

BİLİYER,PANKREATİK VE ENTEROKUTANÖZ FİSTÜLLERDE OKTREETİD ASETATIN ETKİSİ

Dr.Bahattin Dalkılıç¹, Dr. Nuh Zafer Cantürk² Dr. Cihan Yıldırım¹ Dr.Nihat Zafer Utkan²¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak.Genel Cerrahi Anabilim Dalı,Sivas. ² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,Kocaeli

ÖZET

Laparotomi sonrası oluşan enterokütanöz,bilier ve pankreatik fistül gastro intestinal sistemin istirahati ve parenteral beslenme gibi klasik tedaviler yada buna ilaveten oktreotid ile tedavi edilebilmektedir.Oktreotidin subkutan uygulaması tüm olgularda fistül outputunu azalttığı bildirilmiştir.

Bizde gastrointestinal sistemin istirahati ve parenteral beslenme gibi klasik yöntemler veya buna ilaveten oktreotid uygulanan hastalarımızı inceledik.Klasik tedavi ile spontan fistül kapanma süresi ortalama 37.57 ± 7.06 gün ve hastanede kalış süresi ise 44.93 ± 6.30 gün idi.Oysa bu değerler oktreotid ilave edilen tedavi grubunda ise 23.3 ± 5.53 ve 32.85 ± 6.32 idi. Fistül kapanma zamanı,hastanede kalış süresi ve debileri karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu ($p > 0.05$).Cerrahi müdahale gereksinimi açısından gruplar arasında fark saptandı ($p < 0.05$).

Sonuçlarımız oktreotidin gastrointestinal sekresyonu azaltarak enterokütan fistüllerde iyileşmeyi kolaylaştırıcı bir ajan olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler:Fistül,oktreotid,

EFFECTS OF OCTREOTID ON BILIARY,PANCREATIC AND ENTEROCUTANEOUS FISTULAS

SUMMARY

Enterocutaneous, biliary or pancreatic fistulas appearing after laparotomy are treated with the classical methods or these plus octreotid. It has been suggested that subcutaneous injections of octreotid diminish output from the fistula in all cases.

We evaluated our patients who were treated by classical methods or those plus octreotid injection. Spontaneous fistula closure occurred after 37.57 ± 7.06 days of treatment with classical treatment. The mean hospital stay was 44.93 ± 6.30 days and bowel function was restored to normal. Those results for octreotid treatment were respectively 23.3 ± 5.53 days and 32.85 ± 6.32 days. When compared,fistula closure time, hospital stay period and flow rate were not statistically different between both groups ($p > 0.05$). Necessity of operation in both groups were significantly different ($p < 0.05$).

Our preliminary results indicated that octreotid can promote healing of enterocutaneous fistula by inhibiting gastrointestinal secretions.

Key Words:Fistula,octreotid

Fistüller genellikle yüksek sıvı elektrolit kaybı ve beslenme yetersizliği gibi bir grup komplikasyona neden olur (1). Yapılan çalışmalarda fistülden gelen miktar ile morbidite ve mortalite arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (2).İnce barsak fistülleri ile ilgili yapılan bir çalışmada mortalite oranı %34 ve ortalama hastanede kalış süresi ise 95 gün olarak bildirilmiştir (3).Fistüllerin klasik tedavisi barsakların istirahati ve total parenteral beslenmedir. Bu tedavi şekli prognozu iyi yönde etkilemekte ancak sekresyonun dolayısı ile debinin azaltılmasında fazla etkisi olmamaktadır.Bunun sonucunda sekresyonun lokal iritasyonu ile sepsis ve yara enfeksiyonu gibi genel komplikasyonlara neden olmaktadır (4,5). Fistülün kapanmasında etiyolojik nedenler,fistül debisi, lokalizasyonu, abse ile birlikte olması, apsenin eşlik etmesi, distalde obstürüksiyon varlığı gibi faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmüştür (6).

Oktreotid pankreatik,biliyer ve gastrointestinal sekresyonların hacim ve enzim içeriğini azaltarak olumlu yönde etkilediği bildirilen bir sentetik somatostatin analogudur (5,7).

Bu çalışmada,biliyer, pankreatik ve intestinal kaynaklı füstülleri olan hastalarımızda klasik tedaviye ilaveten oktreotid kullanılanlarda aldığımız sonuçları sadece klasik tedavi uyguladığımız hastalardan elde ettiğimiz sonuçlar ile karşılaştırarak irdelemek istedik.

