

AKUT PANKREATİTTE DENEYSEL MODELLER

Derleme

Yücel Arıtaş*

Özet: Akut pankreatit patogenezi belirgin olmayan, tedavisi nonspesifik olarak yapılan bir hastalıktır. İnsanlarda pankreatitle ilgili araştırmalardaki pratik güçlükler nedeniyle hastalığın patogenezi ve tedavisi açısından ilerlemeler kaydedilebilmesi için pankreatitte çeşitli eksperimental hayvan modelleri geliştirilmiştir. Şüphesiz hastalığın başlamasına neden olan selüler mekanizmanın tesbiti, tedavide belirgin ilerlemeler sağlayacaktır. Şimdi görülmektedir ki akut pankreatitin başlangıcındaki erken deliller, belki de hücre membranında veya hücre içi seviyede ortaya çıkmaktadır. Pankreatit gelişiminin temelindeki hücresel olayların çözülmesi ve yeni teropatik ajanların uygulama sonuçları, pankreatitli hastalarda gerçekçi ve emin bir protokolün hazırlanmasını sağlayacaktır. Bu derlemede akut pankreatitin çeşitli eksperimental modelleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, deneysel model

Experimental models of acute pancreatitis

Summary: Acute pancreatitis remains a disease of uncertain pathogenesis and nonspecific therapy. Because of the practical problems plaguing investigation of pancreatitis in man, investigators have developed various experimental animal models of pancreatitis in order to develop rationale concepts regarding pathogenesis and therapy. Indeed, identification of the cellular mechanisms responsible for the initiation of this disease may allow for significant advances in therapy. It is now apparent that the early initiating events in acute pancreatitis probably occur at a membrane or intracellular level. The resolution of the cellular events which underlie the development of pancreatitis in combination with the introduction of new therapeutic agents may enable a rational and safe protocol to be developed for the support of patients with pancreatitis. In this review different experimental models of acute pancreatitis are discussed.

Key words: Acute pancreatitis, experimental model

Yüz yıl kadar önce Regnald Fitz, ilk defa akut pankreatitin özelliklerini bildirmiştir. Buna mukabil pankreatit bugün dahi, patogenezi tam belli olmayan ve nonspesifik olarak tedavi edilen bir hastalık olarak önümüzde durmaktadır (12,26,27).

Bugün dahi, ne medikal ne de cerrahi tedavi hastalığın gidişini kesin olarak değiştirebilecek etkinliktedir. Bunun nedeni, pankreatitin patogenezindeki bilgi eksikliğidir. Bu hastalığın başlangıcını, ilerlemesini ve tedavisini açıklığa kavuşturabilmek için eksperimental araştırma modelleri ortaya atılmıştır (12, 26). İlk modellerde pankreatit hızlı bir şekilde gelişiyor ve pankreatik harabiyet kontrol edilemiyordu. Sonuçta hastalığın başlamasına yol açan erken

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü

selüler mekanizmaları gösterme yönünden çok az mesafe katediliyordu. Son zamanlarda çeşitli noninvaziv ve daha az destrüktif metodlar eksperimental pankreatitte kullanılmaya başlandı. Bu modeller arasında in vitro sistemler de vardır (14).

Buradaki derlemenin amacı, eksperimental pankreatit oluşumunda kullanılan klasik ve çağdaş modellerin kısa bir tarifini vermektir. Ancak hiçbir eksperimental model insandaki akut pankreatitle tam uyumlu değildir. Her modelin, pankreatitin fizyopatolojisinin ve tedavi rejimlerinin etkisinin açıklanması yönünden avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

Kapalı Duodenal Loop

Artmış duodenal basıncın pankreatite yol açtığı eskidenberi bilinmektedir. İlk deneysel çalışmalar köpeklerde yapılmıştır (18,23). Fakat bu tekniklerin modifiye şekilleri de vardır. Koledoğun duodenuma döküldüğü yerin proksimal ve distalinden duodenum ligate edilerek kapalı duodenal loop oluşturulmuştur. Koledoğa sokulan bir tüp aracılığıyla da safra jejunuma akıtılmaktadır. Burada duodenal ve pankreatik sıvılar toplanmakta, kapalı duodenal loop distandü hale gelmekte, artan duodenal basınç nedeniyle de pankreatik kanal sistemi içine reflux olmaktadır. Duodenal ligasyondan iki saat sonra, intralobular ödem ve hafif asiner hücre nekrozu oluşur.

