

# Akut Pankreatit Olgularında Octreotide'in (SMS 221-995) Pankreatit Komplikasyonlarına Etkisi

## THE EFFECT OF OCTREOTIDE (SMS 221-995) ON THE COMPLICATIONS OF THE DISEASE IN THE CASES OF ACUTE PANCREATITIS

Dr.Nusret KORUN, Dr.Yasin KARADUMAN, Dr.Sadık KILIÇTURGAY,  
Dr.Tuncay YILMAZLAR, Dr.Halil ÖZGÜÇ, Dr.Ayhan KIZIL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, BURSA

### ÖZET

**Amaç:** Akut pankreatit tedavisine Octreotide (SMS 221-995) eklenmesinin, pankreatit seyri sırasında gelişebilecek komplikasyonlara klinik etkisinin incelenmesi.

**Durum Değerlendirmesi:** Akut pankreatit tedavisinde somatostatin ya da uzun etkili somatostatin analogu olan Octreotide'in kullanımının etkisi hala tartışma konusudur. Beklenen, bu ajanın tedaviye eklenmesi ile pankreatik salgının azalmasına paralel olarak yumuşak dokuda oluşan hasarın ya da sistemik toksisitenin azalmasıdır.

**Yöntem:** 1991-1995 yılları arasında yürütülen prospektif randomize klinik çalışma. Olgular birbirini takip eden olgular şeklinde randomize edilerek, iki grup oluşturuldu. Her iki grupta pankreatit tedavisi için gerekli konvansiyonel ve cerrahi müdahaleler uygulandı ancak; bir gruba tedaviye Octreotide 100mcgr/gün eklendi. Toplam 30 olgunun 15'i konvansiyonel grubu, diğer 15'i de tedaviye Octreotide eklenen grubu oluşturdu. Her iki grup Ranson kriterleri, kan amilaz düzeyi, psödokist ve/veya abse gelişimi, hastanede kalış süreleri, morbidite ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır. İstatistik analiz "Statistica for Windows Release 4.3. Copyright Statsoft Inc. 1993" bilgisayar programı aracılığıyla yapıldı. Anlamlılık için Student - t testi kullanıldı.

**Çıkarımlar:** İstatistik inceleme sonucu, konvansiyonel tedavilere, Octreotide 100mcgr/gün dozunda eklenmesinin araştırılan değerler açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı saptanmıştır ( $p < 0.22$ ,  $p < 0.99$ ,  $p < 0.12$ ,  $p < 0.59$  sırasıyla).

**Sonuç:** Elde edilen değerler beklenen klinik sonucu karşılamamıştır. Bu etki doz bağımlı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Akut pankreatit, Octreotide, psödokist, pankreatik abse

### SUMMARY

The use of somatostatin or somatostatin analogue Octreotide (SMS 221-995) is still in debate in the therapy of acute pancreatitis. A prospective study was done to investigate the clinical effectiveness of Octreotide-the long acting somatostatin analogue-in the therapy of acute pancreatitis. The study was done between the years 1991-1995 and the cases were randomised according to one after the other of each following case and by this way two groups were performed. In the total of 30 cases, 15 were the group of Octreotide which was added to conventional therapies as the dose of 100mcgr/day, the other 15 were the control with conventional approaches.

Both groups were compared according to Ranson's criteria, blood amylase level, pseudocyst and/or abscess formation, hospitalisation time, morbidity and mortality. Statistical analysis was done by "Statistica for Windows Release 4.3. Copyright Statsoft Inc. 1993". Significant values were predicted

by student-t test. The statistical analysis revealed that Octreotide, as 100mcgr/day dose, added to conventional therapies has no significant effect in acute pancreatitis ( $p<0.12$ ,  $p<0.99$ ,  $p<0.12$ ,  $p<0.59$  respectively). This effect may be dose dependent.

**Key words:** Acute pancreatitis, octreotide, pseudocyst, pancreatic abscess

Akut pankreatit, hafif seyirli bir klinik tablodan multiorgan yetmezliği ve sepsise kadar gidebilen, değişik nedenlerle oluşabilen, anlaşılması güç patogenezi, çok az etkin tedavisi ve tahmin edilemez sonucu olan bir hastalıktır (1,2).

