and bile components were determined in 15 minute periods on 12th postoperative day. Intravenous saline solution and one day after intravenous Octreotide was infused to the same patients. In each group bile flow was measured, bile samples was collected in 15 minute periods and analysed for bile acids, cholesterol, phospholipid and lipoprotein. Octreotide decreased bile flow and bile acids, phospholipid and lipoprotein output significantly, but Octreotide revealed no significant change in cholesterol output.

Key words: **Octreotide, somatostatin**

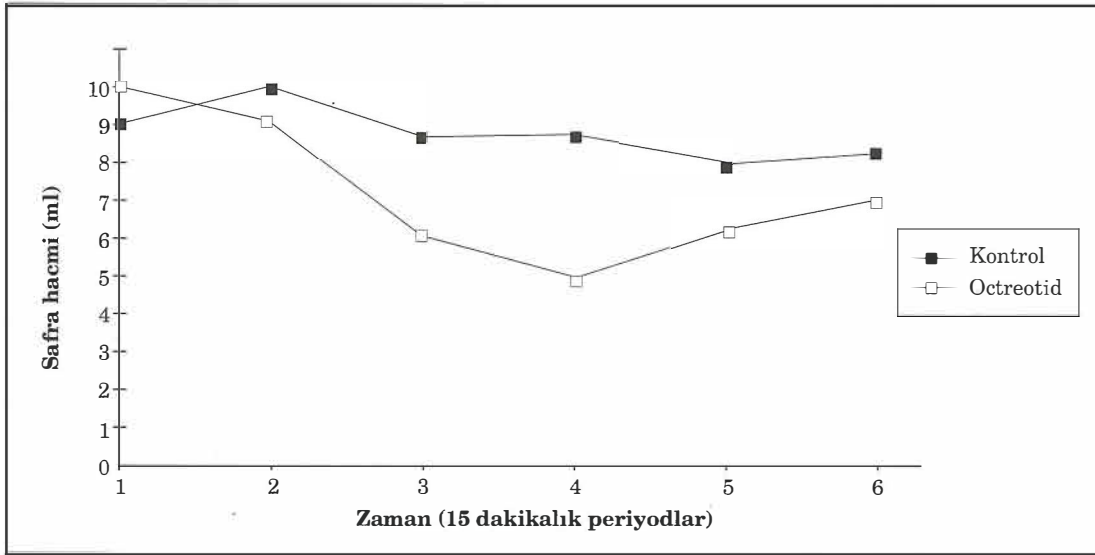
tüllerin (4,6) ve akut pankreatitin (9) tedavisinde kullanılmaktadır.

Literatürde Octreotidin safra akımı ya da safra fistülleri üzerindeki etkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Ancak bunların çoğunda safra fistülü izole değildir. Ayrıca Octreotidin safra içerikleri üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. T tüp koledokostomili hastalar izole bir safra fistülü gibi düşünülerek bu hastalarda Octreotidin safra akımı ve içerikleri üzerindeki etkisini araştırmak gayesi ile prospektif bir klinik çalışma düzenledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Ocak 1993-Ekim 1993 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalında Düzen laboratuvarının (Ankara) katkısıyla yapıldı. Safra kesesi ve koledok taşı nedeniyle kolesistektomi + T tüp koledokostomi yapılan 10 hasta çalışmaya alındı. Hastalara tüp koledokostomi ile beraber koledoklarının distaline balon hacmi 2,5 cc olan fogarty kateteri ayrı bir holden yerleştirildi (Çizim 1). Kateter ucunun koledokta kalmasına özen gösterildi.

