

## Serulein ile Oluşturulan Deneysel Akut Pankreatit Modelinde; Loksiglumid ve Okreotid'in Akut Pankreatit Şiddeti Üzerine Etkileri

*The role of loxiglumide or loxiglumide plus octreotide in the prevention of cerulein induced acute pancreatitis*

Sadık YILDIRIM\*, M. Fevzi CELAYİR\*, Hakan M. KÖKSAL\*, Damla SAKIZ\*\*,  
Levent ERDEM\*\*\*, Adil BAYKAN\*

\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği

\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

\*\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

### Özet

**Amaç:** Bütün pankreatit modellerinde (diyet, duktus bağlanması ve sekretuar ilaçlar ile indüklenme) mekanizma pankreasın dokusu içinde asiner enzim aktivasyonu gibi benzer olaylarla tetiklenir. Kolesistokinin (CCK) analogu serulein ile oluşturulan akut pankreatitin şiddetinin CCK reseptör antagonisti ile değiştirilebileceği tartışmalıdır. Bu çalışmada, bir CCK reseptör antagonisti olan loksiglumidi serulein ile oluşturulmuş akut pankreatit modelinde, serulein indüksiyonu öncesi kullanılarak, tek başına ve okreotid ile birlikteki etkisini karşılaştırmak olarak araştırdık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda her biri 30 sıçan içeren 3 deney ve 10 sıçan içeren 1 kontrol grubu oluşturuldu. Grup 1'de deneklere serulein 4 doz subkutanöz olarak verildi. Grup 2'de serulein enjeksiyonlarından 30 dakika önce loksiglumid, grup 3'te ise loksiglumide ek olarak okreotid deneklere uygulanmıştır. En son serulein enjeksiyonundan 6, 12 ve 24 saat sonra her gruptan 10 sıçan ameliyat edilip biyokimyasal analiz için kanları alınıp, histolojik değerlendirme için de pankreas dokusu rezeke edilmiş ve değişiklikler değerlendirilmiştir.

**Sonuçlar:** Serum amilaz ve laktat dehidrojenaz (LDH) değerleri ve histolojik akut pankreatit kriterlerine göre grup 2 ve 3'te akut pankreatitin şiddeti düşüktü. Pankreatit şiddeti açısından grup 2 ve 3 arasında fark yoktu.

**Tartışma:** Pankreatit oluşumundan 30 dakika önce kullanılan loksiglumid oluşturulan pankreatitin şiddetini azaltmıştır. Loksiglumide ek olarak kullanılan okreotidin bir katkısı gösterilememiştir.

**Anahtar kelimeler:** Loksiglumid, Octreotid, Serulein, Akut pankreatit.

### Abstract

**Background:** In all acute pancreatitis models (diet induced, duct ligation and secretagogue induced) similar starting events triggered: acinar enzyme activation within pancreas. It is controversial that severity of acute pancreatitis induced by cholecystokin (CCK) analogue, cerulein, might be altered by CCK receptor antagonists. In this study we assessed the affect of loxiglumide, a CCK receptor analogue given before induction of acute pancreatitis by cerulein and compared the result when octreotide plus loxiglumide given. **Methods:** Three groups of rat consisting of 30 rats, and 10 control rats included in the study. Group 1 rats were given cerulein subcutaneously, Group 2 rats were given loxiglumide 30 minutes before cerulein injection, and Group 3 rats were given loxiglumide plus octreotide 30 minutes before cerulein injection. After 6, 12 and 24 hours of the last cerulein injection 10 rats in each group operated and blood taken for biochemical analysis and pancreas resected for histologic examination and changes observed were evaluated.

**Results:** Severity of acute pancreatitis was lower in Group 2 and 3 rats as demonstrated by amylase, lactate dehydrogenase (LDH) levels and histologic acute pancreatitis criteria. No difference in severity found between Group 2 and 3.

**Conclusion:** Loxiglumide shown to decrease severity of acute pancreatitis when given 30 minutes before induction of pancreatitis. Octreotide pretreated with loxiglumide has no supplemental affect.