Akut pankreatit tedavisinde komplikasyon ve mortaliteyi azaltmak için çeşitli tedavi metodları denenmiş, ancak zamanla bir çoğu terkedilmiştir. Bu amaçla etkili olduğu düşünülen bir farmasötik de, Somatostatin analogu olan Octreotide (Sandostatin®, Sandoz) olup, yayınlarda farklı sonuçlarına rastlamak mümkündür.

Somatostatin endokrinolojinin klasik kavramlarını değiştiren, multifonksiyonel bir peptid hormondur. "Beyin-barsak peptidi" olarak da bilinen bu hormon, gastrointestinal sistemdeki tüm endokrin ve ekzokrin fonksiyonlar ile sekretuar ve motor fonksiyonları inhibe edebilmektedir (3,4). Hormonun pankreatit tedavisinde etkili olduğu, komplikasyonlarını azalttığı yönünde yayınların yanısıra hiçbir etkisinin olmadığını vurgulayan çalışmalarda vardır (5,6,7).

Amacımız akut pankreatit seyri için de ortaya çıkabilecek pankreatik abse ve/veya psödokist formasyonu üzerine Octreotide'in tedavie eklenmesinin etkili olup olmadığını sorgulamaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 12.12.1991-20.08.1995 tarihleri arasında (45 ay) akut pankreatit tanısı konulmuş olgularda tedavie Octreotide eklenmesinin psödokist ve abse oluşumuna etkisini araştırmak üzere prospektif randomize bir çalışma yürütüldü. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 07.12.1993-93/2 tarih ve sayı ile onay alınmıştır.

Bu çalışma kapsamındaki olgulara tipik semptom ve klinik bulguların (karın ağrısı, bulantı, kusma, ileus, distansiyon, defans v.b.)

varlığı, kan amilaz düzeyinin klinik bulguları destekleyen artışları ile tanı konuldu (kan amilaz düzeyi biyokimyasal sınırları 0-220 ÜI/l). Tanı biyokimyasal diğer parametreler, kangazı çalışması ve abdominal ultrasonografi (US) ve/veya komputere tomografi (KT) ile desteklendi. Hospitalizasyon süresince hastaların laboratuvar değerleri Ranson kriterindeki parametrelere göre (olgunun geliş günü lökosit sayısı, kan şekeri, LDH, ALT, amilaz, tam idrar analizi ve kangazı ölçümleri; 48 saat sonra üre, hematokrit, kalsiyum ve kangazı ölçümleri) kontrol edildi ve gerekli görülen hallerde US ya da KT tekrarlandı.

Olgular hastaneye kabullerine göre randomize edildi. Birbirini takip eden olgular sıralandı, yani birinci gelen olgu Octreotide, bir sonraki olgu tedavie Octreotide eklenmeyen kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu şekilde iki grup oluşturuldu. Tüm olgularda konvansiyonel tedavi protokolü (parenteral beslenme, H2 reseptör blokeri, antibiyotik, nazogastrik dekompresyon, sıvı ve elektrolit tedavisi ve analjezi) uygulandı. Octreotide grubunu oluşturan olgulara bu tedavi şemasına 50mcgr Octreotide günde iki kez subkütan (toplam 100mcgr/gün) yapıldı.

Her iki grup içindeki olgulardan lökositozu ve yüksek amilaz değeri süreklilik gösteren, sepsisin hakim olduğu, intra ya da ekstra pankreatik nekrozu bulunan olgularda cerrahın kararı ile operatif girişim uygulandı. Uygulanan cerrahi girişim operatif bulgulara ve cerrahın tecrübesine göre, yalnızca tedavie Octreotide eklenmesi ya da eklenmemesi olgunun bulunduğu gruba göre.

Her iki grup Ranson kriterleri, amilaz değerleri, hospitalizasyon süresi, psödokist ve/veya abse oluşumu açısından karşılaştırıldı. İstatistik analiz "Statistica for Windows. Release 4.3 Copyright Statsoft Inc. 1993" bilgisayar programı aracılığıyla yapılmıştır. Anlamlılık için Student-t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Bu çalışma sırasında başvuran ve her iki gruba oluşturan toplam 30 olgunun 17'si kadın 13'ü

\* Fakültemiz Etik Kurulu Kasım 1993 yılında kurularak faaliyete geçmiştir. Çalışma bu tarihten önce başlamış olmakla birlikte onay için kurula başvurulmuştur.

erkektir. Yaş dağılımı 17-82 arasında olup ortalama yaş  $48.6 \pm 15.3$  olarak bulundu. Randomizasyon nedeniyle kontrol grubunda 10 kadın 5 erkek olgu varken, Octreotide verilen grupta 7 kadın 8 erkek olgu vardır. Octreotide verilen grubun yaş ortalaması  $51.4 \pm 14.6$ , verilmeyen kontrol grubunun ise  $45.8 \pm 16.0$  olup aralarında anlamlı fark yoktur ( $p < 0.26$ ).