Postoperatif 11. günde T tüp kolanjiografi yapıla-



Grafik 1. Safra akımı octreotid infüzyonundan sonra azaldı ($p<0.01$).

rak duodenuma geçişin normal olduğu ve unutulmuş taş olmadığı tesbit edildi. Hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin de normal olduğu ortaya konduktan sonra, akşamdan aç bırakılmış hastalarda önce bazal şartlarda 15 dk. lık 6 periyotta safra akımı ölçülerek T-tüp yoluyla safra örnekleri alındı. Tüm akımın tüpe yansımaları için çalışma sırasında Fogarty balonu şişirilerek safranın duodenuma akımı engellendi. Sonra 6 cc/dakika serum fizyolojik 60 dakika İV verildi. 15 dakikalık 6 ayrı periyotta safra akımı ölçüldü ve ilgili periyotlardaki safra örnekleri alındı. Aynı işlem ertesi gün aç bırakılmış hastalara 100µgr/saat Octreotid 350 ml serum fizyolojik içinde 1 saatte verilerek tekrarlandı. İnfüzyon başladıktan son-

raki 90. dakikaya kadar 15 dakikalık 6 periyot içindeki safra örnekleri alındı ve akım ölçüldü. Derin dondurucuda saklanan tüm safra örneklerinde safra asitleri, kolesterol, fosfolipidler ve lipoprotein değerleri, 15 dakikalık periyotlar için ayrı ayrı çalışıldı.

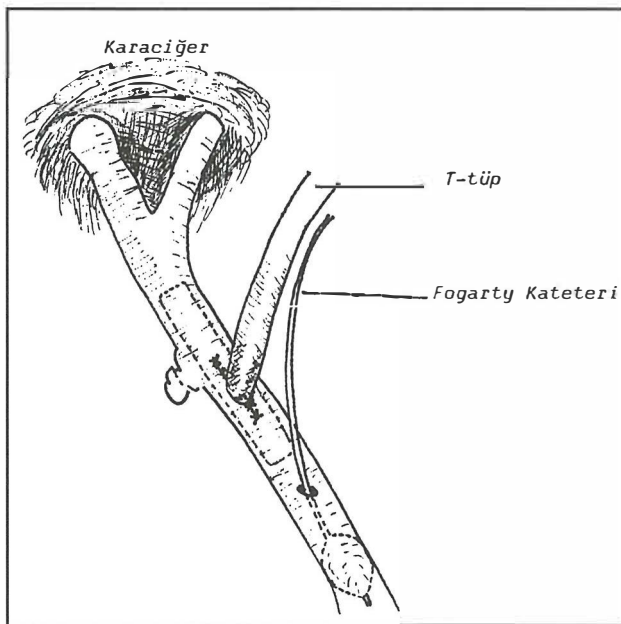
Alınan safra örneklerinden safra asitleri tayini safranin izopropanol'deki ekstraktında (1: 100) yapılmıştır (Bile Acids Sigma Diag. USA) (10). Kolesterol tayini, safranin izopropanol'deki ekstraktında (1: 10) çalışılmıştır (Cholesterol Boehringer Mannheim Fransa) (10). Fosfolipidler, molibdat-vanadat renk reaksiyonu ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür (Phosphorus Phospholipids. Randox Lab. Ltd. İrlanda) (10).

Her hasta kendi içinde kontrol grubunu oluşturuyordu. İstatistiksel çalışmalar two sample T test ve paired T testine göre yapıldı.

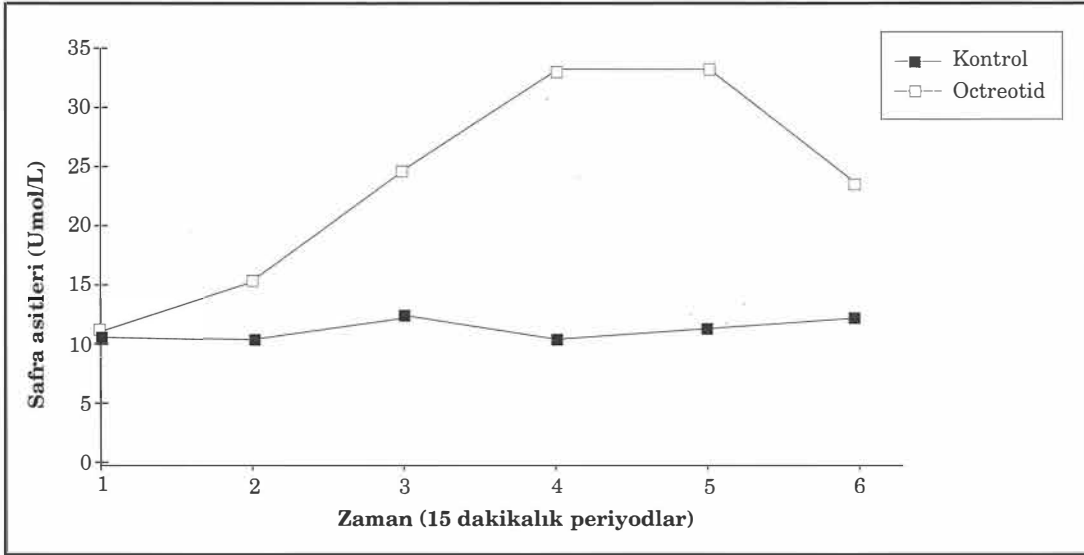
BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı hastalarda postoperatif komplikasyon görülmedi. Enfeksiyon ve postoperatif 10. günde yapılan ultrasonografide kolleksiyon tesbit edilmedi. Kolesistektomi piyeslerinin histopatolojik incelenmesinde akut ve kronik kolesistit tesbit edildi. Maligiansi görülmedi.