**Keywords:** Loxiglumide, Octreotide, cerulein, acute pancreatitis.

### Yazışma Adresi:

Sadık Yıldırım - Narin Sitesi Melodi S.6.Blok.Ufuk Apat.  
D:12 80620 Etiler-İstanbul Tel:(0532) 2547549-  
(0212)2830333-2340808 Faks:(0212) 2835484-2340808  
e-posta: syildirim1@hotmail.com

Akut pankreatit belirgin morbidite ve mortalite potansiyeli olan yaygın bir hastalıktır. Fazla sayıda klinik ve deneysel çalışmalara rağmen patogenezi tam olarak belirlenememiştir. Sonuçta tedavi nonspesifik ve destekleyici karakterde olmaktadır. Pankreas fizyolojik olarak çok sayıda proteini sentezler ve bu proteinlerin %90'ından fazlasını da sindirime katılan enzimler oluşturmaktadır. Pankreas asiner hücreler tarafından sentezlenen ve salgılanan enzimlerin birçoğu potansiyel olarak pankreasın kendisine de zarar verebilir. Bununla birlikte fizyolojik şartlarda pankreas zarar

görmeyecek şekilde korunmuştur. Akut pankreatiti karakterize eden inflamasyon ve nekrotik değişimlerin pankreas içindeki sindirim enzim zimojenlerinin intrapancreatik aktivasyonu ile ilgili olduğuna inanılmaktadır. Kolesistokininin veya analogu serulein ile yapılan hiperstimülasyonun (maksimal enzim sekresyonu sağlayan dozun 10-100 katı) in vivo olarak zimojen granüllerden zengin pankreatik alanlarda triptik aktivitenin artmasına sebep olmaktadır.

Benzer şekilde izole pankreatik asiner hücrelerin hiperstimülasyonu zimogenlerin aktivasyonuna sebep olmaktadır:

i. Bu aktivasyon LDH ile değerlendirilebilen hücre hasarına sebep olabilir.

ii. Bu bulgular CCK'nın akut pankreatit gelişiminde kolaylaştırıcı veya tetikleyici bir rol oynadığı hipotezini destekler.

Ayrıca pankreas duktusunun okluzyonu sonrasında da CCK seviyelerinde 4 kat artış olmaktadır ve değerleri gözlem boyunca yüksek kalmaktadır.

Bu çalışmanın amacı serulein ile oluşturulan pankreatit modelinde pankreatik hasarın tespiti, serulein öncesi CCK-A reseptör antagonisti glutaramik asit derivatifi loksiglumidin tek başına ve somatostatin analogu oktrotid ile birlikte uygulanan deneklerdeki pankreatik hasarı, diğer bulgularla değerlendirilmesi ve

karşılaştırılmasıdır.

**Materyal ve Metod:** Deneyimizde 250-300 gr. arasında 100 adet **Wistar-Albino** sıçan kullanılmıştır. Denekler çalışmadan önce en az 7 gün boyunca 22-24°C'lik 12 saat gece/gündüz simülasyonunda laboratuvar ortamında gözlenerek ortama uyum göstermeleri sağlanmıştır. Çalışma boyunca sıçanlar çeşme suyu ve sıçan yemi ile beslenmişlerdir. Her biri 30 sıçan içeren 3 çalışma grubu ve 10 sıçan içeren kontrol grubu oluşturulmuştur. Grup 1 sıçanlara saate bir 50g/kg serulein (**Fluka-Sigma-Aldrich-USA,CR:21206**) 4 kez intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Grup 2 sıçanlara serulein uygulamasından 30 dakika önce 50 mg/kg loksiglumid (**Rotta research lab S.p.A,Italy CR:1505**) subkutanöz olarak verilmiştir. Grup 3 sıçanlara 50 mg/kg loksiglumid ile birlikte 0.5 mg octreotide (**Sandostatin; Novartis Pharma AG-Switzerland**) serulein uygulaması 30 dakika öncesi tek doz olarak subkutanöz olarak uygulanmıştır.

10 deneklik kontrol grubundan standardizasyon için çalışma başlangıcında doku ve kan örnekleri alınmıştır. Çalışma gruplarından en son serulein enjeksiyonundan sonra 6,12 ve 24. Saatlerde denekler 10'arlık alt gruplar halinde 10 mg/kg ketamin hidrosiklorid (**Tablo I**) ile uyutulduktan sonra ameliyat edilmişlerdir.

