

Somatostatin ve Klinik Uygulamaları

*İsmail Hakkı KOÇAR**
*Ekrem ABAYLI**
*Metin ÖZATA**

GİRİŞ

Krulich ve arkadaşları growth hormon releasing faktörün (GHRF) hipotalamustaki dağılımını saptamak için yaptıkları çalışmalarda hipotalamusta growth hormon salınımını inhibe eden bir aktivite buldular ve bunu 1968 yılında yayınladılar (18). Aynı yıllarda Hellman ve Lernmark pankreas adacık hücrelerinde insulin sekresyonunu inhibe eden bir faktör buldular (11). Daha sonra Saik Enstitüsünde Guillemin Laboratuvarında hipotalamus ekstraktında growth hormon release inhibisyon aktivitesi tekrar bulunmuş ve somatostatin izole edilmiştir. Bulunan bu faktöre growth hormonu inhibe ettiği için somatotropin release inhibe edici faktör (SRİF) adı verilmiştir (26).

İlk önce 14 amino asit içeren tetradekapeptit yapısındaki somatostatin-14, daha sonra somatostatin-28 ve somatostatin ile ilgili peptitler, çeşitli hayvan türlerine özgü somatostatin varyantları ve daha büyük prohormon formları bulunmuştur (9).

Somatostatinin, günümüzde sadece bir nörohormon olarak değil, aynı zamanda parakrin kontrol, nörotransmitter ve "lumone" olarak da fonksiyon gördüğü ortaya konmuştur (26).

Somatostatin, hipotalamusta pankreasta gastrointestinal traktüste, beyinde ve bazı sinir hücrelerinde gösterilmiştir (10).

Somatostatinin temel fonksiyonu onun bir çok hormon organ fonksiyonu üzerindeki inhibitör etkisidir. GH ve TSF salımını inhibe ettiği gibi gastrointestinal traktüsteki bir çok hormonu ve ekzokrin salgıları da inhibe eder.

Somatostatinin biyolojik yarı ömrünün kısa olması nedeniyle uzun etkili analogları sentez edilmeye çalışılmış ve bazı hastalıklarda bu analogların kullanılması ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Birçok analogun değişik hormon inhibisyon aktiviteleri farklı olabilir. Veriliş yolu, süresi ve yemekle ilgisi yanında yapısal farklılıklara bağlı olarak bu etkileri değişmektedir (1,7).

Somatostatin Hücrelerinin Anatomik Dağılımı

1. Sinir Sistemi: Hipotalamusta somatostatin sekresyonu yapan hücreler periventriküler bölgede optik kiasmanın hemen üzerindedir (2).

Bunların aksonları median eminensin eksternal tabakasına diffüz olarak yayılır. Bu aksonların nörosekretuar granüllerinde somatostatin bulunur ve portal-hipofizyal kan dolaşımına somatostatin sekresyonu yaparlar. Bir hormon fonksiyonundan 33 başka somatostatin bir nörotransmitter olarak medulla spinalis, serebral korteks ve beyin sapında bulunur (26). Ayrıca sensoryal sinirlerin bazı tiplerinde ve otonom sinir sisteminin bazı hücrelerinde de somatostatin bulunmuştur (13).

2. Gastrointestinal Traktüs

A. Pankreas: Somatostatin pankreas adacıklarındaki D hücrelerinde bulunur.

B. Mide ve İncebarsaklar: Midede somatostatin içeren hücrelere de D hücreleri denir ve bunlar daha çok midenin antrum bölgesinde bulunurlar. Somatostatin salgılayan hücrelerin

mide ve barsak kriplerinin tabanında bulunduğu saptanmıştır (26).

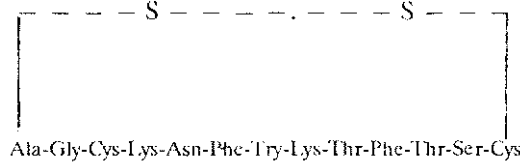
Somatostatin ayrıca gastrointestinal traktüsün mukoza veya submukozasındaki sinir aksonlarında bulunur ve nörotransmitter olarak etki gösterir.

3. Diğer Organ Dağılımı: Somatostatin ayrıca;

- a. Tükrük bezlerinde,
- b. Tiroid parafoliküler C hücrelerinde,
- c. Böbrekte kollektör hücrelerde de saptanmıştır.

YAPISI

Somatostatin 14 aminoasit içeren siklik bir polipeptittir. Aminoasit zinciri aşağıdaki gibidir:



Somatostatinin ayrıca 28 aminoasit içeren büyük bir formu vardır. Bunun yan ömrü daha uzundur, ve Gh ve insülin sekresyonunun daha potent bir inhibitördür. Somatostatin-14'ün ise hipotalamus ve korteks reseptörlerine affinitesi ve glukagon salınımını inhibe edici etkisi daha fazladır.

Somatostatin-28'in, somatostatin-14'ün bir öncüsü olarak sentez edildiği düşünülmektedir ve bunların ilk 12 aminoasit yapısı benzerdir.

FONKSİYONLARI

Somatostatinin aşağıda belirtilen farklı fonksiyonları vardır:

1. Nörohormon Olarak: Bir hipofizotropik hormon olarak gerçek bir nörohormondur. Bir nöronsekretuar ürün olup, hipofizin portal dolaşımına girer ve hipofiz regülasyonunda rol oynar (26).

