

## OKTREETİD (Sandostatin, SMS 201-995) ve YENİ ENDİKASYONLARI: Erciyes Tecrübesi

Fahrettin Keleştimur<sup>1</sup>

Peptid yapısında bir hormon olan somatostatin (SS) yaklaşık 25 yıl kadar önce "Growth-hormone-releasing-hormone" ile ilgili araştırmalar sırasında tesadüfen tesbit edilmiştir. Bundan kısa bir süre sonra Brazeau ve ark. 1973 yılında bir tetradekapeptid olan 14-aminoasitli (aa) SS (SS-14)'in hipotalamik GH-inhibitör madde olduğunu göstermişlerdir(2).SS ile daha sonra yapılan araştırmalar bu peptid hormonun hipotalamus dışında santral sinir sisteminin diğer bölgelerinde,gastrointestinal sistemde, pankreas adacık hücrelerinde ve periferik nöronlarda da bulunduğunu göstermiştir. Protein yapısındaki diğer hormonlar gibi SS'de prekürsör bir hormonun bölünmesi sonucu meydana gelir.Prekürsör hormonun bölünmesi sonucu meydana gelen 6 üründen sadece SS-14 ve SS-28 SS reseptörleri ile etkileşim gösterirler ve SS'nin biyolojik etkilerinin ortaya çıkmasına yol açarlar.Her iki polipeptid hormon da aynı 14-aa'ı ihtiva ederler.SS-14 nöronal ve pankreas adacık hücrelerinden salgılanan başlıca ürün olduğu halde, SS-28 sindirim kanalının alt kısımlarından salgılanan esas SS hormondur.

SS, vücuttaki yaygın dağılımına paralel olarak, bir çok dokuya etki eder.Bunların başlıcaları beyin, barsak, hipofiz, endokrin ve ekzokrin pankreas, adrenal bezler, tiroid ve böbreklerdir. SS bilinen bütün endokrin ve ekzokrin sekresyonlar üzerine inhibitör etki gösterir, barsakların ve safra kesesinin motilitesini inhibe eder(15,16).Doğal SS'in klinikteki kullanımı, 2-3 dakika gibi çok kısa olan yarı-ömrü ve non-spesifik etkilerinden dolayı sınırlı olmuştur.Bu sebeple doğal SS ancak devamlı I.V. infüzyon şeklinde kullanılabilir ki bu özellikle uzun süreli klinik uygulamada pratik değildir.Ayrıca infüzyonun sonlandırılmasından sonra hormonal hipersekresyon meydana gelmektedir. Bütün bu olumsuzluklar daha uzun etkili, daha spesifik bir SS analogu elde etme çabalarını artırmış ve sonuçta SS'in uzun etkili bir analogu olan oktreetid (Sandostatin, SMS 201-995) elde edilmiştir(1). Oktreetid bir siklik oktapeptid olup doğal SS'in biyolojik olarak aktif 4 aa'lık kısmı ve cystine köprüsünü ihtiva eder. Oktreetid doğal SS'den 45 defa daha etkili olup, en yüksek plazma konsantrasyonu s.c. enjeksiyondan sonra 60 dakika içinde gözlenir ve yarılanma ömrü 70-113 dakika arasındadır(5). İlaça maksimal klinik cevap,uygulamadan yaklaşık 2 saat sonra ortaya çıkar.Etki süresi ise hedef organa göre değişir. Oktreetid GH'u oldukça selektif bir şekilde inhibe eder ve "rebound" hipersekresyon söz konusu değildir.Diğer hipofiz hormonlarından TSH üzerine hafif bir supresyon etkisi

olan oktreetid'in ACTH sekresyonu ve posterior hipofiz üzerine bir etkisi yoktur(4,10,13).