**Tablo I:** Deney protokolü

Grup I	Grup II	Grup III
C 6 (10)	(L+C) 6 (10)	(L+O+C) 6 (10)
C 12 (10)	(L+C) 12 (10)	(L+O+C) 12 (10)
C 24 (10)	(L+C) 24 (10)	((L+O+C) 24 (10)

C;serulein, L;loksiglumid, O;oktrotid. 6,12,24 rakamları son serulein enjeksiyonu sonrası sakrifasyon saatlerini gösterir, parantez içindeki rakamlar deneklerin sayısını gösterir.

Vena cava inferiordan kan alınarak serum amilaz, LDH, kalsiyum, Na, K, glukoz, AST, ALT, BUN, albumin, glubulin değerlerini elde etmek için çalışmıştır. Oluşturulan akut pankreatitin ve verilen drogların sonuçlarını değerlendirmek için pankreas dokusu rezeke edilerek histolojik inceleme amacıyla patolojiye gönderilmiştir. Amilaz ölçümlerin ticari kit ile yapıp değerleri uluslararası ünite (IU) olarak verilmiştir. Diğer testler için ise standart otomatik makineler kullanılıp sonuçlar alınmıştır. Patolojik preparatlar hemotoksilen-eosin ile boyanıp x600 büyütmede ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Asiner ektazi, asiner basofili kaybı, asiner sitoplasmik vakuoller, duktal genişleme, lobüllerde nötrofil infiltrasyonu, asiner nekroz akut pankreatit bulguları olarak kabul edilmiş

ve 1+den 5+'e derecelendirilmiştir.

İstatistiksel analizler için **GBSTAT** bilgisayar programı kullanılmıştır. Farklı değişkenler için değerlendirmede student-t testi çalışılmıştır, 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

**Sonuçlar:**

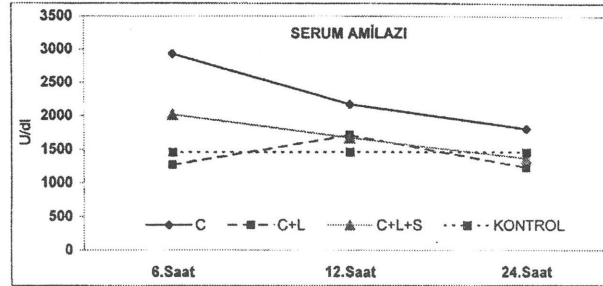
**Amilaz seviyeleri:**

İlk 6 saat boyunca bütün gruplarda amilaz seviyeleri anlamlı artış göstermiştir. Altıncı saate elde edilen en yüksek amilaz seviyeleri grup 1 sıçanlarda tespit edildi ve oluşan farklılık anlamlı idi (p=0.001). En düşük değerler grup 2 deneklerinde elde edilmiştir fakat grup 3 deneklerinde elde edilenler arasındaki fark anlamlı değildi. On ikinci saatte grup 2'nin en yüksek amilaz ortalamaları tespit edildi. Grup 2 ile grup 3'ün amilaz

seviyeleri birbirine yakındı ve grup 1 amilaz seviyeleri ise en yüksek değerlerde idi ( $p=0.02$ ). Yirmi dördüncü saate doğru grup 2 ve 3 değerleri kontrol grubu

değerlerine yakınladı ve grup 1 değerleri de azalmakla birlikte diğerlerinden anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde idi (şekil 1 ve tablo2).

Şekil 1 : Grupların amilaz seviyeleri



Tablo 2: Deney süresince elde edilen Amilaz değerleri (ortalama ve standart sapma).

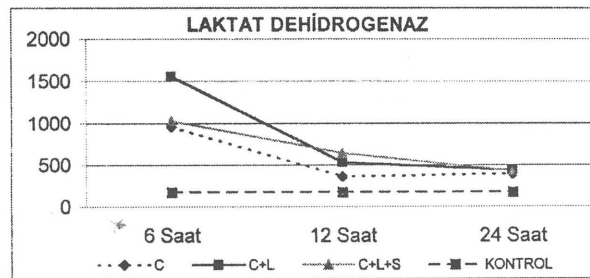
Period (Saatler)	Normal Kontrol	GI	GII	GIII
6 <sup>th</sup>	1126.±284	2934±112	1263±316	1126±143
12 <sup>th</sup>		2171±317	1710±348	166±321
24 <sup>th</sup>		1804±196	1223±246	1355±378

### Laktat Dehidrojenaz:

Hüresel hasarın göstergesi olan LDH altıncı saatte her üç grupta da oldukça yüksekti ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ). İlk 6. saat için grup 2 değerleri grup 3 değerlerinden daha yüksekti

fakat fark anlamlı değildi. Deneyin ilerleyen sürecinde 12. ve 24. saatlerde bütün gruplarda LDH değerleri azalmıştır fakat oluşan farklılıklar anlamlı olarak tespit edilmemiştir (şekil 2 ve tablo 3).

