

Dekompanze karaciğer sirozunda somatostatinin böbrek fonksiyonlarına etkisi

Effect of somatostatin on renal functions in cirrhotic patients with ascites

Dr. Yusuf UZUN¹, Dr. Abdulkadir DÖKMECİ², Dr. Hasan ÖZKAN², Dr. Hakan BOZKAYA², Dr. Özden UZUNALİMOĞLU²

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Ünitesi¹
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı²

ÖZET: Asidi olan karaciğer siroz hastalarında özefagus varis kanamalarının tedavisinde somatostatin yaygın olarak kullanılmaktadır. Somatostatinin siroz hastalarının böbrek fonksiyonlarına etkisi konusunda yapılan çalışma sonuçları tartışmalıdır. Bu çalışmada, asidi olan siroz hastalarında somatostatinin böbrek fonksiyonlarına etkisi araştırılması amaçlanmıştır. Özefagus varis kanaması olmayan hastaların en az bir hafta öncesinden diüretik tedavileri kesildi. Kontrol periyodunda % 0.09'luk NaCl solüsyonu 2 ml/dk olacak şekilde 2 saat süreyle uygulandı. Kontrol periyodundan 24 saat sonra % 0.09'luk NaCl solüsyonu içinde somatostatin 250 µg/dak olacak şekilde 2 saat süreyle verildi. Kontrol ve somatostatin uygulama periyodlarında, infüzyonlar sırasında ve postinfüzyon döneminde 2 saat süreyle idrar toplandı. Bazal ve postinfüzyon safhalarında kan örnekleri alındı ve ortalama arteriyel kan basınçları ölçüldü. Çalışmada ortalama arter basınçlarında değişiklik saptanmadı. Somatostatin infüzyonu uygulanmasıyla (250 µg/saat) hastaların ortalama idrar volumünde (0.7±0.8 ml/dk, 1.2±0.1 ml/dk) ve kreatinin klirensi değerinde (92±14 ml/dk, 153±18 ml/dk) belirgin artış, idrar osmolaritesinde ise (406±27 mOsm/kg, 318±29 mOsm/kg) belirgin azalma saptanmıştır. Somatostatin infüzyonu sonunda serbest su klirensi, idrar sodyumu ve fonksiyonel Na ekskresyonunda anlamlı değişiklik bulunmamıştır.

Sonuç olarak, somatostatinin dekompanze karaciğer siroz hastalarında renal fonksiyonları bozmadığı saptanmıştır. Kreatinin klirensi ve idrar miktarında artışa yol açması nedeniyle somatostatinin bu hastalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Somatostatin, kreatinin klirensi, idrar volumü

KARACİĞER sirozu, portal hipertansiyon ve hepatik yetmezliğe bağlı gelişen komplikasyonlar ile karakterize kronik ve progresif bir hastalıktır. Dekompanze karaciğer siroz hastalarında prognozu etkileyen en önemli komplikasyonlar, portal hipertansiyona bağlı olarak gelişen özefagus varis kanamaları ve fonksiyonel renal yetmezliktir. Yapılan retrospektif çalışmalarda kliniğe başvuran siroz hastalarının %17'sinde ve sirozdan ölen has-

SUMMARY: Somatostatin therapy is known to be an effective treatment for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients with ascites. However, the effect of somatostatin on renal function in patients with cirrhosis is controversial. The purpose of this study was to evaluate the effect of somatostatin on renal function in cirrhotic patients with ascites. Twenty cirrhotic patients with ascites were included in the study. None of the patients had bleeding oesophageal varices and received diuretic therapy at least 1 week before the study. During the control period somatostatin infusion (250 µl/hr in NaCl 0.9 %) was given for 2 hours. Baseline and postinfusion blood samples were collected and mean arterial blood pressure (MABP) was monitored. There was no change in MABP. Continuous somatostatin infusion (250 µg/hr) significantly increased urine volume (0.7±0.8 ml/min, 1.2±0.1ml/min) and creatinine clearance (92±14 ml/min, 153±18 ml/min) and decreased urine osmolality (406±27 mOsm/kg, 318±29 mOsm/kg). Free water clearance, urinary sodium and fractional Na excretion were unchanged after somatostatin infusion.