Etiyolojide kolelityazis ve/veya koledoklityazis ilk sırayı almaktadır (%60). Alkol ikinci sırayı alırken, bir olguda hiperlipidemi saptanmış, 6 olguda etiyojoloji saptanamamıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. OLGULARDA ETİYOLOJİK NEDENLERİN DAĞILIMI**

ETİYOLOJİ	Octreotide + Octreotide - Toplam		
	n (%)	n (%)	n (%)
Biliyer (taş)	6 (20)	9 (30)	15 (50)
Alkol	3 (10)	2 (6.66)	5 (16.7)
Taşsız kolesistit	1 (3.33)	2 (6.66)	3 (10)
Hiperlipidemi	1 (3.33)	0 (0)	1 (3.33)
Idiyopatik	4 (13.3)	2 (6.66)	6 (20)

Olgularda prognostik kriter olarak kullanılan, Ranson kriteri ortalaması, Octreotide grubunda  $3.06 \pm 0.8$ , kontrol grubunda ise  $3.66 \pm 1.2$  olarak bulundu ( $p < 0.22$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2. OLGULARIN RANSON DEĞERLENDİRİLMESİ DAĞILIMI**

Ranson Değeri	Octreotide (+) n=15	Octreotide (-) n=15	Toplam n=30
0-2	4	3	7
3-4	10	9	19
5-6	1	3	4
7+	0	0	0

Octreotide verilen grupta serum amilazı başlangıç değeri ortalaması  $1261 \pm 643.5$  Üİ iken, kontrol grubunda bu değer  $1167 \pm 1171.2$  Üİ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda 3, Octreotide grubunda ise 2 olguda amilaz başlangıç değerleri normal sınırlar içinde (0-220 Üİ) bulunmuştur, ancak bu olgularda klinik ve radyolojik veriler pankreatiti desteklemiştir. Kırksekiz saat sonra Octreotide grubunun amilaz değeri ortalaması  $446.9 \pm 567.4$  Üİ, kontrol grubunun  $448.5 \pm 350.5$  Üİ olarak tesbit edilmiş, istatistik açıdan iki grup arasında fark anlamsız bulunmuştur ( $p < 0.99$ ). Birinci haftanın sonundaki amilaz değeri de anlamlı değildir ( $p < 0.7$ ).

Operasyon uygulanan grubunda en çok yapılan cerrahi girişim kolesistektomi olmuştur (%23.3). Octreotide grubundaki 9 olguya 14 cerrahi girişim, kontrol grubunda ise 8 olguya 14 girişim yapılmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3. OLGULARDA UYGULANAN CERRAHİ PROSEDÜRLER**

Cerrahi Girişim	Octreotide (+)	Octreotide (-)	Toplam %
Kolesistektomi	2	5	7
Kolesistotomi	3	1	4
Koledok eksp/T tüp	1	3	4
Debridman	4	3	7
Gastrostomi	2	1	3
"Open Abdomen"	2	1	3

Octreotide grubundaki olgulara 5-23 gün arasında değişen sürelerde bu ajan kullanılmıştır. Tüm olguların hastanede kalış süreleri 4-44 gün arasında değişmektedir (ortalama  $13.6 \pm 9.7$ ). Octreotide grubunda bu süre  $16.4 \pm 12.5$ , kontrol grubunda ise  $10.8 \pm 5.02$  olarak bulunmuştur. Hastanede kalış süreleri arasında da anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p < 0.12$ ).

Her iki grupta birer olgu olmak üzere toplam 2 (%6.66) pankreatik abse ve her iki grupta 2'şer olguda, toplam 4 (%13.33), psödokist olayına rastlanılmıştır. Bunların dışında olguların tümünde toplam 15 komplikasyon ortaya çıkmıştır. Üriner enfeksiyon ve yara enfeksiyonu gibi morbiditelerin yanında, pulmoner komplikasyonlar en sık görülenler (%26.5) olmuştur (Tablo 4).