2. Parakrin Kontrol: Gastrointestinal traktüste ve pankreas adacıklarında, hemen yanında bulunan endokrin hücrelerde lokal regülasyon yapar. Midede parietal hücreler ve antral G hücrelerinin yanında bulunarak gastrik asit ve gastrin salınımını inhibe eder. Ayrıca pankreas adacıklarında glukagon salgılayan A hücrelerine ve insülin salgılayan B hücrelerinin yanında bulunan D hücrelerinden salgılanarak,

Tablo -1

Somatostatin'in Biyolojik Etkileri

Mormon Sekresyonunun inhibisyonu	Diğer inhibitör veya Azaltıcı Etki
Hipofiz bezi	● Gastrik asit
• Growth hormon (GH)	● Gastrik boşalma
• TSH	● Pankreas bikarbonat sekresyonu
Gastrointestinal Traktus	● Pankreas enzim sekresyonu
• Gastrin	● intestinal absorpsiyon
• Sekretin	● Gastrointestinal kan akımı
• Gastrik inhibitör polipeptit (GIP)	● Safra kesesi kontraksiyonu
• Motilin	
• Enteroglukagon	
• Vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)	
• Pankreatik polipeptit (PP)	
Pankreas	
• Glukagon	
• Somatostatin	
Genitoüriner sistem	
• Renin	

yine parakrin kontrol ile glukagon ve insülin salgılamasını inhibe eder. Parakrin kontrolün, somatostatinin interstisyel sıvıya difüzyon yolu ile geçerek diğer A ve B hücrelerindeki somatostatin reseptörlerine bağlanması ile gerçekleştiğine inanılmaktadır.

3. Otokrin Fonksiyonu: Somatostatinin kendi sekresyonunu kontrol edebilme özelliği vardır. Somatostatin salgılayan hücrelerde de somatostatin reseptörleri bulunur. Örneğin gastrointestinal de somatostatin reseptörleri bulunur. Örneğin gastrointestinal traktüste barsak lümenine salgılanan somatostatin yine aynı hücrelerin reseptörlerine etki ederek kendi salgılamasını inhibe eder (9).

4. Nörotransmitter Fonksiyonu: Serebral korteks, beyin sapı, medulla spinalis ve gastrointestinal sistemin mukoza veya submukozasındaki sinir aksonlarının nörotransmitter granüllerinden salgılanarak bir nörotransmitter olarak fonksiyon görür (26).

5. Lumone Etkisi: Gastrointestinal lümenine salgılanan somatostatinin, asit ve gastrin sekresyonunu intraluminal etkiyle etkileyebildiğinden "LUMONE" olarak kabul edilebilir.

Somatostatin'in Biyolojik Etkileri

Somatostatinin biyolojik etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

I. Hipofiz Üzerine Etkileri

a. Growth Hormon Sekresyonu Üzerine Etkileri: Somatostatin, GH sekresyonunu inhibe eder. Growth hormonunun fizyolojik ve farmakolojik uyarıları olan uyku, eksersiz, insülin ile oluşturulan hipoglisemi, fenobarbital, isoproterenol, L-dopa, arginin, potasyum, dibütiril cAMP, teofilin, hipotalamusun elektriksel uyarılması ile tek tek çalışarak bu uyarıcılara growth hormon cevabının sentetik somatostatinle baskınlandığı gösterilmiştir.

Ayrıca GHRF'ün hipofize olan stimulan etkisinin simultan olarak verilen somatostatin infüzyonlarıyla inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle growth hormon sekresyonunun, GHRF'ün stimüle edici etkisi ile somatostatinin inhibe edici etkisinin etkileşimi sonucu salgılandığı açıktır. Ayrıca IGF-I/SM-C (İnsülin-Like Growth Factor-I/Somatomedin-C)'nin GH sekresyonu üzerine önemli bir feed-back etkisi vardır. IGF-1/M-C artışı hem indirekt yolla somatostatin üretimini artırarak hem de direk olarak hipofize etkiyle GH salınımını inhibe eder (19,38).

b. TSH Üzerine Etkisi: Somatostatin TSH'nun fizyolojik sekresyonunu inhibe eder. Ayrıca bazal TSH seviyelerini azaltır. Somatostatin infüzyonu, sabah erken saatlerde oluşan TSH seviyelerini suprese edebilir. Bu sonuçlar hipofiz seviyesinde TSH sekresyonunun, TRH (Tirotropin releasing hormon), somatostatin ve tiroid hormonlarınınca regüle edildiğini gösterir (39).

c. Prolaktin-ACTH ve Gonadotropinler Üzerine Etkisi: Somatostatinin normal kişilerde prolaktin, gonadotropin veya ACTH üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

II. Gastrointestinal Fonksiyonlara Etkisi: (Tablo II)

a. Pankreas Üzerine Etkisi: Somatostatin, insülinin glukagonun ve kendisinin sekresyonu inhibe eder. Burada parakrin fonksiyonu öndedir. Pankreas adacıklarında bulunan A, B, ve D hücrelerinde somatostatin reseptörleri sap-

Tablo - 2

Somatostatin'in Gastrointestinal Fonksiyonlara Etkisi

GİS Hormon Sekresyonu
Gastrin, CCK, VIP, enteroglukagon, motilin, GIP, PP Sekretin sekresyonunu inhibe eder.
Enzokrin Sekresyonu
Gastrik asit, pepsin ve intrinsek faktör, pankreas bikarbonat ve enzim sekresyonu, kolosivi ve safra sekresyonunu inhibe eder.
Motor Aktivasyonu
Mide boşalmasını, safra kesesi kasılmasını ve intestinal motiliteyi inhibe eder.
Absorpsiyon
Kalsiyum, Glukoz, galaktoz, fruktoz, gliserol, ksilok, laktoz, aminoasit, trigliserit ve su absorpsiyon oranını azaltır.
GİS'e Kan Akımı
Mezenterik kan akımını azaltır ve vasküler rezistansı artırır.
Trofik Fonksiyon
Hücre proliferasyonunu azaltır.

tanınıştır. Bu arada somatostatin sekresyonu, glukagon, insülin eksikliği, bazı aminoasitler, glukoz, nörotransmitterler ve asetil kolin ve alfa 2 agonistleri gibi çeşitli gastrointestinal peptitler, örneğin vazoaaktif intestinal polipeptit ve kolesistokinin tarafından stimüle edilir (26).