To conclude, somatostatin therapy has no adverse effect on renal function and can be used safely in cirrhotic patients with ascites. Furthermore, it increases creatinine clearance and urine volume and may be beneficial in this group of patients.

Key Words: Somatostatin, creatinine clearance, urine volume

taların %50'sinde fonksiyonel renal yetmezlik saptanmıştır (1).

Karaciğer sirozunun çeşitli komplikasyonlarının tedavisinde kullanılan diüretikler, nefrotoksik antibiyotikler ve parasentez uygulamaları hastalarda renal yetmezliğe yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra, siroz hastalarında böbreklerde histolojik bir yapı bozukluğu olmaksızın renal perfüzyonda yetersizlik, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve spontan oliguri ortaya çıkabilmektedir (1). Serum BUN (kan üre azotu) ve kreatinin değerleri normal olmasına rağmen glomerüler filtrasyon hızı azalmış olabilmektedir (2). Klinik olarak özellikle ensefalopati ve sarılık olan siroz hastalarında gelişen hepatorenal sendrom, renal fonksiyonel anormallikler içinde hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği ile karakterizedir ve yüksek mortaliteye sahiptir.

Somatostatin portal hipertansiyonu olan karaciğer sirozlu olgularda özellikle özefagus varis kanamalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Somatostatin splanknik vazokonstriksiyona yol açarak portal ve kollateral kan akımını ve portal basıncı düşürmektedir (3). Ancak somatostatinin dekompanze karaciğer siroz hastalarında renal fonksiyonları bozduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (5,6). Sağlıklı kişilerde somatostatinin idrar çıkışını arttırmadığı bildirilmiş, diabetli hastalarda ise böbrek fonksiyonlarını düzeltmediği ileri sürülmüştür (4). Yapılan hayvan deneylerinde ve asidi olan siroz hastalarında kreatinin klirens değerinin düştüğünü, idrar volümünün arttığını bildiren çalışmalar vardır (6,7). Sirozik hastalarda ortaya çıkan varis kanamalarında oldukça yaygın olarak kullanılan bu ilacın renal fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilgili çalışma sonuçlarındaki çelişkiler bu konuda yeni çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir

Bu çalışmamızda, dekompanze karaciğer siroz hastalarında gelişen komplikasyonların tedavisinde yaygın olarak uygulanan somatostatinin özefagus varis kanaması olmayan sirotik hastalarda böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmayı ve klinik önemini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde yatarak tedavi gören 20 dekompanze karaciğer siroz hastasında uygulandı. Child-Pugh's sınıflandırılmasına göre 11 hasta C grubunda, 9 hasta B grubunda idi. Çalışma grubundaki 20 hastanın yaş ortalaması 55.3(23-69) idi ve 10 kadın ve 10 erkek hastadan oluşuyordu. Çalışma grubundaki karaciğer sirozlu hastaların etyolojik incelemesinde, 13 hastada HBsAg(+), 1 hastada hem HBsAg(+) hem de anti HCV(+), 3 hastada yalnızca anti HCV(+) idi. Hastaların birinde alkolik siroz, ikisinde ise kriptojenik siroz mevcuttu. Çalışmaya, diabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, solunum veya kardiyak hastalığı olanlar ve hepatoma saptanan veya gastrointestinal kanama, ensefalopati, enfeksiyon test edilmiş hastalar alınmadı.

Hastalara parasentez uygulaması veya diüretik tedavisi, çalışmadan en az 1 hafta önce kesildi ve sodyumdan fakir diyet uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların serum kreatinin değerleri 1.2 mg/dl, kan üre azot (BUN) değeri ise 25 mg/dl altında olmak üzere böbrek fonksiyonları normaldi.