10 Hastanın tümünde kontrol çalışmasına nispetle Octreotid grubunda safra hacminde azalma görüldü ($p<0.01$). Kontrol grubunda safra akımı 15 dakikada 8.45 ml. idi. Serum fizyolojik infüzyonu safra hacminde anlamlı değişikliğe neden olmadı (8.50 ml/15 Dak). Safra akımı Octreotid infüzyonu başladıktan sonraki 15 dakikalık periyottan itibaren azalmaya başladı (9.53 ml). En düşük akım 4.15 dakikalık periyotta görüldü (5.01 ml). (Grafik 1). Octreotid grubunda safra akımında %16 azalma oldu.



Çizim 1. T-tüp koledokostomisinin distaline yerleştirilen Fogarty Kateteri görülmektedir.

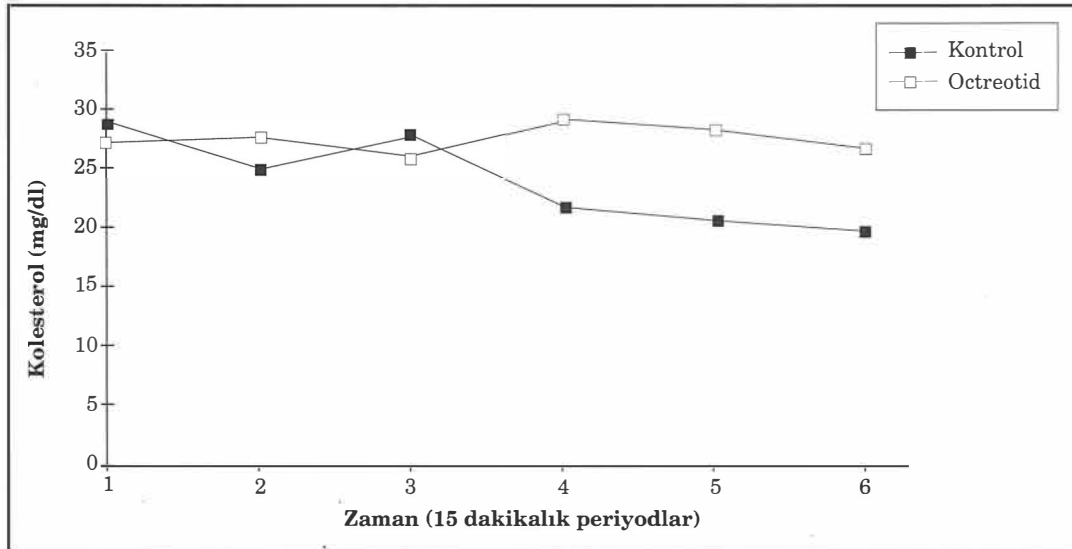


Grafik 2. Kontrol ve Octreotid grubunda safra asitleri arasındaki fark anlamlı idi ($p<0.01$).