Pankreatik enzimlerin, duodenal sekresyonların ve bakterilerin interselüler alanlarda toplanması buna nedendir (3,18). Ödem ve akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu gittikçe şiddetlenir ve pankreatik kanalcıklar rüptüre uğrar. Bu durumda fatal hemorajik pankreatik gelişecek ve hemorajik peritoneal sıvı toplanacaktır (18).

Burada oluşan pankreatit, pankreatik kanalın ligasyonu veya kanulasyonu ile engellenebilir (3,23). Bu model, safranin, pankreatik enzimlerin ve bakteri gibi duodenal luminal muhtevanın pankreatitin patogenezinin olan iştiraklerini göstermesi bakımından önemlidir. Bu hastalıkta bakterinin rolü açık değildir ve zıt görüşlere vardır (20)

Bu model invaziv natürü nedeniyle tenkite açıktır. Klinikte akut afferent loop sendromunda, duodenal basınç artarsa da şiddetli pankreatit görülmez ve pankreatik kanal içine reflux minimaldir (3,23).

Pankreatik Kanal Obstruksiyonu

Pankreatik kanalın ligate edilerek pankreatit oluşturulmasıyla ilgili klinik çalışmalar bir asırdan beri yapılmaktadır. Ama pankreatik kanalın parsiyel veya tam obstruksiyonu, bilier taş, ödem, infeksiyon, tümör veya travma gibi değişik klinik durumlarda ortaya çıkabilir, fakat mekanik obstruksiyon ve pankreatit arasındaki ilgiyi göstermek güçtür (5,26).

Köpekte ve ratta pankreatik kanal obstruksiyonunun pankreatik kanal basıncını artırdığını gösteren raporlar vardır (7,9). Pankreatik duktal hipertansiyon akut pankreatit gelişimine yol açabilir (7,9). Duktal obstruksiyondan 10-30 dakika sonra aşırı miktarda sıvı pankreasta toplanmaya başlar (7). Bundan kısa süre sonra, lenfatiklerde ve kan sirkülasyonunda pankreatik enzimler tesbit edilir, ancak hakiki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (7).

Ultrastrüktürel çalışmalarda pankreatik kanal ligasyonundan bir hafta sonra, asiner hücrelerdeki zymogen granül muhtevasının kaybolduğu gösterilmiştir. Ekzokrin pankreasın yerini fibröz doku alır. Bu olay ratlarda köpekten daha hızlı olmaktadır (7)

Bu modelin bir variantı olarak pankreatik kanalın parsiyel obstruksiyonu sonuçları incelenmiştir (5). Meydana gelen değişiklikler obstruksiyon derecesine bağlıdır. Eğer kanaldaki obstruksiyon %75'ten fazla ise, ileri derecede atrofi, kolesistokinin ve sekretin stimülasyonuna cevap olarak protein ve bikarbonat sekresyonunda yetersizlik gözlenmektedir. Obstruksiyonun derecesi eğer bundan az ise, sadece enzim sekresyonunda yetmezlik olur. Obstruksiyonun kaldırılmasından üç ay sonraki enzim ve bikarbonat sekresyonunda bir düzelme olmaz (5). Parsiyel kanal obstruksiyonunun akut ve kronik pankreatit gelişimine etkileri hakkında çok az bilgi vardır.