Akromegalide, oktreetid GH sekresyonunu azaltır, IGF-I düzeyini düşürür, hastalığın klinik bulgularını düzeltir ve ayrıca tümör kitlesini küçültür(7). Oktreetid TSH sekrete eden hipofiz tümörlerinde de etkilidir.Hem akut hemde uzun süreli tedavide TSH sekresyonunu azaltır ve tümörü küçültür (3,6).Oktreetid gonadotropin salgılayan hipofiz tümörlerinde ve prolaktinomada etkisiz bulunmuştur(12,14).Hormon sekrete etmeyen hipofiz tümörlerinde, oktreetid ile ilgili olarak yeterli bilgi mevcut değildir. Oktreetid ACTH sekrete eden hipofiz adenomunda etkisiz bulunmuş, buna karşılık Nelson sendromlu bir hastada tümör kitlesinde bir küçülme olmaksızın ACTH sekresyonunu azaltmıştır(6) Hipofiz tümörleri dışında, oktreetid sindirim sisteminden köken alan nöroendokrin tümörlerde (karsinoid tümör, vipoma, insülinoma, glukagonoma, gastrinoma, somatostatinoma ve GHRH oma), meningiomada, polikistik over sendromunda, ösefagus varis kanamalarında ve kansere bağlı ağrıların tedavisinde de kullanılmıştır. Oktreetid'in bu hastalıkların tedavisindeki etkinliğine dair raporlar çelişkilidir, ancak bunların çoğunda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Oktreetid yaklaşık 2 yıldır Türkiye'de de mevcuttur. Özellikle akromegali tedavisinde yaygın bir kullanım alanı mevcuttur.Cerrahi ve radyoterapiye rağmen anormal GH sekresyonunun devam ettiği hastalarda, yada cerrahiye reddeden hastalarda radyoterapinin etkisi görülünceye kadar oktreetid endikasyonu vardır.Oktreetid kullandığımız akromegalili hastalardan elde ettiğimiz bulgular, literatürde de bildirildiği gibi, ümit vericidir.Ancak ilacın kesilmesinden sonra GH hipersekresyonu tekrar başlamaktadır.Oktreetid ile ilgili önemli bir tecrübemiz insülinomada olmuştur.Oktreetid'in insülinomada kullanımı ile ilgili çalışmalar çelişkilidir.Etkili olduğunu bildiren çalışmalar çoğunluktadır, ancak aksi de bildirilmiştir. Benign insülinomalı 2 hastada oktreetid'in hem akut, hemde 7 günlük kullanımından sonra insülin sekresyonu üzerine etkilerini inceledik.100 µg/lık uygulama ve 3x100 µg/lük 7 günlük uygulamadan sonra oktreetid'in insülin ve C-peptid seviyelerini belirgin olarak düşürdüğünü tesbit ettik (8,9). İnsülinomalı hastaların ameliyatında en önemli problem hipoglisemidir.Hipoglisemi önlemek için diazoksid kullanılmakta ve operasyon esnasında yoğun glukoz infüzyonu yapılmaktadır.Diazoksidin bazı yan tesirleri vardır ve bunlardan birisi de ödemdir.Ayrıca glukoz infüzyonu kalb yetmezliğinde kontrendike olabilir. Tedaviye refrakter kalb yetmezliği olan ve bu sebeple diazoksid ve glukoz infüzyonunun kontrendike olduğu benign insülinomalı bir hastada

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ/  
Dahiliye. Doç.Dr.<sup>1</sup>.

ve ayrıca kardiyak fonksiyonları normal olan bir diğer benign insülinomalı hastada cerrahiden 1 saat önce 100 µgr s.c. oktreotid uygulayarak operasyon esnasında her 15 dakikada bir plazma glukoz tayini yaparak oktreotid'in etkisini araştırdık. Her iki hastada da glukoz infüzyonuna gerek kalmadan hipogliseminin önlendiğini tesbit ettik. Bu oktreotid'in preoperatif kullanımı ile ilgili ilk çalışmadır(17). Oktreotid ile ilgili diğer bir deneyimiz Nelson Sendromu'nda olmuştur. Nelson Sendromu bilateral sürrenalektomiden sonra hipofizer ACTH sekrete eden adenom gelişmesidir. Bu adenom oldukça hızlı bir seyir gösterir ve kısa zamanda büyük boyutlara ulaşır. 1987 yılında bir başka merkezde bilateral sürrenalektomi yapılmış olan hasta hiperpigmentasyon sebebiyle kliniğimize başvurdu. Nelson Sendromu tanısı konan hastaya transsfenoidal adenomektomiden önce 7 gün süreyle 3x100 µgr s.c oktreotid uygulandı. Bu tedavi sonucu ACTH sekresyonunda %50 oranında azalma olduğu gibi, tümör kitlesinde de küçülme meydana geldi. Doğal SS'in Nelson Sendromunda etkili olduğu daha önce gösterilmiştir. Ancak oktreotid ile ilgili çok az tecrübe vardır. Oktreotid Nelson sendromlu iki hastada uzun süreli kul-

lanılmış ve tümör kitlesinde bir küçülme olmaksızın ACTH seviyesi azalmıştır(11). Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar oktreotid'in Nelson Sendromunda sadece ACTH sekresyonunu inhibe etmediğini, ayrıca tümör kitlesinde de küçülmeye yol açtığını göstermektedir (yayınlanmamış veriler).