Somatostatinin glukagon sekresyonuyla etkileşimi klasik negatif feed-back mekanizmasıyla olur. Glukagon somatostatinin sekresyonunu stimüle ederken salınan somatostatin glukagon sekresyonunu inhibe eder.

İnsülin sekresyonuyla ise somatostatinin negatif feedback'le baskılanması yok gibidir. İnsülin verilmesinin somatostatin salınımında rolü çok az veya hiç yokken insülin eksikliği somatostatin sekresyonunu artırır. Normal kişilere kısa süreli somatostatin infüzyonu yapılırsa, post absorbtif evrede glukagon sekresyonu azalması sonucu glisemi düzeyi düşer. Ancak uzun süreli infüzyonla glukoz düzeyi 2-3 saat içinde normale döner ve hatta infüzyondan önceki değerinin üstüne çıkar (32).

Pankreas A hücrelerinin (glukagon) somatostatin duyarlılığı, B hücrelerinden (insülin) daha fazla oluşu ve somatostatinin A hücrelerine etkisinin geçici, B hücrelerine ise daha uzun oluşu bu sonuçları doğrulamaktadır (26).

Somatostatinin diabetes mellitus tedavisinde kullanılabilmesine rağmen diabetes mellitusun patogenezinde veya aşikar hale gelmesinde bir rolü yoktur. Somatostatinoma vakaları hariç, aşırı somatostatinin diabetes mellitusa neden olduğunu gösteren hiç bir kanıt yoktur.

b. Gastrointestinal Traktüse Etkisi: Somatostatinin gastrointestinal traktüs üzerine çok çeşitli etkileri vardır. Burada parakrin etkisi daha fazlaysa da, hepatik portal dolaşım, periferik dolaşım yoluyla bir hormon gibi ve intraluminal ve nörotransmitter etkisiyle de gastrointestinal fonksiyonu değiştirmektedir (10).

Somatostatin gastrin, sekretin, motilin, enteroglukagon, gastrik inhibitör polipaptit, kolesistokinin, vazoaaktif intestinal polipeptit gibi GİS hormonlarını inhibe eder. ayrıca gastrointestinal traktüsün ekzokrin sekresyonunu da etkiler. Örneğin mideden asit salınımını, pankreas bikarbonat ve enzim sekresyonunu, ince barsak ekzokrin salgılarını inhibe eder. Somatostatin mide boşalmasını geciktirir, sagra kesesi kasılmasını inhibe eder ve intestinal motiliteyi azaltır. Somatostatinin, besinlerin ve suyun ince barsaktan absorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca mide ve ince barsaklara kan akımını azaltır ve mide mukozasındaki hücre proliferasyonunu inhibe eder (3,26).

Gastrointestinal sistem hastalıklarında somatostatinin rolü olduğu gösterilememiştir. Somatostatinin gastrik asit ve gastrin salgısını inhibe ettiğinden, eksikliğinde duodenal ülser olabileceği düşünülmüşse de bunu destekleyecek hiç bir bulgu ortaya konamamıştır.

HI.Somatostatin'in Nöral Fonksiyonu

Somatostatin içeren nöronlar beyin sapında serebral korteksde medulla spinaliste ve bazı sensoriyel sinir sistemi hücrelerinde bulunur. Beyinde somatostatin aksonların nörosekretuar granüllerinde bulunur ve nörotransmitter veya nöromodulator olarak görev yapar.

Somatostatinin spontan elektriksel aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir (8). Ayrıca bazı nörotransmitter ve nörohormonları inhibe veya stimüle ettiği de bildirilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan

çalışmalarda ventriküllere veya hipokampusa enjekte edildiğinde küçük dalgaları ve paradoksal uykuyu azalttığı ve yüksek dozlarda (1-10 ug) hiperkinezi, stereotipik davranış, kas tremoru ve rijitide, katatoni ve nihayet tonik-klonik kasılmalar gibi patolojik irritasyon belirtilerini ortaya çıkardığı gösterilmiştir (26).

Yapılan çalışmalarda, somatostatinin serebrospinal sıvıya salgılandığı ve normal kişilerde 62.8 ± 6.38 pg/ml seviyesinde bulunduğu ve bunun nisbeten stabil olduğu belirtilmiştir (37).

Yine Alzheimer hastalığı ve senil demansın Alzheimer tipinde beyinin bütün bölgelerinde somatostatin konsantrasyonunun belirgin olarak düştüğü gözlenmiştir.

Glioblastoma, medullablastoma, nöroma, kordoma, kraniofaringioma, astrositoma, hemanjioma ve nöroblastoma kültürlerinde immunoreaktif somatostatin tesbit edilemediği, ancak son zamanlarda hamartoma ve meninjiomada, somatostatin reseptörlerinin bulunduğu belirtilmiştir (28).

Beyin tümörü, medulla spinalis basısı ve metabolik ensefalopatide serebrospinal sıvıda artışlar gözlenmiş ve bu, sinir hücresi hasarı ve muhtemelen tümörün sekresyonuna bağlanmıştır (26).