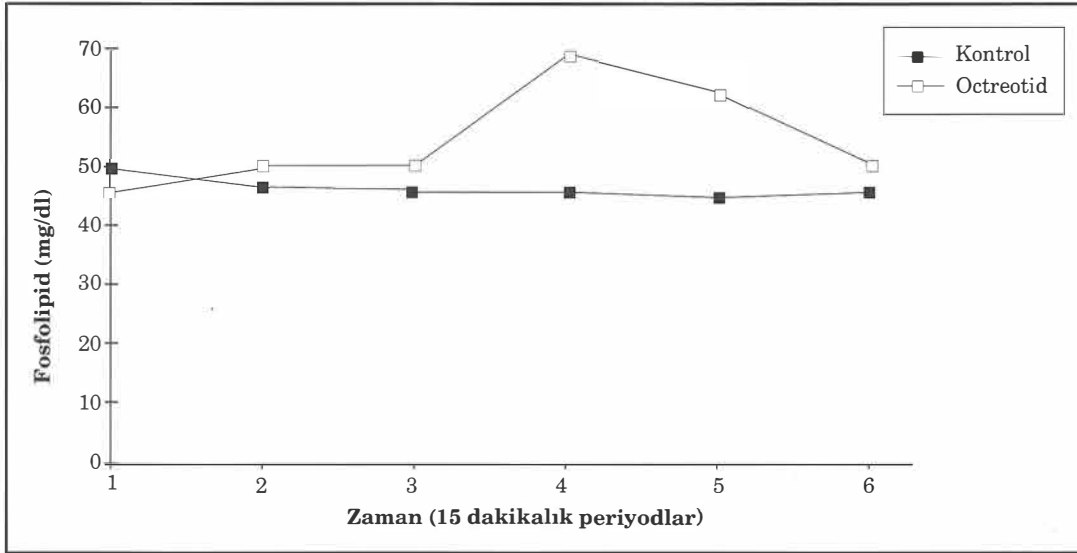
Safra asitleri, fosfolipid, lipoprotein konsantrasyonları Octreotid grubunda anlamlı olarak yükseldi ($p<0.005$). Serum fizyolojik infüzyonu yapılan grupla kontrol grubu arasında değişiklik görülmedi ($p>0.005$) (Grafik 2,3,4). Octreotid grubunda safra içerikleri 4.15 dakikalık periyotta en yüksek değere ulaştı ve Octreotid infüzyonunun kesilmesinden sonra kontrol grubu değerlerine doğru düşmeye başladı. Octreotid grubunda 4.15 dakikalık periyotta safra asidi konsantrasyonu 32.03 Umol/L (Kontrol grubunda: 10Umol/L), fosfolipid konsantrasyonu 68.62 mg/dL (Kontrol grubunda: 48 mg/dL), lipoprotein konsantrasyonu 68.0 mg/dL (Kontrol grubunda: 36 mg/dL), kolesterol konsantrasyonu 32 mg/dL (Kontrol grubunda: 20 mg/dL) bulundu. Kolesterol konsantrasyonu 4. ve 5. periyotta yükselmesine rağmen istatistiksel olarak yükselme anlamlı değildi ($p>0.05$) (Grafik 5).

TARTIŞMA

Octreotid (Sandostatin SMS 201-995) doğal somatostatin'in uzun etkili sentetik bir analogudur. Plazmadaki yarı ömrü 45-60 dakikadır ve solüsyonlar içinde stabildir (5). Subkutan uygulamada yarı ömrü daha uzundur(113 dak.) (3). Bu çalışmada Octreotid intarvenöz yoldan kullanılmıştır. Octreotidin maksimum etkisi 15 dakika içinde ortaya çıkmakta ve infüzyonun kesilmesinden itibaren 1 saatten fazla devam etmektedir(11). Bizim çalışmamızda maksimum etki 4.15 dakikalık periyotta ortaya çıkmış ve infüzyon kesildikten sonraki ilk 15 dakikalık periyotta etkide azalma başlamıştır. Octeotodin 5-100 microgr/saat arasındaki dozlarda karaciğer kan akımına etkisinin doza bağlı olmadığı gösterilmiştir(11). Bizim çalışmamızda Octreotid 100 microgr/saat olarak kullanılmıştır.



Grafik 3. Kontrol ve Octreotid grubunda kolesterol değerleri arasındaki fark anlamsız ($p<0.05$). 3. ve 4. periyotlar arasındaki yükselme farkı anlamlı idi ($p<0.05$).