Çalışmanın birinci günü kontrol periyodu, ikinci günü ise araştırma periyodu olarak planlandı. Hastalara bir gecelik açlıktan sonra sabah 8:00-10:00 saatlerinde kontrol ve araştırma protokolleri uygulandı. Her iki çalışma periyodunda hastalara 2 ml/dk olacak şekilde % 0.9 NaCl solüsyon infüzyonu verildi. Kontrol periyodu olan birinci gün, sabah idrarı atıldıktan sonra 8:00-12:00 saatleri arasında 4 saat süreyle spontan çıkan idrar toplandı. Kontrol günü 8:00-10:00 saatleri arasında uygulanan % 0.9 NaCl infüzyonundan sonra kan numuneleri alındı. Araştırma periyodu olan ikinci gün ise aynı şekilde 8:00-10:00 saatleri arasında uygulanan % 0.9 NaCl solüsyonu içinde 250 µg/saat olacak şekilde natürel somatostatin (serono laboratuvarı, İsviçre) uygulandı.

Kan ve idrar numunelerinin biyokimyasal tetkikleri "Synchron Clinical system CX7" otoanalizör ile fotometrik olarak incelendi. Kan örneklerinde BUN, kreatinin, bilirubin değerleri, Na, K, Cl, osmolarite değerleri çalışıldı. Toplanan idrar örneklerinde ise BUN, glikoz, kreatinin, Na, K değerleri ölçüldü. İdrarda üre değerleri çok yüksek saptanabileceğinde 1/5 dilüsyon uygulanarak çalışıldı. Somatostatinin idrar atılımına etkilerini saptamak için, idrar osmolaritesi (Vosm), kreatinin klirensi (Ccr), serbest su klirensi (C_{H_2O}), idrar Na atılımı (UNaV), fraksiyonel sodyum atılımı (FE-Na), hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirmelerde, idrar volumlerinin, osmolarite, kreatinin klirens, serbest su klirensi, idrar sodyum atılımı, fraksiyonel sodyum atılımının aritmetik ortalamaları alındı. Sonuçların istatistiksel analizi "Paired Student's t-test" uygulanarak yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlendi ve p değerleri <0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların kontrol periyodu ve araştırma periyodu sırasında her saat arteriyel kan basınçları takip edilerek ortalama kan basıncı değerleri saptanmıştır. Ortalama sistolik kan basıncı değeri kontrol periyodunda 96.1 ± 1.82 mmHg iken somatostatin uygulama periyodunda 98.4 ± 1.56 mmHg olarak tesbit edilmiş ve her iki çalışma periyodunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan dekompanze karaciğer siroz hastalarının renal fonksiyon testleri çalışılmış, kontrol ve araştırma periyodunda elde edilen

Tablo 1. Karaciğer siroz hastalarında somatostatinin uygulanması öncesi ve sonrasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi.

	Bazal Değerler	Somatostatin Sonrası Değerler	P Değeri
BUN (mg/dl)	15.75±1.3	15.30±1.2	> 0.05
Serum Kreatinin (mg/dl)	1.12±0.15	1.08±0.15	>0.05
İdrar Kreatinin (mg/dl)	113.03±14.4	125.6±16.06	>0.05
İdrar Na (mEq/L)	40.65±9.0	38.47±8.6	>0.05
Serum K (mEq/L)	5.31±0.2	5.32±0.1	>0.05
İdrar K (mEq/L)	47.42±5.2	47.66±7.8	>0.05

BUN, serum kreatinin, idrar kreatinin, idrar Na, serum K, idrar K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Çalışma grubu hastalarında böbrek hemodinamiğini ve renal fonksiyonları gösteren parametreler çalışılmış, kontrol periyodunda 0.69±0.8 ml/dk olan idrar volumü somatostatin uygulamasından sonra 1.22±0.14 ml/dk olarak ölçülmüştür (Tablo 2).

Asidi olan karaciğer hastalarında kontrol periyodunda idrar osmolaritesi 406.9±27.6 mOsm/kg iken, somatostatin infüzyonu sonrasında azaldığı tesbit edilmiş (318.28±29.7 mOsm/kg), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kreatinin klirens değerleri 92.1±14.1 ml/dk iken, araştırma periyodunda artarak 153.5±18.4 ml/dk olarak tesbit edilmiş bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.0001$).

Hastaların serbest su klirensi, idrar sodyum atılımı, fraksiyonel sodyum atılımı ve serum sodyum değerleri somatostatin infüzyonu öncesi ve sonrasında ölçülmüş her iki periyoddaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (Tablo 2).