Multipl sklerozda ise nöks devresinde serebrospinal sıvıda somatostatinin belirgin olarak düşük olduğu, ve hastanın iyileşmesi ile normal seviyelere geldiği gözlenmiştir (9).

Somatostatin'in Etki Mekanizması

Somatostatin reseptörleri hipofiz hücrelerinde, pankreas adacık hücrelerinde, beyin sinaptozom membranlarında ve bazı endokrin tümörlerde ve meninjiomalarda gösterilmiştir (27,28).

Somatostatin etkisini bu reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Somatostatin reseptörlere bağlandıktan sonra cAMP konsantrasyonunu azaltırsa da bu tek bir inhibe edici mekanizma değildir. Çünkü somatostatin ayrıca cAMP'nin stimüle edici etkisini de inhibe eder. Bu nedenle somatostatinin sekresyonları inhibe edebilmek için cAMP'nin durumuna göre hareket ettiğine karar verilmiştir (Downstream etki).

Somatostatinin hücrenin kalsiyuma olan membran permeabilitesini azaltır ve somatostatinin

hormon sekresyonuna olan inhibitör etkisi, kalsiyum kanallarını açan bir ilaçla kısmen veya tamamen ortadan kaldırılabılır. Bu bulgular, somatostatinin etkisini, hücrenin kalsiyum yoluyla olan aktivitelerini bloke ederek gösterdiğini düşündürmüştür (9,25).

Ancak pankreas B hücrelerinden potasyum atılımını bloke eden kimyasal maddelerin, somatostatinin etkisini bolke ettiği gösterildiğinden ve hücre içine Ca^{++} girişi potasyumun hücreden dışarı atılmasıyla regüle edildiğinden, somatostatinin primer etkisini, hücreden potasyum çıkışını bloke ederek gösterdiğine inanılmaktadır (25). Hücreden potasyum çıkışı bloke edildiğinde intrasellüler kalsiyum birikimi azalır ve bu da somatostatinin inhibisyon etkisini gösterir.

Kan Seviyesi

Bu hormonun kan seviyesini ölçmek, nonsepsifik önleyici substanslar nedeniyle zordur. Bu problemlerin bazıları ekstraksiyon prosedürleri ile kısmen çözülmüştür. Somatostatinin fizyolojik seviyelerinin insanda nadiren 80 pg/ml'yi aştığı belirtilmiştir (22). Somatostatinomalı hastalarda 3000-25000 ng/ml'lik plazma seviyeleri bildirilmiştir (16).

Metabolizma

Somatostatinin yarı ömrü 3 dk.dan azdır. Metabolik klerensi oldukça hızlıdır. Biyolojik yarı ömrünün çok kısa olması ve lokal bir düzenleyici veya nörotransmitter olarak etki göstermesi nedeniyle, somatostatinin salgılandığı yerin çok yakınında metabolize olduğu görüşü daha çok kuvvet kazanmaktadır (9).

Ektopik Salınımı

Somatostatin-14 ve Somatostatin-28 medüller tiroid karsinoması, oat celi karsinoma ve bronşial karsinoma vakalarında ektopik olarak sahnabilir. Bunların biyolojik aktivitesi vardır, ancak hastalarda klinik bulguya neden oldukları gösterilmiştir (41).

Somatostatin Analogları

Çeşitli endokrin hastalıklarda somatostatinin tedavideki kullanımı uzun süre tartışılmış ve siklik somatostatin-14'in yarı ömrünün kısa olması

nedeniyle uzun etkili somatostatin analoglarını bulmak için çok çaba sarfedilmiştir. Sonuçta sentez edilen analoglardan da yeterli bir sonuç alınamamıştır. Son yıllarda geliştirilen ve büyük ümitler veren uzun etkili analog oktapeptit yapısındaki SMS 201-995 adındaki analogtur. SMS 201-995'in ömrü 41-58 dk.dır ve growth hormonun sekresyonunun doğal somatostatinlerden 45 kez, insülin sekresyonunun 1.3 kez ve glukagon sekresyonunun 11 kez daha fazla inhibe etmektedir. Bu analog ciltaltı ve damar yoluyla verilebilir (35).

Somatostatin'in Klinik Uygulaması

Somatostatinin uzun etkili analoglarının sentez edilmesinden sonra, bir çok hastalığın tedavisinde uygulamaya geçilmiştir. Bu hastalıklar arasında: Diabetes mellitus, akromegali, pankreatik tümörler, akut varis kanamaları, akut ülser kanamaları, akut pankreatit, dumping sendromu ve pankreatik kolera sayılabilir.

1. Diabetes Mellitusta: Normal kişilerde ve diyet ve oral antidiyabetik ilaç tedavisi gören Tip II diabetli hastalarda yapılan çalışmalarda, SMS-201-995'in normal kişilerde glukoz tolerans bozukluğuna neden olduğu halde, daha önce glukoz tolerans bozukluğu bulunanlarda glukagon supresyonuna rağmen hiçbir değişiklik saptanmamıştır (7,39).

Normal kişilerde ve tip diabetiklerde, yemek sonrası insülin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle bu analog oral hipoglisemik ilaçlarla kontrol edilen Tip II diabetli hastaların tedavisinde faydalı olmayacak reziduel insülin sekresyonu olmadığı için metabolik durum daha da bozulabilecektir (7).