Safra Tuzlarının Duktal Perfüzyonu

Safra tuzlarının retrograt infuzyonunu kullanan eksperimental pankreatit modelleri ile bilier pankreatit gelişimi öncesine ait deliller elde etmek mümkündür. Bilier pankreatitli hastaların leçesinde yüksek insidenste safra taşının bulunduğu dair raporlar, akut pankreatit gelişiminde bilier taş pasajının önemli etyolojik role sahip olduğu teorisini destekler (1). Daha önceleri kabul edilen görüş olan ampullanın obstruktif lezyonlarının pankreatik kanal içine safra reflux'üne yol açtığı hususu nadir bir durumdur. Bunun yerine, pankreatik duktal hipertansiyonun kendisi, etyolojiye yönelik daha önemli bir mekanizmadır.

Bazı hayvan cinslerinde, safra ve safra tuzlarının pankreatik kanal içine injeksiyonu ile akut pankreatit oluşturulabilir. Burada hemorajik ve nekrotizan pankreatitin şiddetli şekli oluşur ve hayvan genellikle üç gün içinde ölür. Deneysel çalışmaların gösterdiğine göre, safra tek başına etkili bir faktör değildir, safra mevcudiyetinde duktal basınçta artma da gereklidir (1,4,12). Safra kanalı içindeki basıncın, pankreatik kanal basıncından daha fazla hale gelmesinin ve bunun sonucu olarak safranın pankreasa olan reflux'unun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Burada koordineli olmayan bilier peristaltizm ve sfinkter distansiyonu suçlanmıştır (1,9).

Regrotrat ve anterograt metodlar kullanılarak pankreatik kanala safra infuze edilmiştir (1,4). Uygun büyüklükteki ratlar retrograt tekniğin kullanılması yönünden idealdir. Ortak koledok ve pankreatik kanal yumuşak polietilen tüple transduodenal olarak kanüle edilir. Ezici olmayan klemp veya ligatürle kapatılır. Safra kanalı karaciğer hilusunda küçük bir klemp veya ligatürle kapatılır, safra tuzları infuzyon pompası kullanılarak infuze edilir (13). Konjuge olmayan safra tuzları, konjuge safra tuzlarına göre daha şiddetli pankreatit oluştururlar. Infuze edilen safra tuzlarının konsantrasyon ve volümü mortalite ile korrele edilebilmektedir (12). Bu solusyona tripsin, fosfolipase A veya eksojen caerulein ilavesi mortaliteyi artırabilir (13,26). Kolesistokinin, %3.5'lük sodyum taurocholate'ın infuzyonundan sonra görülen inflamasyonu artırmaktadır (2,19).

Sodyum taurocholate'la oluşan pankreatitin histolojik çalışmalarında infuzyondan hemen sonra ödem ve hemorajik nekroz gelişmektedir (9,30). Akut inflamatuvar cevap, lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir (2). Bu modelle olan pankreatitte insandakine benzer tarzda

geç komplikasyonlar da oluşur. Bunlar arasında pankreatik psödokist ve abse teşekkülü de vardır (2).

Safra tuzu kullanılarak oluşturulan pankreatitte, glukagon, somatostatin, cimetidine ile çeşitli fibrinolitik ajanların, tedavi edici etkileri geniş bir şekilde araştırılmıştır (12,13). Bu model pankreatitlerde kolesistokininin reseptör blokajının faydalı etkileri gösterilmiş olup, bu sonuç endojen kolesistokininin pankreatit oluşumundaki muhtemel rolünü telkin edici mahiyettedir (30).

Safra tuzlarının retrograd perfuzyonu çabuk ve relatif anlamda pahalı olmayan ve insanda görülen akut pankreatitin bazı belirtilerini de aksettiren bir yöntemdir. Mortalite, infuzyon materyelinin kompozisyon ve konsantrasyonunu değiştirerek kolaylıkla kontrol edilebilir (12). Bu tekniğin en önemli dezavantajı yüksek derecede standartizasyona ihtiyaç göstermesidir.