Çalışma süresince ve çalışmadan sonraki iki haftalık süre içinde hastalarda varis kanaması, hepatorenal sendrom veya hepatik koma bulgularına rastlanmamış, somatostatin uygulamasına ait yan etkiler görülmemiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda dekompanze karaciğer siroz hasta-

larına somatostatin uygulanması ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, uygulama sonunda çıkan idrar miktarı ve kreatinin klirens değerlerinde belirgin artışın yanı sıra, idrar osmolaritelerindeki azalmanın anlamlı olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Bizim bulgularımızla uyumlu olmak üzere Mountokalakis ve arkadaşları dekompanze karaciğer hastalarına somatostatin analogu uygulanması ile idrar atılımında artış ve idrar osmolaritelerinde azalma, kreatinin klirens değerinde ise anlamlı artış saptamışlardır (7). Söz konusu çalışmada somatostatin analogu verilen asitli karaciğer hastalarında artmış idrar atılım hacminin, uygulamadan 24 saat sonrasında bile devam ettiği ileri sürülmüştür. Bu durumda, somatostatin %30-40 oranında karaciğerde yıkıma uğradığından, siroz hastalarında karaciğer metabolizmasındaki defektin somatostatin etkisini uzattığı düşünülmektedir.

Somatostatinin çıkan idrar miktarını artırması, idrar osmolaritesini azaltması, dekompanze siroz hastalarında somatostatinin splanknik vazokonstriksiyon etkisiyle açıklanabilir. Somatostatin verilen dekompanze karaciğer siroz hastalarında, somatostatin etkisiyle gelişen splanknik vazokonstriksiyon sonucu arteriyel kan akımının splanknik arter yatağından renal dolaşıma kayması sonucu bu etkilerin ortaya çıkıyor olması çok muhtemeldir. Nitekim Gonzales ve arkadaşları ratlarda yaptıkları bir çalışmada somatostatinin intrarenal etkiyle böbrek fonksiyonlarını düzelttiğini saptamışlar, yapılan benzer çalışmalarda da somatostatinin antidiüretik hormonun tübüler etkilerine antagonist tesir yaptığı ileri sürülmüştür (8).

Takabatake ve arkadaşları karaciğer yetmezliği gelişmiş hastalarda idrar kreatinin değerleri normal sınırlardayken kreatinin klirens değerinde artış olduğunu ileri sürmüşlerdir (2). Dolayısıyla glomerüler filtrasyonunun değerlendirilmesinde kreatinin klirensinin önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda da BUN, serum kreatinin değerleri somatostatin uygulaması ile anlamlı farklılık göstermediği halde kreatinin klirens değerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. Ray ve arkadaşları ise ratlarda yaptıkları bir çalışmada somatostatin uygulaması ile çıkan idrar miktarında artış olurken, idrar Na, K değerlerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (9). Bu bulguların çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Somatostatinin böbrek fonksiyonlarını bozduğunu

Tablo 2. Dekompanze karaciğer sirozlu hastalarda somatostatin (250 µg/saat) uygulamasından önce ve sonrasında böbrek fonksiyonlarını gösteren parametrik değerler

	V (ml/dak)	U _{OSM} (mOsm/kg)	C _{CR} (ml/dak)	C _{H₂O} (ml/dak)	U _{Na} V (µm/dak)	FENa (x10)	S _{Na} (mEq/Lt)
Kontrol Periyodu	0.69±0.8	406.9±27.6	92.1±14.2	100.4±17.8	12.9±3.1	0.66±0.63	134±12
Somatostatin Uygulama Periyodu	1.22±0.14	318.28±29.7	153.5±18.4	126.2±18.4	12.3±6.3	0.06±0.03	133±20
P Değeri	< 0.05 S	< 0.05 S	< 0.0001 S	> 0.05 NS	> 0.05 NS	> 0.05 NS	> 0.05 NS