GEREÇ-YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde yaş ortalaması 41.7 ± 18.0 olan ve cerrahi müdahaleler sonrasında fistül gelişen hastalar gelişi güzel seçilerek çalışmaya dahil edildi. Fistül seviyesi kontrastlı radyografik teknikler gibi yöntemler kullanılarak teyit edilip belirlendi.Olguların fistül seviyeleri jejunum ve jejunumun proksimalindeki organlar ile ilgili ise proksimal (P) ve ileumla ve kolon ile ilişkili ise distal (D) fistüller diye sınıflandırıldı.

Birinci gruptaki hastalar sadece barsakların istirahati ve total parenteral beslenme desteği gibi fistülün klasik tanımlanmış tedavi yöntemleri ile tedavi edilen 11 erkek 7 kadın hastadan oluşmakta idi.Hastaların yaşları 2-71 arasında değişmekte idi.Bu grupta ki olguların 10 tanesi P ve 8 tanesi de D fistül grubundan idi.İkinci gruptaki hastalar ise bu klasik tedavilere ek olarak oktreotid asetat uygulanan hastalardı.Bunların 12 taneşi erkek ve 4 tanesi ise kadındı.Yaşları ise 18 ile 82 arasında değişmekte idi.Bu gruptaki olguların ise 8 tanesi P ve 8 tanesi D fistül grubundan idi.

Çalışmamız sırasında günlük fistül debisi,kan şekeri,elektrolitler ve vital bulguları tedavi süresince monitörize edildi. Septik komplikasyon şüphesi olan hastalarda kan kültürü yapıldı. Oktreotid asetata günde iki kez 0.1 mg dozda subkutan olarak başlandı. Bu doza rağmen günlük fistül miktarında üç gün içinde düşüş

olmadı ise en fazla günde üç kez 0.1 mg'lık dozlar halinde devam edildi.Yirmi dört saatlik fistül debisi hergün kaydedildi.Günlük debisi 500 cc'den az olan fistüller düşük 500 cc'den yüksek olan fistüller ise yüksek debili fistüller olarak tanımlandı. Oktreotid asetat fistüllerin kontrollü olduğu ve batın içi kontaminasyonun ve peritonit bulgularının olmadığı hastalarda kullanıldı.

Her iki gruba ait veriler istatistiki olarak SPSS bilgisayar programı kullanılarak Ki kare testi ve Kaplan Meier testi ile analiz edildi.Sonuçlar ortalama±standard hata şeklinde belirtilmiştir

BULGULAR

Gruplara ait yaş,cinsiyet,hastalığın benign yada malign nitelikte oluşu ve ameliyatın acil yada elektif şartlarda yapılmış olması gibi özellikler incelenip karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$).Yukarıda belirtilen yöntemle belirlenen fistül seviyeleri ve günlük fistül debisi karşılaştırıldığında da gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$). Fistül kapanma süresi ile her iki gruptan olgularımıza ait fistül debileri karşılaştırıldığında aralarında yine fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

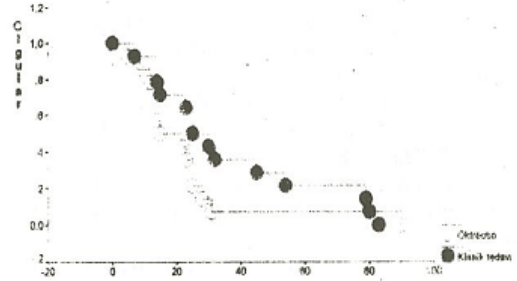
Her iki yöntem ilede tedavi edilen hastalardaki fistül debileri 500 cc'den az veya çok olmasına göre değerlendirildi. (Tablo I ve II).Klasik tedavi uygulanan gruptan iki hasta intraabdominal sepsis,bir hasta ise pulmoner nedenlerle eks oldu.Bir hasta ise reoperasyon ile tedavi edildi.Diğer kalan 10 hastanın ortalama fistül kapanma süresi 37.57 ± 7.06 gün ve ortalama hastanede kalış süresi ise 44.93 ± 6.30 gün idi.

Oktreotid asetat uygulanan on dört hastadan ikisi multiple organ yetmezliği nedeni ile eks oldu.Ancak eks olmadan önce birinin fistülünden gelen hiçbir şey yokken diğerinde 20 cc'ye kadar düştü. Ortalama fistül kapanma süresi 23.3 ± 5.53 gün hastanede kalış süresi ise 32.85 ± 6.32 gün idi. Klasik tedavi uygulanan gruptan altı hastada ilaveten oktreotid uygulanan grupta ise bir hastada ameliyat gerekti.İki grup arasında istatistiki olarak fark saptandı ($p<0.05$).Oktreotid uygulanan gruptan bir hastanın tamamen farklı bir şekilde kardiyak nedenle öldüğü göz önüne alınırsa oktreotid uygulanan grupta mortalite oranı %14.2 oysa sadece klasik tedavi uygulanan grupta ise %20.1 idi.Olguların kümülatif hastanede kalış süresi Şekil 1 ve fistül kapanmasının kümülatif değeri Şekil 2'de gösterilmiştir.Her iki grupta da gerek ortalama fistül kapanma süresi gerekse hastanede kalış zamanı karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