Prograd modelde ise, klinik pankreatitin periduktal morfolojik değişiklikleri görülebilmektedir. Ödematöz ve hemorajik pankreatit oluşumunda ve değerlendirmesinde kullanılabilir.

İlaçlarla oluşturulan pankreatit

Diyetine ethionine ilave edilen ratlarda pankreatitin nonletal şeklinin geliştiği 40 yıl kadar önce bildirilmiştir (17). Daha sonraki yıllarda hamster, köpek, kedi ve maymunda da benzer bulgular elde edilmiştir (10,17). Bu hayvan modellerinde, ethionine ilave edilmiş diyetle genellikle mortalite olmamaktadır. Pankreatik lezyonlarda fokal nekroz ve atrofi, asiner hücrelerde progressif rejenerasyon ve parenkimde fibroblastik reaksiyon görülmektedir.

Genç dişi sıçanlarda, kolin ihtiva etmeyen diete % 0.5'lik ethionine ilavesiyle hemorajik pankreatitin fatal formu geliştirilebilmektedir (16). Eğer hayvanlar sınırsız olarak bu diete maruz bırakılırsa beş gün içinde % 100 mortalite görülür. Burada gelişen akut hemorajik pankreatitin, diffuz intraperitoneal yağ nekrozuyla birlikte olduğu da bildirilmiştir. Diyetin sadece 24 saat tatbik edilmesi durumunda mortalite % 50'ye düşmektedir (16). Hayvanlar ethionine'le birlikte kolin'den zengin diet veya standart labaratuvar yemi alırlarsa, akut pankreatit belirtileri görülmez (10). Bu diyetin pankreatit oluşumundaki biyokimyasal mekanizması açık değildir. Ancak bu diyetin zaten kompleks olan protein sentezini bozarak asiner hücreleri etkilediği bildirilmiştir (10). Ethionine, yapı olarak methionine benzemesi nedeniyle, normal biyoşimik gidişi engelleyebilir. Buna ek olarak ethionine'nin yıkılmasıyla, kolin defisiti olan hayvanlarda selüler kolin depolarında daha fazla eksiklik olacaktır. Bu modelde kadın seks hormonları da önemli rol oynarlar. Östrojenle tedavi edilen genç dişi hayvanlarda pankreatit gelişimi yönünden menfi etki görülürken, erkek sıçanlarda artış olmaktadır (28). Hem pankreatik injurinin derecesi, hem de mortalite oranlarına etkili olması nedeniyle bu model pankreatit gelişimindeki erken faktörlerin araştırılmasında kullanılabilir. Her ne kadar insandaki pankreatit patogenezinde ethionine'nin rolü açık değilse de, bu model digestiv enzimlerin intraselüler seviyede aktif hale geçmelerinin mekanizmasının araştırılmasında faydalı olabilir.

Kolin'den fakir ethionine ilaveli diyeti takiben, asiner hücre içerisinde stimulus sekresyonunda bir azalma vardır (28). Yapılan çalışmalarda sekresyondaki bu blokajın, zymogen granüllerle

lizozomlar arasındaki anormal füzyon sonucu oluştuğu bildirilmiştir (28).

Bu modelin noninvasiv olması, kolay uygulanabilmesi önemli avantajdır. Kolesistokinin reseptör antagonisti proglumide ve proteinaz inhibitörü gabexate bu modelde çalışılmıştır (22,31). Bu modelde akut pankreatit gelişmeden önce gabexate ve proglumide'in tatbikiyle, survikal %37'den %85'e çıkmıştır (31). Bu ilaçlar, pankreatit başladıktan sonra verilirse proglumide'le survikal %75'e çıkarken gabexate'in etkisi görülmemiştir. Aynı çalışmaya ek olarak nontoksik dozda kolesistokinin 6 saatlik intervallerle verilirse, pankreatitin şiddetinde bir artma olmaktadır (22).