Tip I diabetli hastalarda postprandiyal glisemi düzeyinde belirgin iyileşme ve hastaların insülin ihtiyacında düşmeye neden olduğu gözlenmiştir (31,35). Yemeklerden önce 50-100 megr s.c. SMS-201-995'in insülinli birlikte verilmesiyle postprandiyal hipergliseminin düzeleceği ve kontrolü güç olgularda yararlı olacağı belirtilmektedir. Burada hem karbonhidratların barsaktan absorpsiyonunun azaltılması hem de insüline zıt etkili hormonları suprese etmesiyle günlük insülin ihtiyacım düşüreceği düşünülmektedir.

Diabetik reünopatilerde, growth hormon ve somatomedin-c'nin mikrovasküler komplikasyonların ilerlemesinde rolü olduğu ve somatostatinle bunların baskılanmasının diabetik retinopatinin ilerlemesinin önleneyeceği de öne sürülmektedir (24).

Son olarak, growth hormonun nokturnal pikinin somatostatinle önlenmesiyle, sabah erken saatlerde artan insulin ihtiyacının (down fenomeni) azalması bir başka yarar olarak görülmektedir (5).

Yukarıdaki nedenlerle somatostatinin, iyi kontrol edilemeyen diabetes mellituslu hastalarda, özellikle Tip-i diabetiklerde insulin tedavisine eke olarak kullanılması önerilmektedir.

2. Akromegalide: Akromegalide dopamin agonistlerinin kullanılması tamamen yüz güldürücü sonuçlar vermemiştir. Dopamin agonistleriyle uzun süreli tedavide plazma GH seviyeleri hastaların yaklaşık %30'unda normal seviyeye inmiştir. Somatostatinin GH salınımını inhibe ettiği bu hormonun akromegalide kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak doğal somatostatinin kısa yarı ömürlü olması ve infüzyon sonrası "rebound" GH sekresyonu görülmesi, bunun tedavide kullanılmasını pratik olmaktan çıkarmıştır (19).

Son zamanlarda sentez edilen SMS 201-995 growth hormon üzerine kuvvetli ve uzun süreli inhibisyon etkisi göstermektedir. Günde tek 50 ug'lık SMS 201-995'in s.c. enjeksiyonunun, akromegalili hastalarda rebound hipersekresyon yapmadan uzun süreli inhibe edici etki yaptığı gösterilmiştir (19). Tedaviyle hastalarda klinik semptomlarda ve biyokimyasal parametrelerde düzelme ve hipofiz tümörünün büyüklüğünde azalma gözlenmiştir (4,19). İnsülin sekresyonunu supresyonu nedeniyle, tedavinin başlangıcında hiperglisemi görülmüşse de tedavi ilerledikçe bu etki azalmıştır.

Bu çalışmalar akromegalide özellikle cerrahi vela radyoterapiden yeterince fayda görmeyen ve dopaminerjik ilaçlara (Bromokriptin) iyi cevap vermeyen hastalarda somatostatinin uygun bir tedavi seçeneği olduğunu gösterir (4,38). Ancak SMS 201-995'in akromegalinin kombine tedavisindeki yerinin saptanması için klinik tecrübeler gerek vardır.

3. Akut Varis Kanamalarında: Portal hipertansiyonda vazoaktif ilaç tedavisinin amacı, kesin tedavi yapıncaya kadar varis hemorajilerinin

kontrol edilmesidir. Vazospressin özofagus varis kanamalarının acil kontrolü için kullanılmaktaysa da hastaların yaklaşık yarısında başarısız sonuçlar alınmıştır. Ayrıca vasopressin ile tedavinin vazokonstriksiyon, pulmoner ödem ve abdominal kolik gibi yan etkileri vardır (14). Somatostatinin hayvanlarda yapılan çalışmalarda hepatik hemodinami üzerine olan etkisi ve insanlarda da hepatik "wedge" basınç üzerine olan etkisi araştırılmış ve somatostatinin akut varis hemorajilerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda başarılı sonuçlar alındığı, ayrıca bu çalışmalarda hiç bir komplikasyon gözlenmediği, somatostatinin hayvan ve insan denemelerinde splanknik kan akımını azalttığı gösterilmiştir (14,34).

Sirozlu hastalarda hepatik venöz "wedge" basıncı düşürdüğünün gözlenmesi, bu hormonun akut varis hemorajilerinde kullanılmasına yol açmıştır.

Burada somatostatinin etki mekanizması henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte, hepatik hemodinamik üzerinde etkisinin hızla başlaması, somatostatinin direkt olarak splanknik kan damarlarının düz kaslarına etkili olabileceğini düşündürmektedir. Somatostatinin kısa süreli kullanımı sonrası tekrar kanamalar gözlenmesi nedeniyle ilacın uzun süre kullanılması önerilmektedir. Somatostatinin ayrıca özofagus varis kanaması ile beraber bulunabilen peptik ülser kanamalarında da etkilidir ve gastrik asit salınımı önleyerek pıhtı erimesini önler ve bu yolla iyileşmeyi artırır.

Somatostatinin hastalara önce 250 ug bolus tarzında verildikten sonra, 24 saatte 250 ug/saat şeklinde devamlı infüzyonla, veya kilo başına 1 u.g/dk . şeklinde verilmesi önerilmektedir (14).

4. Peptik Ülser Kanamalarında: Somatostatinin gastrik asit ve gastrin şahmını inhibe etmesi ve splanknik kan akımını azaltması nedeni ile, peptik ülser hemorajilerinde ve ülser tedavisinde etkili olacağı düşünülmüş ve somatostatinle peptik ülser kanamaları üzerinde yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Somatostatin bu nedenle inatçı peptik ülser kanamasında acil cerrahi tedavi gereken, fakat yüksek mortalitesi nedeni ile yapılamayan durumlarda konservatif tedavide kullanılır ve hasta, stabil hale gelince cerrahi tedaviye

az bir riskle verilebilir. Kullanılan doz akut varis kanamalarında kullanılan dozun aynıdır (15).