S: İst. anlamlı, NS: İst anlamsız, V: İdrar miktarı, U_{OSM}: İdrar osmolaritesi, C_{CR}: Kreatinin klirensi, C_{H₂O}: Serbest su klirensi, U_{Na} V: İdrar sodyum atılımı, S_{Na}: Serum sodyumu, FENa: Fraksiyonel sodyum atılımı

ileri süren bazı çalışmalar da bulunmaktadır (4,5,10). Bazı araştırmacılar, sağlıklı kişilerde somatostatin uygulaması ile idrar volumünde azalma, idrar osmolaritesinde artma, glomerüler filtrasyon hızında azalma saptamışlardır (4,10). Gerçekte bu çalışmalar bizim görüşümüzü doğrulamaktadır. Çünkü somatostatin asidi olan siroz hastalarında splanknik vazokonstriksiyona yol açarak portal ve kollateral kan akımını ve portal basıncı düşürmektedir. Yapılan bir çalışmada portal hipertansiyonu olan ratlarda somatostatin analogu uygulanmış; portal basıncın normal ratlara oranla daha fazla düştüğü saptanmıştır (11). Cerini ve arkadaşları aynı çalışmada sirozlu ratlarda portal basıncın, portal ven stenozu olan ratlara oranla daha fazla düştüğünü tesbit etmişlerdir. Öte yandan Hanisch ve arkadaşları ise, somatostatin verilen portal hipertansiyonlu hastalarda hepatik wedge basıncının düşmesinin portal hipertansiyonun şiddeti ve verilen doz ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (12). Dolayısıyla, sağlıklı kişilerde somatostatin uygulamalarının böbrek fonksiyonlarını bozduğu konusunun asiti olan karaciğer siroz hastaları için geçerli olmadığı kanaatindeyiz.

Diabetik hastalara ve normal kişilere somatostatin uygulayan Vora ve arkadaşları da böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğunu bildirmişlerdir (13). İnsuline bağımlı diabetik hastalarda diabetik nefropati en önemli komplikasyonlardan biridir. Diabetik hastaların %30-40'ında gelişen diabetik nefropatiye bağlı olarak oluşan glomeruloskleroz böbreklerde histolojik yapı bozukluğu meydana getirir. Bilindiği üzere dekompanze karaciğer olgularında oluşmuş fonksiyonel renal yetmezlik yapı bozukluğu olmaksızın meydana gelen bir filt-

rasyon kusurudur. Dolayısıyla beklendiği üzere somatostatinin renal filtrasyonu düzeltmesi diabetik hastaların böbreklerindeki yapı bozukluğu nedeniyle gerçekleşmeyeceği ve diabetik hastalarda elde edilen bulguların asitli sirozlu hastalara uygulanamayacağı kanaatindeyiz.

Literatürde, somatostatinin böbrek fonksiyonlarını bozduğu konusu özellikle Gines ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya dayanmaktadır (5). Bu araştırmacılar, asidi olan ve olmayan karaciğer sirozlu hastalarda somatostatin infüzyonu uygulayarak renal kan akımı ölçümü için radyonüklid olan ¹³¹I'lu Hippuran, glomerüler filtrasyon hızını saptamak için ise inulin klirens tayini yapmışlardır. Ancak, ödemli ve asitli olgularda radyonüklidlerle renal plasma akımının ölçülmesinde izotopun ekstrasellüler sıvıdaki dengelenme zorluğu ve buna bağlı plasma düşük eğrisinin düzensizliği nedeniyle sakıncalı olduğu ileri sürülmektedir (14). Ayrıca, Gines ve arkadaşları yaptıkları araştırmada bizden farklı olarak, idrar çıkış miktarını sadece somatostatin uygulama süresince ölçmüşlerdir. Yapılan çalışmalarda siroz hastalarında karaciğer metabolizmasındaki defektin somatostatinin etkisini uzattığı ileri sürüldüğünden (7) çalışma metodumuzda idrar çıkışı miktarının 2 saatlik infüzyon süresine ek olarak uygulama sonrasındaki 2 saatlik sürede de değerlendirilmesinin daha doğru bir yaklaşım olduğunu düşünüyoruz.