**Tablo 4. OLGULARDA MORBİDİTENİN DAĞILIMI**

Morbidite	Octreotide (+)	Octreotide (-)	Total %
Psödokist	2	2	13.3
Abse	1	1	6.6
Plevral effüzyon	3	2	16.6
Üriner enfeksiyon	1	2	10
Yara enfeksiyonu	1	1	6.6
Atelektazi	1	1	6.6
Pnömoni	1	0	3.3
Faciitis	0	1	3.3
Flebit	1	0	3.3
TOPLAM	11	10	69.6

Octreotide grubunda 1 (%6.66), diğer grupta 3 (%20) olgu mortal sonuçlanmıştır. Kontrol grubunda bir olguda ölüm sebebi toksik hepatit iken,

diğer 3 olguda ölüm sebebi sepsis olarak belirlenmiştir. Octreotide grubundaki olgunun Ranson kriteri skoru 5, kontrol grubundaki olguların ise 4,6 ve 2 olarak bulunmuştur. İki grup arasında mortalite açısından da anlamlı bir fark yoktur ( $p < 0.59$ ).

## TARTIŞMA

Akut pankreatit tedavisinde hastalığın tanısı konulduktan sonra şiddetinin belirlenmesi önem kazanır. Çünkü hafif seyirli olgular konservatif tedavilerden fayda görebilirken, ciddi, şiddetli olgular yoğun bakım tedavisi ve üstüste cerrahi girişimler gerektirebilir. Hastalığın ağırlığını ortaya koyabilmek için birçok faktör kullanılmıştır. Bunların içinde, 48 saat gibi bir süre gerektirmesi dezavantajı olmasına rağmen, gerekli analizleri her yerde kolaylıkla yapılabilir olması nedeniyle Ranson ve Imrie'nin prognostik kriterleri daha çok kullanılmaktadır. Son zamanlarda prediktif olarak kullanılan APACHE II skor sisteminin sensitivite ve spesivitesi, Ranson kriterinden yüksek olmakla birlikte kompleks oluşundan dolayı pratik değildir (8,9). Olgularımızda prog-nostik kriter olarak Ranson'un değerlerini kullandık ve iki grup arasında risk faktörleri bakımından anlamlı fark görmedik. Mortal seyreden olgulardan biri Ranson'a göre 2 skoruna sahip olmasına rağmen kaybedilmiştir. Bu Ranson'un %75 sensitivite ve %68 spesivite oranlarına dayanan hassasiyet sınırları içindeki yanılığın yorumlanmıştır.

Total serum amilazı düzeyi günümüzde de akut pankreatit tanısı koymak için en sık kullanılan biyokimyasal yöntemdir, ancak akut pankreatitle birlikte serum amilaz düzeyi normal sınırlar içinde de bulunabilir (8,10). Octreotide kullanılan akut pankreatit olgularında amilaz ve lipaz düzeyleri hakkında çelişkili görüşler bildirilmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada Octreotide'in serum amilaz konsantrasyonunu etkilemediği ancak lipaz düzeyini önemli ölçüde düşürdüğü belirtilirken, Lankisch ve Mc Kay ise Octreotide'in serum amilaz ve lipaz düzeyini düşürdüğü vurgulanmaktadır (11,12,13). Klinik serimizde gerek 48 saat sonunda gerekse birinci haftanın sonunda amilaz düzeyindeki düşüş kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır. Halbuki deneysel çalışmamızda Octreotide verilen sıçanlarda verilmeyenlere göre düşüş saptamıştık (14).

Octreotide'den pankreatitte beklenen,

ekzokrin pankreatik sekresyonu inhibe etmesidir (5,7,8,15). Bunun yanında kardiyak "output"u, splanknik ve pankreatik kan akımını azaltmaktadır (13,15). Ooijen'e göre Octreotide'in etkisi, pankreasın sekresyon inhibisyonundan ziyade doku koruma etkisine bağlıdır (11).

Octreotide subkütan olarak 50, 100, 200, 400 mc.gr dozlarda kullanılmaktadır. 2 x 50 mc.gr dozunda insülin sekresyonunu önemli ölçüde suprese eder, glukagon, pankreatik polipeptid, VIP ve gastrin düzeylerindedeki düşme görülür (16,17). Bu verilere dayanarak olgularımızda doz belirlemesi yapılırken 2 x 50 mc.gr dozun yeterli olabileceği düşünülerek çalışma boyunca aynı doz uygulamasında bulduk. Ancak; Binder'in 24 olgulu çalışmasında, Octreotide'in 3 x 100 mc.gr dozunda etkili olmadığı, 3 x 200 ve 3 x 500 mc.gr dozlarda uygulanan olgularda mortalite ve morbiditede önemli azalma olduğu vurgulanmaktadır (18).