Şekil 2 : Grupların Laktat Dehidrojenaz seviyeleri



Tablo 3: Deney süresince elde edilen LDH değerleri (ortalama ve standart sapma).

Period (Saatler)	Normal Kontrol	GI	GII	GIII
6 <sup>th</sup>	222.±98	1010±372	1010±411	959±312
12 <sup>th</sup>		368±95	531±263	644±265
24 <sup>th</sup>		391±210	438±189	428±274

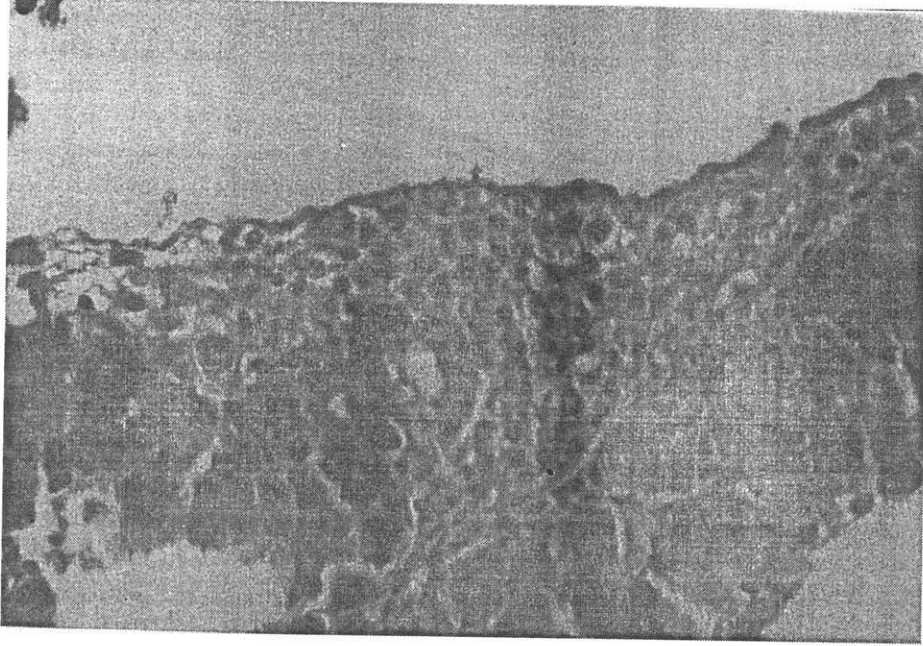
Çalışmanın bütün aşamalarında gruplar arası ve kontrol grubuna göre serum kalsiyumu, sodyum, potasyum, kan glukozu, AST, ALT, BUN, albumin ve glubolin değişimleri anlamlılık içermiyordu.