Hiperstimulasyonla akut pankreatit oluşturulması

Kolinerjik hiperstimulasyonla pankreasta patolojik değişiklikler tarif edilmiştir. Pankreasın uzun süreli nervöz stimulasyonu veya anestezi altındaki köpek barsağına sabun instillasyonu ile sitoplazmada büyük vakuoller ve inklüzyon cisimcikleri görülmüştür. Asetilkolin injeksiyonu ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (15). Otorler diğer kolinerjik sekretogogların injeksiyonları ile de akut pankreatit oluşabileceğini iddia etmişlerdir (14). Daha sonraları pankreasın normal parasempatik stimulasyonu ile hücresel hasar oluştuğu tesbit edilmiştir (14,15). Ekzokrin pankreasın caerulein ile hiperstimulasyonu sonucu oluşan bir akut ödematöz pankreatit modeli de bildirilmiştir (25). Caerulein bir kolesistokinin analogu'dur.

Kolesistokinin (CCK), yağların ve proteinlerine sindirimi sırasında, proksimal ince barsaktan salınan kuvvetli bir pankreatik sekretogog'tur. Sekretuvar rolüne ek olarak, kolesistokinin potent bir pankreatik trofik faktör olarak da bilinir (25).

Düşük dozlarda caerulein infuzyonu, pankreatik ekzokrin hücre sekresyonunu stimüle eder. Bu hiperstimulasyonun pankreatit oluşumundaki rolü açık değildir, birçok araştırmacı mekanizmayı subselüler düzeyde ele almıştır. Watanabe ve ark. supramaksimal caerulein stimulasyonu ile sitoplazmik vakuollerde ve Golgi cihazına komşu bölgelerde, dijestif zimogenleri ve lizozomal hidrolazları bulmuşlardır (29).

Sekretogogların bu etkisini azaltabilmek amacıyla çeşitli ajanlarla çalışmalar yapılmıştır (21,30). Caerulein'le birlikte veya ondan önce profilaktik olarak verilen sekretinin etkisi konusunda zıt sonuçlar elde edilmiştir (21,24). Proteinazlar üzerine potent inhibitör etkisi olan gabexate mesilate deneysel çalışmada farmakolojik dozdaki caerulein ile oluşturulan akut pankreatite karşı koruyucu bir role sahiptir (31). Son zamanlarda yüksek dozlardaki kolesistokinin antagonistleri olan proglumide ve benzotript'in sıçanda caerulein ile oluşturulan biyoşimik ve yapısal bozuklukları belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (21,22). Bu çalışmada yüksek dozda caerulein tatbikiyle oluşan nekrotik süreç, proglumide ile dramatik bir şekilde iyileşmektedir. Selüler inflamatuvar infiltratlar azalmaktadır. CCK reseptör antagonistlerinin koruyucu etkisi, caerulein'le oluşan pankreatik tahribatin nonspesifik toksik etkiden ziyade reseptör mediatörlüğünde bir süreç olduğunu telkin eder (21).

Caerulein modelinin avantajı, pankreatitin başlangıcını, gelişimini toksik ajanın etkisi kalktıktan sonra da rejenerasyonu ve resolusyonu gösterilebilmesidir. Modelin kullanımı kolaydır, pahalı değildir, noninvasivdir, birçok açıdan inceleme yapılabilir.

Supramaksimal dozda kolinerjik ajan tatbikiyle oluşan akut pankreatitin ödematöz şeklinin şiddeti genel olarak caerulein'le oluşana göre daha azdır (29). Irreversibl antikolinesteraz intoksikasyonu sonucu postsinaptik reseptörlerde asetilkolin toplanmasını takiben, otonom ve sentral sinir sistemi değişiklikleri başlar. Pankreasın asetilkolin ve pilokarpinle parasempatik stimülasyonu veya vagal eksitasyon sekreteruar akımın artmasına sebep olur ve intraduktal basınç artar (8). Asetilkolinesteraz özellikteki diazoninin subletal dozda köpeklere tatbiki, interstisyel pankreatik ödeme, hiperamilazemia'ya ve asiner hücre vakuolizasyonuna neden olur. Bu değişikliklerin şiddeti, düşük dozdaki sekretin infuzyonu ile artar, atropin tatbikiyle azalır (8). Bu modele göre antikolinesterase insektisid intoksikasyonu, pankreasta hipersekresyon ve duktal obstruksiyon yoluyla pankreatite neden olmaktadır. İnsanda da aynı insektisidle şiddetli ödematöz pankreatit oluşmaktadır (8). L 364, 718 ile CCK reseptör blokajı yapıldığında carbachol ile oluşturulan pankreatitten korunmak mümkündür (22). Ratlarda carbachol ile oluşturulan ödem bu ilaçla engellenebilmekte, serum amilaz ve lipaz yükselmeleri kısmen bloke olabilmektedir.