Schröder ve arkadaşlarının domuzlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, akut pankreatitin temel nedeninin pankreatik kan akımının azalması olduğu belirtilmiş ve yukarıda da belirtildiği gibi Octreotide'in pankreatik kan akımını azaltarak iyileşme sürecini uzatacağı ve pankreatik nekroza gidişi hızlandıracağı vurgulanmıştır (15). Gjorup ve arkadaşları Octreotide'in serum amilazını süratle düşürdüğünü ama gerek klinik durum gerekse hospitalizasyon süresini değiştirmediğini görmüşlerdir (19). Beechey'in yaptığı çalışmada ise tersine Octreotide'in hastanede kalış süresini kısalttığı ve olguların %64 oranında daha az analjeziye gereksinim duyduğu vurgulanırken, olgularımızda bu farkı uyguladığımız dozda gözlemliyemedik (7). Octreotide'in akut pankreatit üzerindeki rolü hakkında ortaya çıkan yorumların farklılığı, deneysel çalışmalarda kullanılan hayvan türlerinin farklılığı, indüksiyon dozu ve süresi, kullanılan metod ve Octreotide'in kan düzeyi ile ilintili olabilir.

Genellikle alkole bağlı pankreatit sonucunda görülen psödokist, akut pankreatit atağından sonra 1-2 hafta içinde oluşabilir. Psödokistlerin %11-15'i enfekte olur. Kist içine hemoraji olduğunda mortalite oranı %30-60 düzeyine yükselir. Olguların %15-25'inde ise multiple psödokist oluşabilir (21,22).

Pankreatik abse, pankreas bölgesindeki pürülan materyelin inflamatuvar duvarla çevrelenmesinden oluşur. İnsidansı etyolojiye değişmektedir. Postoperatif pankreatitte %39, travmatik pankreatitte %15, alkoloik pankreatitte %7, biliyer pankreatitte %4 oranında görülmektedir. Bu pürülan kolleksiyon psödokistin enfekte olması

kontaminasyon ya da nekroze alanların lıkefaksiyonu sonucu olabilir. Pankreatik abse major pankreatik kanalla ilişkili olabilir (22).

Choi'nin 71, Gjorup ve arkadaşlarını 65 olguluk klinik çalışmalarında Octreotide'in abse ve psödokist formasyonu üzerine bir etkisi saptanamamış, Choi'nin çalışmasında Octreotide alan grupta multiorgan yetmezliği, üst-gastrointestinal hemoraji, inflamatuvar pankreatik ödem gibi yandaş komplikasyonlarda azalma gözlenmiştir (18,22). Bunun yanında oluşmuş psödokist üzerine etkisi Gullo ve Barbara'nın 7 olgusunda izlenmiş ve bu olguların 4'ünde psödokist hacminde %42 azalma olduğu diğerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (23). Serimizde de psödokist ve abse oluşumu açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Octreotide ekzokrin ve endokrin pankreatik sekresyonu inhibe ederek etkili olmaktadır. Gerek salgıların inhibisyonu gerekse dokuyu koruyarak pankreatitte olumlu etkileri beklenirken, pankreatik kan akımını azaltarak hastalığın prognozuna olumsuz etkisi de söz konusu olabilmektedir. Genelde kabul edilen görüş, pankreatit profilaksisinde yararlı olabileceği, pankreatit oluşuktan sonra yararlı olmayacağı yönündedir (24,25). Çalışmamızda akut pankreatitte Octreotide kullanımının psödokist ve abse oluşumuna, komplikasyon sıklığına, hospitalizasyon süresine ve mortaliteye olumlu yönde bir katkısı gözlenmedi; ancak bu etkiler doz bağımlı olabilir. Konu üzerinde farklı dozlarda yapılacak çalışmalarla değişik sonuçlarda alınabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Steinberg W, Tenne S : Acute pancreatitis. N Eng J Med 1994;17: 1198-1210.
2. Ahearne PM, Baillie JM, Cotton PB, Baker ME, Mayers WC : An endoscopic retrograde cholangio pancreatography (ERCP)- based algorithm for the management of pancreatic pseudocysts. Am J Surg 1992; 163: 111-115.
3. Büchler MW, Binder M, Friess H, Malfertheiner P : Potential role of somatostatin and octreotide in the management of acute pancreatitis. Digestion 1994; 55:16-19.
4. Harris AG: Future medical prospects for sandostatin. Gastroenterol 1990; 28; 55-60.
5. Guelrud M, Mendoza S, Viera L, Gelrud D : Somatostatin prevents acute pancreatitis after gastric duct sphincter hydrostatic balloon dilatation in patients with idiopathic recurrent pancreatitis. Gastrointestinal Endoscopy 1991; 37; 44-47.