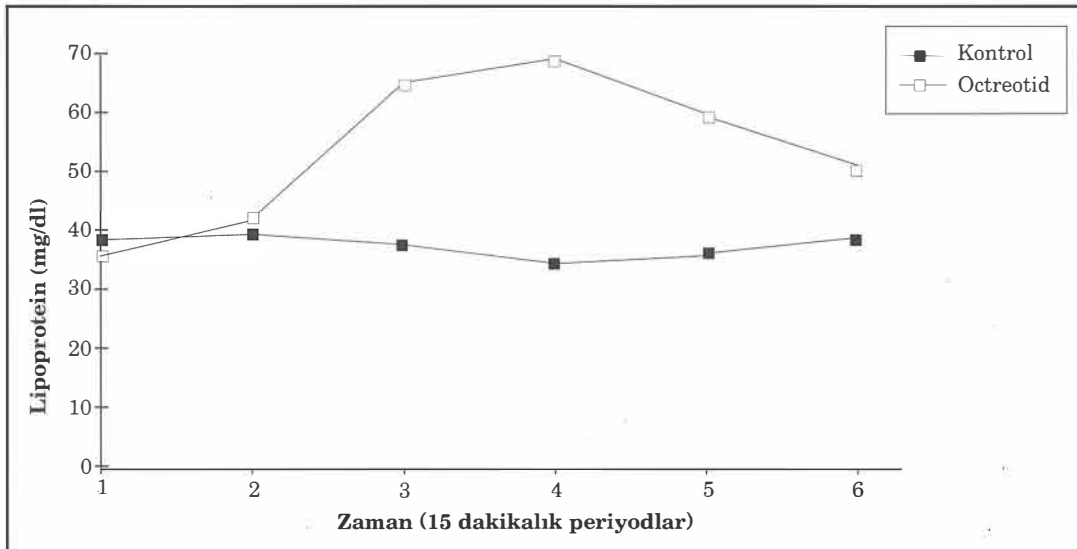
Grafik 4. Kontrol ve Octreotid grubunda fosfolipid değerleri arasındaki fark anlamlı idi ($p<0.05$).

Octreotid mide, barsak ve pankreasdan çıkan peptit tabiatındaki hormonların salınmasını baskılar (3,12,13,14). Biliyer fistüllerin tedavisinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır ve safra atımını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (14,15). Fistüllerin tedavisinde kullanımıyla ilgili yapılmış çok sayıda az ya da çok olguya dayanan klinik çalışma vardır. Ancak Octreotidin safra akımı, safra içerikleri ya da izole safra fistülleri üzerindeki etkisini araştıran çalışma yok denecek derecede azdır. Biz bu amaçla yeni bir model üzerinde çalıştık. Koledok distaline ayrı bir holden yerleştirdiğimiz Fogarty kateterin balonunu şişirmekle tüm safranın T-tüpüne yansması sağlanabilmiş, T-tüpü izole safra fistülü şeklinde çalışmıştır. Bunun için kullandığımız model kendimize özgüdür.

Octreotidin günde üç defa 100µgr SC enjeksiyonu ile biliyer fistülü 14 hastanın hepsinde fistül ka-

panmıştır (16). Miranda-Ruiz ve arkadaşları günde üç defa 165µgr SC enjeksiyonla safra fistülü debisinde 270ml/gün, ikinci uygulamada 357ml/gün azalma tesbit etmişlerdir (17). Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda gelişen safra fistülü debisinde bu tedavi ile %50 den fazla azalma saptanmıştır (15). Çalışmamızda safra fistülü izole idi ve Octreotid grubunda safra atımında %16 azalma tesbit ettik.

Safra üretimi karaciğerin ana fonksiyonlarından biridir. Safra içeriğinde su dışında organik ve inorganik maddeler vardır. Safra asitleri, kolesterol, fosfolipitler ve safra pigmentleri ana organik maddelerdir. Safra az miktarda lipoprotein de ihtiva eder (18). Çalışmamızda Octreotidin safra atımını azaltırken safra içerikleri üzerine etkisi de araştırılmıştır. Bu konuda bulunabilen tek literatüre göre Octreotidin safra içerikleri üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (17). Bizim çalış-



Grafik 5. Kontrol ve Octreotid grubunda lipoprotein değerleri arasındaki fark anlamlı idi ($p<0.05$).

mamızda ise bu çalışmanın aksine safra akımının azalmasına karşın safranin konsantrasyonu olduğu izlendi.