In vitro hiperstimülasyon

Son zamanlarda eksperimental pankreatit, izole pankreatik asinilerin supramaksimal dozda CCK ile muamelesi sonucu oluşturulabilmektedir (14). Spesifik olarak asiniler, çeşitli dozlarda CCK ile inkube edildiklerinde, büyük vakuoller oluşmaktadır. İmmun elektron mikroskopisiyle, bu vakuollerin hem sekreteruar zymogenleri hem de lizozomal hidrolaz'ları içerdiği tesbit edilmiştir. In vitro sistemde, in vivo etkilerle oluşan inflamasyonun, nöral stimülusun ve pankreatik kan akımının etkilerini göstermek mümkün değildir. In vitro model özellikle, subselüler düzenleyici mekanizmaların açıklığa kavuşturulması yönünden önemlidir. Spesifik olarak, hiperstimülasyona cevapta, fosfat muhtevastındaki major değişikliklere yol açan zymogen granüller, belirgin bir 44-k Da membran proteiniyle birlikte bulunur (12,13). Bu protein pankreatitte gözlenen anormal zymogen granül trafiğinin yönlendirilmesinde önemli rol oynar.

Travmatik Modeller

Pankreasın künt travmaları ile iatrojenik injurileri pankreatitin en sık görülen sebepleri arasında yer alır. Bu tip pankreatitin erken delillerini araştırabilmek amacıyla, hayvan modelleri oluşturulmuştur. Bu modellerden biri, glanda uygulanan ezici injuriye pankreasın verdiği cevaptır. Burada injuri kobay pankreaslarının çeşitli bölgelerine modifiye doku klemplerinin 15 saniye tatbikiyle oluşturulmaktadır. Sonuç olarak 24 saatte, akut ödematöz pankreatit, intraparenkimal kanama ve nekroz alanları ile gland boyunca sabunlaşmalar dikkati çekmektedir. 24 saat içinde, serum amilaz ve lipaz seviyeleri belirgin olarak yükselmektedir. Tedavi amacıyla devamlı L 364,718 tatbikiyle pankreatik inflamasyon ve nekrozda belirgin gerileme ve serum enzimlerinde belirgin düşme tesbit edilmiştir (19). Bu model pankreatite ek olarak CCK, pankreatik injuriden 24 saat önce infuze edilmiştir. Sonuçta pankreatitin şiddeti artmıştır, daha şiddetli ödematöz ve hemorajik değişikliklerin yanında serum amilaz ve lipaz seviyeleri ileri derecede yükselmiştir. Çeşitli tip ve büyüklükteki hayvanlarda bu model düşük mortalite ile kullanılabilir. İnsanda yavaş gelişen pankreatite yakın benzerliği nedeniyle çeşitli araştırmalarda ve değişik ajanların tedavideki rollerinin

belirlenmesinde bu model avantajlıdır.