**Pankreas histolojik değişimleri:**

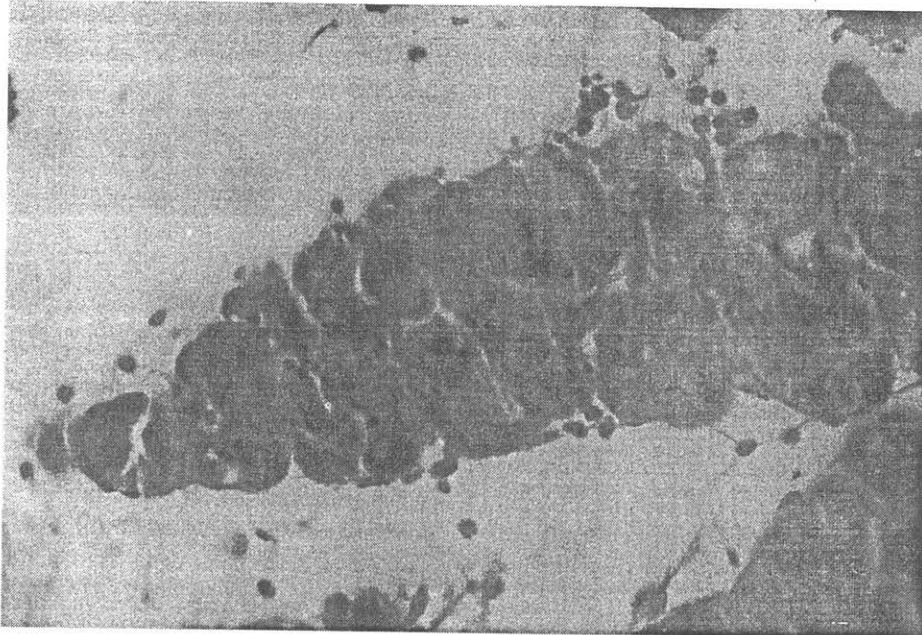
6. ve 12. saatte bütün deney gruplarında tüm alanlarda orta dereceli asiner ektazi (genişleme) görüldü. Yirmi dördüncü saate doğru grup 1'de bu bulgular devam

ederken 2. ve 3. gruplarda genişlemiş asini sayısı azalmıştır. Asiner basofili kaybı, asiner sitoplazmik vakuollerin yoğunluğu, lobüllerdeki nötrofil infiltrasyonu grup 1 ile karşılaştırıldığında 2. ve 3. gruplarda çalışma boyunca 6., 12. ve 24. saatlerde daha azdı (şekil 3a ve 3b).

3a



3b



Morfometri ile değerlendirilen asiner nekroz bütün değerlendirmelerde grup 1 deneklerinde önemli ölçüde yaygın olarak tespit edildi. Çalışma süresince ışık

mikroskobuyla yapılan değerlendirmelerde grup 2 ve 3 deneklerden elde edilen sonuçlarda bir fark gözlenmedi (tablo 4).

**Tablo 4:** Pankreasın ışık mikroskop ile değerlendirilmesi sonucu gözlenen değişiklikler

	6. Saat			12. Saat			24. Saat		
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup I	Grup II	Grup III	Grup I	Grup II	Grup III
Asiner Ektazi	+	+	+	++	++	++	++	+	+
Asiner Bazofilinin kaybı	+	-	-	++	+	+	+++	++	++
Asiner sitoplasmik vakuoller	+++	+	+	+++	+	+	+++	+	+
Duktal genişleme	+	+	+	++	++	+	++	+	+
Nötrofil İnfiltrasyonu	+++	+	++	++++	++	++	++++	+	+
Asiner Nekroz (saha başına)	30	10	10	40	15	10	40	10	10

### TARTIŞMA

Hayvan çalışmalarında üç deneysel pankreatit modeli yaygın olarak kullanılmaktadır: (1) Kolinsiz/etyoninden zengin ile diet indüklenme, (2) sekretuar ajanlarla supramaksimal doz CCK analoğu serulein-indüklenme, (3) duktus obstrüksiyonu oluşturarak. (sıçanlarda safra-pankreas kanal bağlanması veya tavşanlarda pankreas kanal bağlanması). Bu modeller oldukça farklıdır. Diyet ile indüklenmede pankreatit gelişimi için 5 günlük süre gerekmektedir ve ölümcül hemorajik pankreatik nekroz ile karakterizedir. Sekretuar ajanlar birkaç saat içinde ve geri dönüşümlü intersitisyel pankreatik ödem oluştururlarken, duktus ligasyonu ise birçok hayvanda hafif pankreatik inflamasyona sebep olmaktadır. Bu büyük farklılıklara rağmen, belli başlı hücresel-biyolojik olayların değişimi her modelde benzer şekilde olmaktadır. Lizozomal hidrolazların ve sindirim enzim zimojenlerinin kolokalizasyonu belki de erken olmakta ve bu akut pankreatit gelişiminde esas hadisedir. Lizozomal hidrolazlar ile sindirim enzim zimojenlerinin birbirinden ayrı tutulma sistemlerinde bir aksama olduğu gösterilmiştir (3,4,5).