5. Pankreatik Kolera (WDHA Sendromu-Vipoma Veya Verner Morrison Sendromu) Ve GtS Endokrin Tümörlerinde Kullanılması: Pankreatik kolera, aşırı sulu diyare, potasyumun fekal yoldan büyük miktarlarda kaybı, düşük serum potasyum konsantrasyonu ve aşırı halsizlikle karakterizedir. Gastrik asit sekresyonu genellikle düşük veya yoktur. Şiddetli metabolik asidoz, fekal yolla aşırı bikarbonat kaybına bağlı olarak oluşur.

Bir diğer ismi de watery diarrhea, hypokalemi achlorhydiria kelimelerinin baş harflerinden oluşan WDHA sendromu olan bu hastalıkta, kolon ve ileumun fonksiyonları normaldir, ancak aşırı sıvı yükü bulunması nedeniyle çalışmaları zorlaşır. Pankreatik koleralı %80 vakada plazma VIP seviyeleri yüksek bulunmuştur, ayrıca serotonin, substans P, kalsitonin, PP ve PG E2'nin plazma seviyeleri de bazı hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu peptidler kanda yüksek seviyede bulduklarında diareye neden olmaktadır.

Pankreatik koleralı çoğu vakada pankreas non-B cella tümörü vardır. Bu tümörler VIP ve diğer peptitleri salgılayarak pankreatik koleraya neden olurlar. Bu tür tümörler pankreasta lokalize olduğundan cerrahi rezeksiyon iyi sonuçlar sağlar. Metastaz varsa streptozotosin tedavisiyle tümörün büyüklüğü azalır ve semptomlar kontrol edilir, ayrıca kortikosteroidler, lityum, metoklorpramide, indometasin gibi ilaçlar diyareyi azaltabilir (23).

Somatostatinin bu tür vakalarda sabah akşam (s.c. 100 µg) infüzyonu ile diarenin azaldığı ve VIP nörotensin PP ve motilin plazma konsantrasyonlarının düştüğü görülmüştür (23). Bu arada tümörün büyüklüğünde küçülme olduğu gözlenmiş, asidoz ve hipokalemi gibi bozukluklarda düzelme olmuştur. VIP'omalı bir vakada somatostatinle yapılan çalışmada yine Vip seviyeleri süprese olmuş, diare önlenmiş, klinik ve biyokimyasal iyilik oluşmuş ve tümör çapında da küçülme gözlenmiştir (6). Somatostatin bu nedenle inoperabl veya metastatik vipomaların tedavisinde önerilmiştir (6).

SMS 201-995 ayrıca gastrinoma, glukagonoma insülinoma, ve karsinoid tümörlerde bu semptom-

ları kontroledebilir ve tümörün büyümesini önleyebilir. Bu konuda yapılmış başarılı çalışmalar vardır (3,17,29,33).

6. Dumping Sendromunda: Dumping sendromu gastrik cerrahinin bir komplikasyonu olup 2 fazı vardır. Erken dumping sendromu, yemek yendikten sonra 30 dk. içinde oluşur ve hiperosmolar gıdanın üst ince barsağa hızla geçişinden ileri gelir. Bu durum incebarsağa suve elektrolit sekresyonuna neden olur ve bu barsağa su ve elektrolit sekresyonuna neden olur ve bu nedenle hemokonstrasyon ve terleme, çarpıntı, bayılma hissi, baş dönmesi abdominal ağrı ve diyare semptomları oluşur. Erken dumping sendromunda GİS'in regülatuar peptitlerinin örneğin enteroglukagon, nörotensin ve VIP'in plazma konsantrasyonları oldukça artar ve semptomların etiopatogenezinde bunların rolü vardır (21).

Geç dumping sendromu ise yemekten bir kaç saat sonra görülür ve kan glukozunun yemekten sonra başlangıçta hızla yükselişine bağlı olarak gelişen hiperinsülinemi sonucu oluşan reaktif hipoglisemiye bağlıdır.

Long ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada somatostatinin erken dumping ve geç dumping sendromunun semptomlarını önleyebildiği gösterilmiştir (21). Somatostatinin ince barsağa su ve elektrolit sekresyonunun inhibe etmesi, gastrik boşalmayı geciktirmesi ve etiolojide rol oynayan enteroglukagon, VIP ve nörotensin gibi peptitleri inhibe etmesi, iyileşmede rol oynar (30).

Somatostatin geç dumping sendromu olarak bilinen reaktif hipoglisemiye de önlemektedir. Hastanın yemek yemesiyle aldığı glukoz gastrik inhibitor polipeptidin sekresyonunu artırmaktadır. Bu arada kan glukozunun yemek sonrası yükselmesi nedeniyle büyük miktarlarda insülin salgılanmaktadır. Gastrik inhibitor polipeptidin fizyolojik etkisi kandaki glukozu cevap olarak salınan insülin miktarının artırılmasıdır. Yani daha fazla insülin salınımına katkıda bulunur. Somatostatinin buradaki etkisi gastrik inhibitor polipeptit ve insülin salınımını inhibe ederek hastayı reaktif hipoglisemiden korumasıdır (21).