Pankreatitte Immun Modeller

Pankreatitte asiner hücre injurisi ve immun sistem arasındaki potansiyel ilişkiyi gösterebilmek için çeşitli immunolojik modeller tarif edilmiştir (6,11). Forssman antikoruna ihtiva eden serumun intravenöz, intradermal veya intraarteriel injeksiyonu ile diğer hayvanlarda anaflaksi, deri nekrozu, veya infarktlar oluşturulabilmektedir (6). Pankreatik vaskulatur, Forssman antijenleri ihtiva eder ve antikorla karşılaştığında, pankreasta hızlı bir injuri ve nekroz görülür. Serum injeksiyonunu takiben köpekte görülen pankreatitin primer mekanizmasında iskemi önemli rol oynar (6). İnsan serumunun intravenöz tatbikinde kobayda letal şok, ratta renal papiller nekroz gelişmektedir (6,11). Sıçanda insan serumunun intraperitoneal injeksiyonundan birkaç saat sonra pankreatik asiner hücre nekrozu ve inflamasyon, yağ nekrozu, yüksek serum amilaz düzeyi ve şoka benzer bir durum ortaya çıkmıştır (11). Bu lezyonların genişliği ve mortalite oranı uygulanan dozla ilgilidir. İnsan serumuna karşı pankreatik toksisite ısıtma, heparin, zymosan, kobra zehiri faktörü ve sıçan eritrositi absorpsiyonu ile ortadan kaldırılabılır (11).

Bu model basit ve uygun olup, sıçanlarda tatbik olunabilir. Tam anlaşılamayan pankreatit patogenezi yeni bir boyut kazandırabilir. Bu tip pankreatitler için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Tatbik edilen materyelin potansiyel klinik ilgisinin olmaması ve muhtemel nonspesifik etkileri, bu konunun daha fazla araştırılmasını gerekli kılar.

Yukarıda tartışılan çeşitli eksperimental modeller, insan akut pankreatiti ile çeşitli seviyelerde ilişkilendirilir. Her modelin kendine özgü avantajları vardır.

Klinikte akut pankreatitin tedavisine, tanıdaki gecikme nedeniyle genellikle ilk 24 saat içinde başlanamamaktadır. Yeni bildirilen pankreatit modelleri patolojik değişikliklerin yavaş gelişmesi ve tedavideki alternatif yöntemlerin etkisini gösterebilmesi açısından major avantaja sahiptir. Bu modeller, pankreatit gelişme riski yüksek olan durumlarda çeşitli ajanların etkisini araştırabilmek yönünden de yararlıdır. Pankreatik cerrahi veya teropatik işlemlerden (koledok eksplorasyonu, sfinkterotomi) önce uygulanacak tedaviyi belirleyebilir.

Kaynaklar

1. Acosta JM, Ledesma CL: Gallstone migration as a cause of pancreatitis. *N Eng J Med* 290:484-487, 1974.
2. Aho HJ, Ahola RA, Tolvanen AM, Nevalainen TJ: Experimental pancreatitis in the rat. Changes in pulmonary phospholipids during Na taurocholate induced pancreatitis. *Res Exp Med* 182:79-84, 1983.
3. Arıtış Y: Köpeklerde deneysel akut afferent loop sendromunda safra akımının önlenmesinin ve venöz stazın etkileri. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni* 11:280-283, 1978.