Bütün bu modellerde hiperamilazemi, pankreatik ödem, in vitro pankreatik fragmanlarda artmış LDH salınımı ve mikroskopik asiner hücre hasarı/nekrozu bulguları gözlenmektedir (6,7).

Kolesistokinin akut pankreatit başlangıcında ve

gelişiminde yardımcı faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (8). Kolesistokinin yüksek, suprafizyolojik dozlarda insan dahil farklı türlerde akut pankreatiti indüklemektedir. Hatta çeşitli hayvan modellerinde plazmada fizyolojik düzeylerdeki CCK artışlarının dahi akut pankreatiti kötüleştirdiğine dair kanıtlar vardır (9). Bu bulgular CCK reseptör antagonistleri konusunda çalışmaların başlamasına ve çok sayıda antagonistin tespit edilmesine ön ayak olmuştur (10,11,12). Deneysel çalışmaların çoğunda CCK antagonistlerinin profilaktik ve terapötik kullanımlarında akut pankreatit tablosunun daha iyi olmasına neden olduğu gösterilmiştir. CCK-A reseptör antagonistlerinin sekretuar ajanlar veya duktus obstrüksiyonu ile oluşturulan deneysel pankreatit modellerinde profilaktik potansiyeli konusundaki çalışmalar birbirleriyle çelişen sonuçlara varmışlardır. Leonard ve arkadaşları sıçanların denek olarak kullanıldığı çalışmalarında safrayla oluşturulmuş pankreatitte sonuca yansıyan iyileşme tespit etmemişlerdir (13). Çalışmalarında Garcia (14) ve Stake (15), serulein ile oluşturulmuş pankreatit modellerinde CCK reseptör antagonistlerinin profilaktik ve terapötik kullanımının faydalı sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda loksiglumid kullanılan deneklerde kullanılmayanlara göre daha düşük seviyelerde amilaz, LDH değerleri ve pankreas örneklerinde daha az şiddette histolojik değişiklikler tespit ettik. Pankreatit

oluşturmak için uygulanan indüksiyondan 30 dakika öncesi loksiglumid verilmesi ile, bu sonuçlar; daha az şiddetli bir pankreatit sürecini işaret etmektedir. Somatostatin ve oktreotidin akut pankreatit tedavisindeki yeri ve etkinliği tartışmalıdır. Uhi ve Greenberg ayrı ayrı çalışmalarında bu bulguyu destekleyen veriler elde etmişlerdir (16,17). Hardt ve arkadaşları endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatografi (ERCP) ve endoskopik sfinkterotomi (ES) sonrası indüklenen pankreatit hasarlarında oktreotidin profilaktik etkinliği konusunda çalışmışlardır ve oktreotidin bir faydasını tespit etmemişlerdir (18). Küçüktulu ve Karakoyunlar ayrı ayrı çalışmalarında oktreotidin hastalığın erken evrelerinde uygulanması halinde, hastalığın nihayetinde daha iyi bir son bulacağını bildirmişlerdir (19,20). Andriulli ve arkadaşları somatostatin kullanımı ile ERCP sonrası pankreatik hasarın önenebileceğini göstermişlerdir (21).

Çalışmamızda, son serulein kullanımını takiben 6. saatteki sonuçlara göre loksiglumid-oktreotid kullanılan deneklerde sadece loksiglumid kullanılanlara göre amilaz seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik

ve fark anlamlı değildi. Sadece loksiglumid ve loksiglumid-oktreotid kullanılan deneklerden elde edilen sonuçlara göre, çalışmanın bütün aşamalarında LDH düzeylerinde ve histopatolojik incelemelerde farklılık tespit edilmemiştir. Serulein ile oluşturulmuş pankreatit modelinde CCK-A reseptör antagonisti loksiglumide ek olarak verilen oktreotid, sadece loksiglumid kullanılan deneklere göre, pankreatit şiddeti açısından anlamlı olarak ek bir faydalanım göstermemiştir. Seruleinin oluşturduğu pankreatit düşük dereceli bir pankreatit modelidir, dolayısıyla çalışma diğer deneysel pankreatit modelleriyle tekrarlanabilir. Bilindiği gibi, ERCP'nin sebep olduğu ve cerrahinin indüklediği pankreatitlerin çoğu düşük dereceli pankreatitlerdir, nadiren komplikasyon çıkarırlar, gene bilindiği gibi komplikasyondan kaçış yoktur. Çalışmamızda, CCK analogu olan seruleinin suprafizyolojik dozları ile akut pankreatit modelinde, bir CCK-A reseptör antagonisti olan loksiglumidin pankreatit oluşmadan önce verildiğinde pankreatitin şiddetini azalttığı ve oktreotidin ek bir faydalanım sağlamadığı sonucuna vardık.