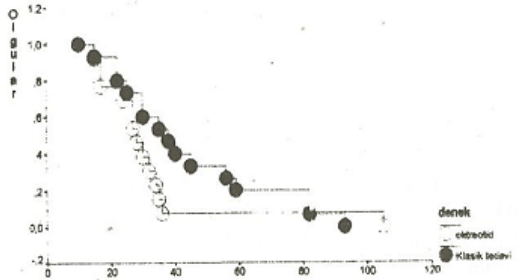
TARTIŞMA

Kendisi zaten problem olan fistülden gelen içerik ağır sıvı-elektrolit kaybına neden olurken;temel besinlerin absorpsiyonunu da bozarak ağır metabolizma bozukluklarına ve vitamin eksikliklerine yol açar (1,8).Gastrointestinal fistüllerin klasik tedavisi sıvı elektrolit kayıplarının yerine konması, sistemik antibiyotik ve/veya abse drenajı ile sepsisin önlenmesi ve total parenteral beslenmenin (TPN) sağlanması şeklindedir. Bu şekilde tedavi ile fistülün spontan kapanması vakaların %30-60'ında olmaktadır. Fistüllerin %90 oranında dört hafta içinde spontan kapandığı da ileri sürülmüştür

(6).Gastrointestinal fistüllerde agresif antibiyotik ve TPN tedavisine rağmen mortalitenin %30'lara vardığı bildirilmiştir (9).Mortalite oranında hastanın yaşı,fistülden gelen miktar, primer hastalık ve intraperitoneal enfeksiyonların önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (2). Fistülün spontan kapanmasında fistül debisinin 500 cc/24 saatin üzerinde olması, intestinal fistüllerde intestinal sürekliliğin bozulması, granülomatöz hastalıklar, kanser, radyasyon enteriti, distal obstürüksiyon,drene olmayan abse formasyonu, traktus içinde yabancı cisim varlığı,fistül traktunun 2.5 cm'den az olması ve traktüsün epitelize olması gibi çok çeşitli faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür (10).



Şekil 1: Olgularımızın fistül kapanma süresinin karşılaştırılmalı seyri



Şekil 2: Olgularımızın hastanede kalma süresinin karşılaştırılmalı seyri

Oktreotid asetat,somatostatinin sentetik oktapeptid analogudur. Doğal somatostatine göre daha uzun etkilidir.Oktreotid gastrointestinal sistemdeki fizyolojik fonksiyonlar üzerine inhibitör etki ile gastrointestinal mortaliteyi,pankreatik enzim sekresyonunu, kolon sıvısını ve safra sekresyonunu azaltabilmektedir (11,12).Nubrola ve arkadaşları (13) 27 enterokütanöz fistüllü hastaya somatostatin kullanarak 21'inin (%77) spontan kapandığını bildirmişlerdir. Benzer diğer bir çalışmada enterokütanöz fistüllü 7 hastayı tedavi etmişler fistül kapanma süresinin kısalacağını belirlemişlerdir (14,15).Yapılan bir grup çalışmada ise oktreotidin pankreas fistüllü olgularda pankreas sekresyonunu azalttığı rapor edilmiştir (16,17).Safra fistüllerinin tedavisinde de oktreotidin başarılı olduğu ve safra fistüllü hastalarda oktreotid ile safra içeriğinin bileşiminde değişiklik olmadan safra miktarının azaldığı bildirilmiştir (18).

Kliniğimizde ise klasik tedavi ve ona ilaveten oktreotid verilen fistüllü hastalar ve sonuçları her nekadard fistül tipleri tamamen aynı değilse de karşılaştırıldığında standard tedavi verilen hastalardan altı tanesinde (6/18) reoperasyona gerek duyulduğu halde oktreotid verilen hastaların ise sadece bir tanesinde (1/16) reoperasyona gerek duyulmuştur. Fistül kapanma ve hastanede kalış süresinde istatistik olarak anlamlı olmasada bir kısalma saptanmıştır. Oktreotid verilen hastalarımızda fistül çevresindeki ciltte yara sorunu daha az ve kolay halledilebilir nitelikte idi. Bütün hastalar tedaviyi iyi tolere etti ve kayda değer bir yan etki saptanmadı. Pankreas kanserli bir hastada fistül debisi 100 cc'ye kadar düşerken 14. günde oktreotid kesilince 400 cc'ye kadar

yükseldi. Bu hasta kendi isteği ile dreni ile birlikte hastaneden ayrıldı.