Son yıllarda somatostatin analogu octreotidin asitli siroz hastalarında renal fonksiyonu, sistemik hemodinamiği ve nörohumoral regülasyonu düzelttiğini ileri süren çalışmalar ortaya çıkmıştır. Rodrigues ve arkadaşları somatostatin analogunun arteriyel kan basıncını artırdığını, kreati-

nin klirensini yükselttiğini, sodyum, glukagon, aldesteron, norepinefrin ve plasma renin aktivitesini azalttığını ileri sürmüşlerdir (15). Cirera ve arkadaşları somatostatinin siroz hastalarında splanknik hemodinamisi düzelttiğini, Tulassay ve arkadaşları ise endojen somatostatinin organizmanın hemostaz dengesini sağladığını ileri sürmüşlerdir (16,17).

Dekompanze karaciğer sirozunda oluşan özefagus

varis kanamalarında yaygın olarak kullanılan somatostatin infüzyonunun fonksiyonel renal anomalileri düzeltebileceği, çıkan idrar volumünü çoğalttığı ve kreatinin klirens değerlerini artırdığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle özellikle asidi olan karaciğer siroz hastalarında somatostatinin etkilerinin az olması nedeniyle karaciğer sirozu komplikasyonlarının tedavisinde güvenle kullanılabilirliği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Lluch J, Gines P, Arrogo V. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatments of ascites. *Gastroenterology*, 1984;94:482-487.
2. Takabatake T, Ohta H, Ishida Y: Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. *Arch Intern Med*, 1988;148:1313-1315.
3. Bosch J, Kravetz D, Mostal R. Effects of somatostatin in patients with portal hypertension. *Horm Res*. 1988; 29: 99-102.
4. Tomas A, Soriano G, Guarner C. Increased serum nitrite and nitrate in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *J. Hepatol*, 1992; 16(Suppl 1): 4.
5. Gines A, Salmeron JM, Gines P, Jimenez W. Effects of somatostatin on renal functions in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1992;103:1868-1874.
6. Mountokalakis T, Levy M. Effect of an selective octapeptide analogue of somatostatin on renal water excretion in the dog. *Metabolism*. 1985; 34: 5.
7. Mountokalakis T, Kullivretakis N, Mayopoulou D, Karvountzis G: Enhancement of renal function by a long-acting somatostatin analogue in patients with decompensated cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant*, 1988;3:604-607.
8. Gonzales-Rubio M, Garcia C, Diez M. Changes in renal function in acute experimental pancreatitis in rats: a therapeutic role for somatostatin. *Clinical Science*, 1993;85:615-621.
9. Ray C, Carney S, Morgan T, Gillies A. Somatostatin as a modulator of distal nephron water permeability. *Clinical Science*, 1993; 84: 395-460.
10. Tulassay T, Tulassay Z, Rascher W, Szücs L. Effect of somatostatin on kidney function and vasoactive hormone systems in healthy subjects. *Clin. Wochenschr*, Aug 1991; 69(11): 486-490.
11. Cerini R, Lee S, Hadengue A, Koshy A, Girod C. Circulatory effects of somatostatin analogue in two conscious rat models of portal hypertension. *Gastroenterology*. 1988; 94: 703-708.
12. Hanisch E, Doertenbarch J, Usadel KH: Somatostatin in acute bleeding oesophageal varices. *Pharmacology and rationale for use*. *Drugs*; 1992;(Suppl 12):24-35.
13. Vora J, Owens DR, Luzion S, Atica J, Ryder R, Hayers TM: Renal response to intravenous somatostatin in insulin-dependent diabetic patients and normal subjects. *J Clin Endocrinol*, 1989;120:708-714.
14. Önen K: Böbrek hastalarının tanısı. *Klinik Nefroloji*. Ed. Çağlar Ş. Medikal Yayınları, ANKARA. 1986; 57-107.
15. Rodrigues-Perez F, Albillos A, Groszmann RJ: Octreotide improves renal function, total exchangeable sodium and peripheral hemodynamics in cirrhotic patients with ascites. *Proceedings of American Gastroenterological Association meeting*. Boston: American Association for the Study of liver Disease, May, 1993.
16. Cirera I, Feu F, Luca A: Effects of bolus injections and continuous infusion of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1995;22(1):106-111.
17. Tulassay Z, Tulassay T, Szabo A, Jaszovszky I: Somatostatin plasma level in patients with liver cirrhosis. *Orv-Hetil*. 1995; 38, 136(22):1163-5.