7. İleostomi Diarelerinde: İleostomi diarelerinin nedeni bilinmemektedir. Aşırı su ve elektrolit salınımı rezeke edilen ileumun uzun-

luğuyla veya rezeksiyon sonucu oluşan yağ malabsorbsiyonu ile izah edilemez. Sıvıdarın intestinal transport mekanizmasındaki bozukluk kısmen etkili olabilir. Bu nedenle sekretuar, osmotik nedenler ve malabsorbsiyonun kombine etkisiyle oluştuğu sanılmaktadır (40).

Somatostatinin ileostomi diarelerindeki uygulamasından iyi sonuç alınmıştır (40). Ancak kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Doz olarak 12 saatte bir s.c. 50 µg SMS 201-995 önerilmektedir.

8. Akut Pankreatitte: Somatostatinin pankreas enzim sekresyonu, gastrik asit sekresyonunu ve safra akımını inhibe etmesi ve akut pankreatitinin patogeneğinde bu faktörlerin rol oynaması nedeniyle, somatostatin analogları akut pankreatit tedavisinde kullanılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır (20,36).

9. Diğer Kullanımları: Hild ve arkadaşları somatostatin analogunun devamlı infuzyonla 3mcgr/kg dozunda, total parenteral nutrisyonla birlikte verildiğinde, ortalama 11 gün içinde enterokütanöz fistüllerin %80 olguda kapandığını bildirmişlerdir (12).

Bir başka çalışmada, antiproliferatif etkisi nedeniyle somatostatin reseptörlerinin bulunduğu

meninjioma olgularında, tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir (28).

Yan Etkileri

Bazı hastalarda karbonhidrat tolerans bozukluğu görüldüğü, ancak bunun tedavi sonlarına doğru azaldığı bildirilmiştir (23).

Uzun süreli kullanımında kolesistokinin inhibisyonu ve safra akımının azalması nedeniyle safra kesesi taşlarına, gastrointestinal hormonları ve pankreas salgılarının inhibe etmesi nedeniyle malabsorbsiyona neden olabileceği beklenebilir. Üç ayrı çalışmada bu tür yan etki görülmediği bildirilmiştir (6,19,23). Ancak barsak hareketlerinde artış, gaz, diare, karın ağrısı ve malabsorbsiyon gibi yan etkileri bildirilmiştir (7,39).

Hematolojik ve diğer sistemleri ilgilendiren yan etkilere rastlanmamıştır (10).

Özetle, somatostatinin uzun etkili yeni analogları tedavide yeni bir çığır açmıştır. Yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu konuda çalışmalar devam etmekle birlikte gelecekte birçok hastalığın tedavisinde önemli yer alacağı şimdiden söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. adrian, T.E, Barnes, A.J., Long, R.G. et al. The effect of Somatostatin Analogs on Secretion of Growth, Pancreatic, and Gastrointestinal Hormones in Man. J. Clin. End. Metab. 53: 675-681, 1981.
2. Alpert, L.C, Brawer, J.R., Patel, V.C., Reichlin, S: Somatostatinergic Neurons in Anterior Hypothalamus, immunohistochemical localization. Endocrinology 98: 255-8,1976.
3. Arnold, R., Lankish, H.G.: Somatostatin and the Gastrointestinal Tract. Clin. Gastroenterol. 9: 733-53, 1980.
4. Bloon S.R, Joplin G.F., Burrin J.M. et al.: Long Term Treatment of Acromegaly with a long Acting Analogue of Somatostatin. British Medical Journal 290: 284-285, 1985.
5. Campbell, P.J, Bolli, G.B, Oyer, P.E.E, Greich, J.E, Nocturnal Spikes in Growth Hormone Secretion Cause the Down Phenomenon. Diabetologia 27: 262 A. 1985.
6. Clements D, elias, E.: Regression of Metastatic Vipoma with Somatostatin Analogue SMS 201-995. Lancet i: 874-875, 1985.
7. Davies, R.R, Miller M, Turner S.J.: Et al: Effects of Somatostatin Analogue SMS 201-995. In non-insulin Dependent Diabetes. Clin. Endocr. 25: 739-747,1986.
8. Dichter, M.A., Delfs, J.R.: Somatostatin and Cortical Neurons in CE11 Culture Adv. Biochem. Psychopharmacol. 28: 145-57,1981.
9. Gerich, U, Patton, G.: Somatostatin Physiology and Clinical Applications. Med Clin North America. 62: 375-378,1978.
10. Gündoğan, N.Ü, Gündoğan, N.A., Tansev, S, Kumbay, E.: Somatostatin ve Klinik Uygulamadık Gelişmeler. GATA Bülteni 21: 495-507, 1979.
11. Helman, B., Lernbark, a.: inhibition of the in vitro secretion of Insulin by an Extract of Pancreatic alfa 1 Cells. Endocrinology 84: 1484-7,1969.
12. Hild, P. Dobroschile J, Henneking K, Rieck, B: Treatment of enterocutaneous fistula with Somatostatin Lancet. II: 626,1986.