Sonuç olarak oktreotid nonoperatif yöntemlerle tedavi edilecek hastalarda yukarıda tanımlanan klasik tedavi şekillerine ek olarak uygulanabilecek bir tedavi şeklidir. Fistüllü hastalarda fistülün neden olduğu komplikasyonları azaltarak fistülün daha kısa sürede kapanmasını sağlayarak hastaların hastanede kalış süresini azaltabilmektedir. Fistülün kapanma süresi ve hastanede kalış zamanı yanında yara yeri ile ilgili olarak hasta konforunda katkıda bulunabilecek olan oktreotidin bu tür hastalarda kullanılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

TABLO I:Klasik yöntemlerle tedavi edilen olgulara ait veriler

No	Cins	Yaş	Fist. yeri	Tanı	Operasyon	Fistül Düzeltici Operasyon	Debi (cc)	Fistül Kapanma Süresi (Gün)	Hastanede Kalış Süresi (Gün)
1	E	28	P	Ateşli Silah yaralanması	Pelvisden kurşun çıkartma	Çekum ekstoriyazasyonu	< 500	-	Intraabdominal sepsisten Eks
2	K	14	D	Perf. appendisit	Apendektomi	Tüp Çekostomi	< 500	45	56
3	K	42	P	Brid ileus	Bridektomi	-	>500	83	93
4	E	33	P	Antrum Kanseri	Bilroth II	Tüp Duodenostomi ve jejunostomi	>500	54	59
5	K	62	D	Perf. Appendisit	Appendektomi Drenaj	Rezek + Aanstomoz	>500	40.gün cerrahi	45
6	E	10	D	Perf. Appendisit	Appendektomi	-	< 500	25	35
7	E	61	P	Delici Yaralanma	Jejunum Primer Tamir.	-	< 500	25	30
8	E	45	D	Kolon Kanseri	Kolostomi Revizyonu	-	< 500	15	22
9	K	60	D	Miyom Uteri	Histerektomi	-	< 500	79	82
10	K	2	D	Künt Travma	Çekuma Primer Tamir	drenaj	< 500	80	82
11	E	10	P	Trikobezoar ileusu	Rezeksiyon anastomoz	Jejunostomi yerinden anastomoz drenaj	< 500	-	Intraabdominal sepsisten Eks
12	E	35	D	Çekum Kanseri	Sağ Hemikolektomi	-	< 500	7	15
13	E	62	P	Antrum Ca	Total gastrektomi ve özofagojejunostomi	-	>500	32	40
14	E	71	D	Sigmoid Kolon kanseri	İleosigmoidostomi	-	< 500	-	Eks
15	E	56	P	Kisthidatik	Kistektomi +Drenaj	-	< 500	14	25
16	E	46	P	Koledok taşı	Ekplorasyon+T Tüp drenaj	-	< 500	30	38
17	K	45	P	Peptik Ulkus Perf.	Ülser Primer Tamiri	-	< 500	14	22
18	K	53	P	Ak Taşlı Kolesistit	Kolesistektomi	-	< 500	23	30

TABLO II:Oktreotid kullanılan olgularımızla ilgili bilgiler

No	Cins	Yaş	Fist. yeri	Tanı	Operasyon	Son doz Oktreotid (mg)	Fistül kapanma süresi	Fistül Outputu ilaç öncesi/24 saat sonrası (cc)	hastanede kalış süresi (Gün)
1	E	45	P	Pankreas Kanseri	Ttüp drenaj,Pankreas biyopsisi	2X0.1	-	400/270	17
2	E	24	P	Karaciğer Yaralanması	Karaciğer basit sütürü	3X0.1	31	400/260	34
3	E	41	P	Sklerozan kolanjit	Kolesistektomi	3X0.1	28	700/470	30
4	E	38	D	Travma	rezeksiyon-anastomoz	2.X0.2	-	1400/1050	16 (Reoperasyon)
5	K	82	P	Ak taşlı kolesistit	kolesistektomi	3X0.1	14	400/270	16(Kardiak nedenle ex)
6	K	56	P	Karaciğer Kisthidatigi	Radyolojik kist drenajı	3X0.1	8	450/350	15
7	E	39	P	Taşlı Kесе	Kolesistektomi	2X0.1	12	300/120	17
8	E	18	P	Ateşli Silah Yaralanması	Rezeksiyon anastomoz, BTV+Piloroplasti	3X0.1	5	500/300	13(Multiple org.yetm. edeni ile eks)
9	K	43	D	Travma	İleum Primer Tamiri	2X0.05	14	1250/750	27
10	E	45	D	İleum Perforasyonu	İleum Primer tamir	3X0.05	25	950/450	36
11	E	38	D	Perf.Appendisit	Appendektomi	2X0.1	23	400/250	35
12	E	44	D	Travma	İleum Primer Tamiri	2X0.05	15	1100/550	24
13	K	62	D	Travma	İleum Primer Tamiri	2X0.1	18	950/550	??
14	E	37	D	Perfore Appendisit	Appendektomi+Drenaj	2X0.1	22	450/235	28
15	E	32	P	Peptik Ulkus Perforesyonu	Bilroth II mide rezeksiyonu	3X0.1	90	500/350	105
16	K	39	D	Çekum Yaralanması	Çekostomi	2X0.1	25	350/200	32