4. Aritaş Y: Deneysel akut pankreatitte patolojik akciğer değişiklikleri. **Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi** 7:239-250, 1985.
5. Austin JC, Roberts C, Rosenholtz MJ, Reber HA: Effects of partial duct obstruction and drainage on pancreatic function. **J Surg Res** 28:426-432, 1980.
6. Berkinshaw-Smith EMI, Morgan RS, Payling WG: The action of Forssman antiserum on the blood vessels of the skin in guinea pigs. **Brit J Exp Pathol** 43:665-670, 1962.
7. Churg A, Richter WR: Early changes in the exocrine pancreas of the dog and rat after ligation of the pancreatic duct. **Am J Pathol** 63:521-528, 1971.
8. Dressel TD, Goodale RL, Arneson MA, Borner JW: Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication. **Ann Surg** 189:199-204, 1979.
9. Elliott DW, Williams RD, Zollinger RM: Alterations in the pancreas relating to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis. **Ann Surg** 184:669-674, 1975.
10. Gilliland L, Steer ML: Effects of ethionine on digestive enzyme synthesis and discharge by mouse pancreas. **Am J Physiol** 239:G 418- G 426, 1980.
11. Janigan DT, Nevalainen TJ, Macaulary MA, Vethamany VG: Foreign serum induced pancreatitis. **Lab Invest** 33:591-596, 1975.
12. Lankisch PG, Ihse I: Review of bile induced acute experimental pancreatitis. **Scand J Gastroenterol** 22:257-266, 1987.
13. Lankisch PG, Winckler K, Bokerman M, Schmidt H: The influence of glucagon on experimental pancreatitis in the rat. **Scand J Gastroenterol** 9:725-729, 1974.
14. Leach SD, Karapetian O, Morino CM et al: Hyperstimulation of rat pancreatic acini alters both protein phosphorylation events and zymogen granule traffic. **Gastroenterology** 96:A293, 1989.
15. Leblond CP, Sergeeva MA: Vacuolization of the aciner cells in the pancreas of the rat after treatment with thyroxine or acetyl choline. **Anat Rec** 90:235-240, 1944.
16. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS: Acute hemorrhagic pancreatitis with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet. **Amer J Pathol** 79:464-480, 1975.
17. Lopes de Almeida A, Grossman MI: Experimental production of pancreatitis with ethionine. **Gastroenterology** 20:554-561, 1952.
18. Mc Cutcheon AD: Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. **Gut** 5:260-264, 1964.

19. Modlin IM, Bilohik AJ, Zucker KA, et al: Cholecystokinin augmentation of surgical models of pancreatitis: Benefits of receptor blockade. **Arch Surg** 124:574-580, 1989.
20. Nance FC, Cain JL: Studies of hemorrhagic pancreatitis in germ-free dogs. **Gastroenterology** 55:368-375, 1968.
21. Niederau C, Ferrell LD, Grendell JH: Caerulein induced acute necrotizing pancreatitis in mice: Protective effects of proglumide, benzotript and secretin. **Gastroenterology** 88:1192-1205, 1985.
22. Niederau C, Liddle R, Ferrell LD, Grendell JH: Beneficial effects of CCK receptor blockade and inhibition of proteolytic enzyme activity in experimental acute hemorrhagic pancreatitis in mice. **J Clin Invest** 78:1056-1061, 1986.
23. Pfeffer RB, Stasior O, Hinton JW: The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. **Surg Forum** 8:248, 1957.
24. Renner IG, Wisner RJ, Rinderknecht H: Protective effects of exogenous secretin on ceruletide induced acute pancreatitis in the rat. **J Clin Invest** 72:1081-1092, 1983.
25. Stake K, Mukai R, Katoy Umeyama K: Effects of caerulein on the normal pancreas and on experimental pancreatic carcinoma in the Syrian golden hamster. **Pancreas** 1:246-251, 1986.
26. Schiller WR, Suriyapa C, Anderson MA: A review of experimental pancreatitis. **J Surg Res** 16:60-68, 1974.
27. Steer ML: Workshop on experimental pancreatitis. **Dig Dis Sci** 30:575-581, 1985.
28. Steer ML, Meldolesi J: The cell biology of experimental pancreatitis. **N Eng J Med** 316:144-149, 1987.
29. Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, Meldolesi J: Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructural rat pancreatic acinar cell: Early morphological changes during development of experimental pancreatitis. **Am J Physiol** 246:G457-G467, 1984.
30. Wisner JR, Renner IG: Asperlicin a nonpeptide CCK receptor antagonist attenuates Na taurocholate induced acute pancreatitis in rats. **Pancreas** 3:174-179, 1988.
31. Wisner JR, Renner IG, Grendell JH, Niederau C: Gabexate mesilate (FOY) protects against ceruletide induced pancreatitis in the rat. **Pancreas** 2:181-186, 1987.