Biliyer sekresyonun regülasyonunda Glukagonun etkisi vardır. Fizyolojik dozlarda kolesterol ve fosfolipid sekresyonunu azaltır (19). Octreotidin de Glukagon sekresyonunu azalttığı bilinmektedir (3). Bu etkileşme yoluyla Octreotid uygulanması ile kolesterol ve fosfolipid konsantrasyonlarında artma beklenilir. Çalışmamızda kolesterol konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı artış olmazken diğer organik maddelerin (safra asitleri, fosfolipid, lipoprotein) konsantrasyonları anlamlı olarak yükseldi.

KAYNAKLAR

1. Lanas A, Wynick D, Polak M, Bloom SR.: Somatostatin and its analogues in the therapy of gastrointestinal disease. *Pharmacol. Ther* 1989; 41: 353-370.
2. Scott NA, Finnegan S, Irving MH.: Octreotide and gastrointestinal fistulae. *Digestion* 1990; 45(Suppl 1): 66-71.
3. Lancet: Editorials (All aboard for Octreotide) 1990; 336: 909-911.
4. Harris AG.: Octreotide in the treatment of disorders of the gastrointestinal system. *Drug Investigation Supplement* 1992; 4 (Supplement 3): 1-54.
5. R McKee.: A study of Octreotide in oesophageal varices. *Digestion* 1990; 45(supplement 1): 60-65.
6. Cutrin CP, Burt LL.: Successful treatment of small intestine fistula with somatostatin analog. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 225-227.
7. Pringle SD, McKee RF, Garden OJ, Loriner AR.: The effect of a long acting somatostatin analogue on portal and systemic haemodynamics in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2: 451-459.
8. Ladefoged K, Christensen KC, Hegnhøj J.: Effect of a long acting somatostatin analogue SMS 201-995 on jejunostomy effluents in patients with severe short bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 943-949.
9. Burroughs AK, Malagelada R.: Potential indications for Octreotide in Gastroenterology: Summary of Workshop Digestion 1993; 54(Suppl 1): 59-67.
10. Linden NH, Rooy FW, Jansen H, Blankenstein M.: Effect of pravastatin on biliary lipid composition and bile acid synthesis in familial hypercholesterolaemia. *Gut* 1990; 31 (3): 348-350.
11. Jenkins SA, DeVitt P, Day DW, Baxter JN, Shields R.: Effects of Somatostatin on hepatic haemodynamics on the rat. *Digestion* 1986; 33: 126-134.
12. Harris AG.: Future medical prospects of sandostatin. *Metabolism* 1990; 39: 180-185.
13. Geer RJ, Richards W, Odorisio TM.: Efficacy of Octreotide acetate in treatment of severe postgastrectomy dumping syndrome. *Ann Surg* 1990; 212: 678-687.
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.
15. Railo M, Salmela K, Isoniemi H.: Use of somatostatin in biliary fistulas of transplanted livers. *Transplant Proc* 1992; 24: 391-393.
16. Geoghegan JG, Meyers WC, Pappas TN. Octreotide: clinical experience in 62 patients with gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1990; 98(5): Part 2. Suppl, A47.
17. Miranda-Ruiz R, Castanon GJ, Perez AC, Arias E, Diaz LPM, Zarate A.: Effect of synthetic somatostatin analogue with delayed action (SMS 201-995) on the biliary expenditure in a patient with an external biliary tract fistula. *Rev. Gastroenterol Mex* 1990; 55: 67-69.
18. Erlingen S.: Bile secretion: In Blumgart, LH(Ed). *Surgery of the liver and biliary tract*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1988; 89-95.
19. Branum GD, Bowers BA, Watters CR, Haebig J, Cucchiaro G, Farouk M, Meyers WC.: Biliary response to glucagon in humans. *Ann Surg* 1991; 213(4): 335-340.