13. Höckfelt, T., Johansson, o., Ljungdahl, A., Lindberg, J.M., Schultzberg, M.: Peptidergic Neurones. *Nature*. 284: 515-21,1980.
14. Jenkins, S.A., Baxter, J.W, Corbett, W. Devitt, P., Ware, J., Shields, R.: A Prospective Randomised Controlled Clinical Trial Comparing Somatostatin and Vasopressin in Controlling Acute Variceal Haemorrhage *British Medical Journal* 290: 275-278, 1985.
15. Kayasseh, L., Keller, U., GYR, K., Stalder, G.A.,: Somatostatin and Cimetidine in Peptic-ulcer Haemorrhage. *Lancet*. I: 844-846, 1980.
16. Krejs, G.J., Orci, L, Conlon, J.M., el al: Somatostatinoma Syndrome: Biochemical, Morphologic and Clinical features. *N. Engl. J. Med.* 301: 185-92,1979.
17. Krejs, G.S., *Gastrointestinal Endocrin Tumors: Diagnosis and Management. Role of Somatostatin Analogue SMS 201-995* *Am. J. Med. Vol 82 (Suppl 5B)*, 4-16, 1987.
18. Krulich, L., Dhariwal, A.P.S., McCann SB., : Stimulatory and inhibitory Effects of Purified Hypotolamic Extracts on Growth Hormone Release From Rat Pituitary in Vitro. *Endocrinology* 83: 783-90, 1968.
19. Lambert, S., Uitterlinden, F., Verschoor, L., : Long-term Treatment of Acromegaly with the Somatostatin Analogue SMS 201-995. *N.Engl. J. Med.* 313:1576-80, 1985.
20. Limberg, B., Kommerei, B.: Treatment of Actue Pancreatitis with Somatostatin. *N.Engl. J. Med.* 303: 284-1980.
21. Lowg, R.G., Arrian, T.E., Bloom, S.R.,: Somatostatin and the Dumping Syndrome. *British Medical Journal*. 290: 886-888,1985.
22. Nackes, K., Itoh, M., Greene, K, Gerich, j.: Radioimmunoassay of Human Plasma Somatostatin. *Diabetes*. 30: 728-80, 1981.
23. Naton, P.N., O'doristo, T M., MC Arthur, K.E., et al: Effect of Long-acting Somatostatin Analogue (SMS 201-995) in a Patient with Pancreatic Cholera. *N. Engl. J. Med.* 312: 17-21, 1984.
24. Merimee, T.J., Zape, J., and Froesch, e.R.: insulin-like Growth Factors; Studies in Diabetes with and Without Retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 309:527-30,1983.
25. Pace, C.ZS., Tarvin, S.T.: Somatostatin: Mechanisms of Action in Pancreatic Islet B cells. *Diabetol.* 30: 836-42, 1981.
26. Reichlin, S.: Somatostatin. (2 parts) *N.Engl. J. Med.* 309: 1495-1556,1983.
27. Reubi, J.C., Landolt, A. N. : High Density of Somatostatin Receptors in Pituitary Tumors From Acromegalic Patients. *J. Clin, endocrinol. Metab.* 59: 1148,1984.
28. Reubi, J.C., Naurer, R., Kijjn, J.G.BM., Stefanko, S.Z.: High Incidence of Somatostatin Receptors in Human Meningiomas. *Biochemical Characterization. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63:433-38,1986.
29. Richter, g., Stockman, f, Ixmbeke, B., Conlon, J.M.Creutzfeldt, W.: Short-term Administration of the Somatostatin Analogue SMS 201-995 in Patients with Carcinoid Tumors. *Scand J. Gastroenterol (suppl)* 119:193-198,1986.
30. Schleser, S., Gölsch, M., Ixmboke, B., Creutzfeldt, W.: Effect of Somatostatin Analogue (SMS 201-995 Sondostatin) on Pancreatic Secretion in Humans. *Am. J. Med.* 82:(Suppl 5B): 49-53, 1987.
31. Serrano Rios, M., Navascues, T., Saban A et al.: Somatostatin analog and Insulin Needs in insulin Dependent Diabetic Patients Studied by Means of artificial Pancreas. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 63: 1071-074,1986.
32. Sherwin, R., Hendler, R., De Fronzo.R.: Glucose Hemostasis During prolonged Suprcsion of insulin and Glucagon by Somatostatin. *Proc. Natl. acad. Sei USA* 74: 348-352,1977.
33. Stockmann, F., Richter, G., Ixmbeke, B., Conlon, J.M., Creutzfeld, W.: Longterm Treatment of Patients with Endocrine Gastrointestinal Tumors with the Somatostatin Analogue SMS 201-995. *Scand J. Gastroenterol (suppl)* **119**: 230-237, 1986.
34. Tyden, G., Samnegard, H., Thulin, L, et al: Treatment of Bleding Oesophageal Varices with Somatostatin. *N. Engl. J. Med.* 299: 1466-7,1978.
35. Ulrich, K., andreas, B., Spina, A.G.: Reduced Postparandial Hyperglycemia After Subcutaneous Injection ofa Somatostatin-analogue (SMS 201-995) in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 8: 429-435,1985.
36. Usadel, K.II: Lueschre, u., Überla, K.: Treatment of Acute Pancreatitis with Somatostatin. A Multicenter Double-blind trial. *N. Engl. J. Med.* 303: 999-100,1980.
37. Vass, J.A.H., Penman, E., Medbak, S., Ress, I.IL, Besser, G.M., CSF and Plasma Somatostatin levels in Acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 13: 235-41,1980.
38. Watson, M., Davies, R., Miller, M. et al. : Effect of Somatostatin analogue SMS 201-995 in Normal Man. *Clinical Endocrinology.* 24: 665-674, 1986.
39. Watson, M., Davies, R., Miller, M. et al.: Effects of Somatostatin analogue SMS 201-995 in Normal Man. *Clinical Endocrinology.* 24:665-674,1986.
40. Williams, N.J., Cooper, J.C., et al.: Use of a Long Acting Somatostatin Analogue in Controlling Life ThreateningIleostomy Diarhnea. *British Medical Journal* 289: 1027-28, 1984.
41. Wood, S:M., et al.: Bombesinm, Somatostatin and Neurotensinlike Immunoreactivity in Bronchial Carcinoma. *J. Clin Endocrinol Metab.* 53: 1310,1981.