KAYNAKLAR

1. Fazio VW, Coutsoftides T, Steiger E: Factors influencing the outcome of treatment of small bowel cutaneous fistula. *World J Surg.*, 1983, 7: 481-488.
 2. Geerdson JP, Pederson VM, Kjaergard HK: Small bowel fistulas treated with somatostatin: Preliminary results. *Surgery*, 1986, 100: 881-885.
 3. Arıbal D, Bumin C, Koçak S, Karayalçın K, Özden H: Enterokütan fistül tedavisinde somatostatin analogu SMS 201-995 (Sandostatin) uygulaması. *Klinik Araştırmalar Bülteni*, 1992, 16: 18-19.
 4. Curtin JP, Burt LL: Case report. Successful treatment of small intestine fistula with somatostatin Analog. *Gynecol Oncol.*, 1990, 39: 225-227.
 5. Siteges-serra A, Jaurietto E, Siteger-Creus A: Management of postoperative intestinocutaneous fistula. The roles of parental nutrition and surgery. *Br J Surg.*, 1982, 69: 147-150.
 6. Rose D, Yarkbrough MF, Canizaro PC, Lowry SF: One hundred and fourteen fistulas of the gastrointestinal tract treated with total parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obst.*, 1986, 163: 345-348.
 7. Reosbeck PG: Somatostatin treatment of gastrointestinal fistulas. *Australian New Zealand J Surg.* 1984, 54: 465-467.
 8. Harris AG: Enterocutaneous and pancreatic fistulas. *Klinik Araştırmalar Bülteni*, 1992, 16: 1-17.
 9. Hollander LF, Meyer C, Avet D, Zeyer B: Postoperative fistulas of small intestine :therapeutic principles. *World J Surg.*, 1983, 7: 474-480.
 10. Townsend CM, Thompson JC: Small bowel fistulas, Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC: *Principles of Surgery 6th ed. (In ed)*, 1994, p: 1181-1182.
 11. Locatelli V: Pharmacological profile of octreotide. 'Lecture book' 2nd World week of Professional Updating in Surgery and in Surgical and Oncological Disciplines. Montorsi M, Zennaro F (eds.), Imprim Monduzzi, Bologna, pp.1367-1370, 1990.
 12. Mulvihill S, Pappas TN, Passaro E, Debas HT: The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. *Surgery*, 1986, 100: 467-475.
 13. Lamberts SW: Therapeutic effects of somatostatin analogs. *Isı Atlas Sci. Pharmacol. SAS*, 1988, 1241: 179-184.
 14. Nubrola Badia JM, Martinez-Rodenas F, Gil MI, Segura M, Sancho J, Stiges-Serra A: Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half life. Somatostatin analogue SMSD201-995. *Am Surg.*, 1989, 210: 56-58.
 15. Rosenberg L, Brown RA: Sandostatin in the management of nonendocrine gastrointestinal and pancreatic disorders. Preliminary study. *Canad J Surg.*, 1991, 34: 223-229.
 16. Gullo L, Biliotti G, Pezzilli P, Distefano M, Ancona M: Effect of octreotide (SMS 201-995) on meal stimulated pancreatic secretion in three patients with external pancreatic fistula. *Am J Gastroenterol.*, 1991, 86: 892-894.
 17. Tulassay Z, Gupta R, Fehervari I, Flautner L: Long acting somatostatin analogue in the treatment of external pancreatic fistulas. *Am J Gastroenterol.*, 1990, 85: 1263.
- Miranda Ruiz R, Castanon-Gonzales J, Perez Aldana C, Arias E, Diaz de Leon Ponce M, Zarate A: Effect of a synthetic longacting somatostatin analogue (SMS