Yukarıda bahsedildiği gibi oktreotid bazı endokrin tümörlerde değişik çalışmalarda etkili veya etkisiz olarak bulunmuştur. Ayrıca oktreotid'in normal hipofiz ve hipofiz adenomundaki etkileri farklıdır. Mesela normal hipofizden ACTH sekresyonuna etilemediği halde, Nelson sendromlu hastamızda olduğu gibi, ACTH sekrete eden bazı hipofiz adenomlarında etkili olabilmektedir. Bu muhtemelen farklı durumlarda ve farklı hastalarda SS reseptörlerinin dağılımı ve yapısıyla ilgilidir.

Henüz 10 yıllık bir geçmişi olan oktreotid ile ilgili olarak önümüzdeki günlerde yoğun çalışmaların devam edeceğini ve yeni kullanım alanları ortaya çıkacağını umuyoruz. Özellikle endokrinolojide oktreotid ile ilgili yeni gelişmelerin olacağı açıktır.

## REFERENCES

1. Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 31:1133-1140, 1982.
2. Brazeau P, Vale WW, Burgus R, et al. Hypothalamic peptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179:77-79, 1973.
3. Comi RJ, Gesundheit N, Murray L, et al. Response of thyrotropin-secreting pituitary adenomas to a long-acting somatostatin analogue. *N Eng J Med* 317:12-17, 1987.
4. Creutzfeldt W, Lembcke B, Folsch UR, et al. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995 Sandostatin) on pancreatic secretion in humans. *Am J Med* 82 (Suppl 5B):49-54, 1987.
5. del Pozo E, Neufeld M, Schlutter K, et al. Endocrine profile of a long-acting somatostatin derivative SMS 201-995. Study in normal volunteers following subcutaneous administration. *Acta Endocrinol (Copenh)* 3:433-439, 1986.
6. Guillausseau PJ, Chanson P, Timsit J, et al. Visual improvement with SMS 201-995 in a patient with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *N Eng J Med* 317:53-54, 1987.
7. Harris AG, Prestele H, Herold K, et al. long term efficacy of sandostatin (SMS 201-995, octreotide) in 178 acromegalic patients. Results from the international multicentre acromegaly study group. In Lamberts SWJ, ed. *Sandostatin in the treatment of acromegaly: consensus round table*. Amsterdam, 1987, Springer Berlin. 1987 pp 117-125.
8. Keleştimur F. Letter, *Acta Endocrinol (Copenh)* 128:99, 1993.
9. Keleştimur F, Utaş C, Öztürk F, Sağlam A. Sandostatin (SMS 201-995) ve bir kalsiyum antagonisti olan diltiazem'in insüliomadaki etkilerinin karşılaştırılması. *Ege Endokrin Dergisi* 3:1-6, 1993.
10. Kraenzlin ME, Wood SM, Neufeld M, et al. Effect of long-acting somatostatin analogue, SMS 201-995, on gut hormone secretion in normal subjects. *Experientia* 1985;41:738-740.
11. Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Klign JMG. The effect of the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on ACTH secretion in Nelson's syndrome and Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 120:760-766, 1989.
12. Lamberts SWJ, Zweens M, Klign JGM, et al. The sensitivity of growth hormone and prolactin secretion to the somatostatin analogue SMS 201-995 in patients with prolactinomas and acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 25:201, 1986.
13. Lightman SL, Fox P, Dunne MJ. The effect of SMS 201-995 a long-acting somatostatin analogue on anterior pituitary function in healthy male volunteers. *Scand J Gastroenterol* 21 (Suppl 119):84-85, 1986.
14. Micic D, Popovic V, Sumarac M, et al. The effects of bromocriptine, LHRH analog and somatostatin analog on hormone secretion by gonadotropin producing pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest* 12: P172, 1989.
15. Patel YC. Somatostatin In: Becker K (ed) *Principle and practice of endocrinology and metabolism*. Lippincott, Philadelphia, pp 1297-1301, 1990.
16. Reichlin S. Somatostatin. *N Eng J Med* 309:1495-1505, 1556-1563, 1983.
17. Utaş C, Keleştimur F, Boyacı A, Sağlam A. Control of plasma glucose with somatostatin analogue (SMS 201-995) during surgical removal of insulinomas. *Postgrad Med J (In Press)*.