### KAYNAKLAR

1. Leach SD, Modlin İM, Schele GA: Intracellular activation of digestive zymogens in rat pancreatic acini: Stimulation by high doses of cholecystokinin. J Clin Invest 1991;87:362-366.
2. Grady T, Mahmoud M, Otani T: Zymogen proteolysis within the pancreatic acinar cell is associated with cellular injury. Am J Physiol 1998;275:1010.
3. Koike H, Steer ML, Meldosi J: Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagia and autophagia precede cellular necrosis. Am J Physiol 1982;242:297-307.
4. Lampel M, Kern J: Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. Virchows Arch 1977;373:97-117.
5. Saluja A, Saluja M, Villa A. Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. J Clin Invest 1989;84:1260-1266.
6. Kaiser AM, Saluja AK, Sengupta A. Relationship between severity, necrosis and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis. Am J Physiolog

1995;269:1295-1304.

7. Steer ML, Saluja AK. Pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in; The Pancreas: Eds Beger HG, Warshaw AL, Büshler MW, Carr-Locle DL, Neoptolemos JP, Russell C, Sarr MC; Blackwell,1998,383-391.
8. Modlin IM, Bilchik AJ, Zucker KA, Adrian TE, Sussman J., Graham SM. Cholecystokinin augmentation of surgical pancreatitis. Benefits of receptor blockade. Arch Surg 1989;124:574-578.
9. Ha SS, Satake K, Hiura A. Role of endogenous and exogenous cholecystokinin in experimental acute pancreatitis induced in rats by duodenal loop technique. J Gastroenterol 1996;31:404-413.
10. Niedderau C, Grendell JH. Role of Cholecystokinin in the development and progression of acute pancreatitis and potential of therapeutic application of cholecystokinin receptor antagonists. Digestion 1999;60:Suppl S1:69-74.
11. Rovati LC. Perspectives of CCK antagonists in pancreatic research and clinical use. Part 1 Int J Pancreatol 1991;8:215-226.
12. Takacs T,Pap A. Perspectives of CCK antagonists

in pancreatic research Part 2. Experimental studies. I  
Int J Pancreatol 1991;10:1-8.

13- Leondhardt U, Seidensticker F, Fussek M, Stockman F, Creutzfeldt W. Influence of the CCK-antagonists loxiglumide on bile-induced experimental pancreatitis. In J pancreatol 1991;10:73-80.

14- Garcia-Montero AC, Manso MA, Rodriguez AI, De Dios I. Therapeutic and protective effect of subcutaneous injections of L-364, 718 on cerulein induced acute pancreatitis. Pancreas 1994; 9:309-315.

15- Stake K, Kimura K, Saito T. Therapeutic effects of loxiglumide on experimental acute pancreatitis using various models. Digestion 1999;60 Suppl S1:64-68.

16- Greenberg R, Hadda R, Kashtan H, Kaplan O. The effects of somatostatin and octreotide on experimental and human acute pancreatitis. 2000;135:112-121.

17- Uhi W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomized double blind,

multicenter trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. Gut 1999;45:97-104.

18- Hardt PD, Kress O, Fadgyas T, Doppl W, Schnell-Kretschmer H, Wusten O, Klor HU. Octreotide in the prevention of pancreatic damage induced by endoscopic sphincterotomy. Eur J Med Res 2000;19;5(4):165-170.

19- Kucuktulu U, Alhan E, Ercin C, Cinel A, Calik A. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. Eur J Surg 1999;165:891-896.

20- Karakoyunlar O, Sivrel E, Tanir N, Denecli AG. High dose octreotide in the management of acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 1999;46:1968-1972.

21- Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, Villani MR, Fracciousso D Effects of octreotide on acute pancreatitis of varying severity in rats. Gastrointest Endosc 2000;51:1-7.