6. Baxter JN, Jenkins SA, Day SA, Roberts NB: Effects of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced pancreatitis in the rat. Br J Surg 1985; 72; 382-385.

7. Beechey N, Newman A : Controlled trial of high-dose octreotide in treatment of acute pancreatitis. Dig Dis Scien 1993; 38; 644-647.

8. Moossa AR : The diagnosis of acute pancreatitis, diagnostic tests and procedures in acute pancreatitis. N Eng J Med 1984; 311; 639-642.

9. Wilson C., Heath DL., Imrie CW : Prediction of outcome in acute pancreatitis; a comparative study of APACHE II, clinical assesment and multiple factor scoring systems . Br J Surg 1990; 77; 1260-1264.

10. Clavien PA, Roberts J, Meyer P, Borst F, Hawer H: Acute pancreatitis and normoamylasemia. Ann Surg 1989; 210; 614-619.

11. Ooijen BV, Tinga CJ, Kort WJ, Zijlstra FC, Stewan WJ : Effect of long acting somatostatin analogue (SMS 201-995) on eicasanoid synthesis and survival in rats with acute necrotizing pancreatitis. Dig Dis Scien 1992; 37; 1434-1439.

12. Lankish PG, Creutzfeldt W : Somatostatin in pancreatitis. Br J Surg 1986; 73; 242-247

13. Mc Kay CJ, Imrie CW, Baxter JN : Somatostatin and somatostatin analogues - are they indicated in the management of acute pancreatitis ? Gut 1993; 34; 1622-1626.

14. Korun N, Yılmazlar T, Kaya E, Kutlay B : The effect of octreotide (SMS 201-995) on experimentally induced pancreatitis with 50% ethyl alcohol in rats. Int Surg 1994; 79; 148-151.

15. Schroder T, Millard RW, Nakajima Y, Gabel M : Microcirculatory effects of somatostatin in acute pancreatitis. Eur Surg Res 1988; 20; 82-88.

16. Marbach P, Brimer U, Lemaire M, Schweitzer A, Terasaki T: From somatostatin to sandostatin : Pharmacodynamics and pharmacokinetics. Digestion 1993; 54; 9-13.

17. Gyr KE, Meier R: Pharmacodynamic effects of sandostatin in the gastrointestinal tract. Digestion 1993; 54; 14-19.

18. Binder M, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW: Octreotide in the treatment of acute pancreatitis; results of a unicenter prospective trial with three different octreotide dosages. Digestion 1994; 55; 20-23.

19. Gjorup I, Roikjaer O, Andersen B, Burcharth F.,Hovendal C, Pedersen Sa, Christiansen P, Wara P, Andersen JC, Balsley I, Jepsen J, Rokkjaer M : A double-blinded multicenter trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1992; 175; 397-399.

20. Lumsden A, Bradley E : Secondary pancreatic infections Surg Gynecol Obstet 1990; 170; 459-466.

21. Poston GJ, Williamson RCN : Surgical management of acute pancreatitis. Br J Surg 1990; 77; 5-10.

22. Choi TK, Mok F, Zhan WH, Fan ST, Lai ECS., Wong J : Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis Gut 1989; 30; 223-226.

23. Gullo L, Barbara L: Treatment of pancreatic pseudocysts with octreotide. *Lancet* 1991: 338; 540-541.
24. Büchler M, Friess H, Klempa J, Hermanek P, Sulkowski U : Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection *Am J Surg* 1992: 163; 125-131.
25. Sternlieb JM, Aronehick CA, Retig JN, Dabazies M : A multicenter, randomized, controlled trial to

evaluate the effect of prophylactic octreotide on ERCP-induced pancreatitis *Am J Gastro* 1992: 37; 1561-1566.

---

YAZIŞMA ADRESİ:  
Dr. Nusret KORUN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
16059 BURSA