

DeneySEL Akut Pankreatitte Kolesistokinin Antagonistinin Etkileri

THE EFFECTS OF CHOLECYSTOKININ ANTAGONIST IN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

Dr. Ersan SEMERCİ, Dr. Orhan ÇELEN, Dr. Uğur BERBEROĞLU

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Amaç: Ratlarda kapalı duodenal lup tekniği ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde kolesistokinin reseptör antagonisti Lorglumide'in etkilerini analiz etmek.

Durum Değerlendirmesi: Bir çok çalışma gastrointestinal endokrin bir hormon olan kolesistokininin akut pankreatite yol açtığını veya yardımcı rol oynadığını ileri sürmektedir. Kolesistokinin reseptör antagonistleri 1979 yılında geliştirilmeye başlandıktan sonra bu ajanların akut pankreatitte terapötik etkilerinin olabileceği düşünülerek çeşitli deneysel akut pankreatit modellerinde çalışmalar yapılmış ve potansiyel terapötik etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: Yetişkin 30 adet erkek Sprague-Dawley (250-350 g) ratta; duodenum pankreatikobilier kanalın her iki tarafından kanlanmayı bozmamaya dikkat edilerek ve oluşturulacak kapalı lupun uzunluğu 1.5-2.0 cm olacak şekilde ligatüre edildi. Rattlar iki gruba ayrılarak % 0,9 NaCl çözeltisi veya kolesistokinin antagonisti CRT409 (Lorglumide) 10 mg/kg dozda 6 saat ara ile intraperitoneal uygulandı. Her iki gruptan 5'er rat kapalı duodenal lup oluşturulduktan sonraki 6., 12. ve 24. saatlerde sakrifiye edilerek serum örnekleri alındı ve pankreas dokuları çıkarıldı. Serumda amilaz ve lipaz değerleri çalışıldı. Pankreasın ıslak ağırlıkları ölçüldü, pankreas dokusu H&E ile boyanarak ışık mikroskopisinde değişiklikler incelendi.

Çıkarımlar: Ratlarda kapalı duodenal lup oluşturulması serum amilaz ve lipaz seviyelerinin belirgin yükselmesine yol açtı. Lorglumide verilen grupta bu yükselme % 0,9 NaCl verilen kontrol grubuna göre daha az olarak gözlemlendi ($p < 0,05$). Histolojik değerlendirmede duktal rüptür, hemoraji ve yağ nekrozunun Lorglumide verilen grupta daha az olduğu görüldü ($p < 0,05$). Pankreas ıslak ağırlığının ise kolesistokinin antagonistinden etkilenmediği saptandı ($p > 0,05$).

Sonuç: Ratlarda kapalı duodenal lup oluşturulması akut pankreatite neden olmaktadır. Deneysel olarak oluşturulan bu akut pankreatit modelinde kolesistokinin antagonisti Lorglumide pankreatit şiddetini azaltmakta fakat tamamen ortadan kaldıramamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kolesistokinin, antagonist, pankreatit

SUMMARY

Aims: The aim of this experimental study was to evaluate effects of cholecystokinin receptor antagonist Lorglumide in an experimental model of acute pancreatitis in rats caused by closed duodenal loop.

Background: Several studies suggest that cholecystokinin which is an endocrine hormone plays a permissive or contributory role in acute pancreatitis. Since 1979, several competitive receptor antagonists of the cholecystokinin have been developed and therapeutic potential effects of these agents had been investigated in experimental acute pancreatitis models.

Material and Methods: After creation of closed duodenal loop 30 rats were divided into two groups, then the CCK-antagonist Lorglumide at 10 mg/kg or 0.9 % NaCl were given intraperitoneally every 6 hours. Five rats in each group were sacrificed 6, 12, 24 hours after the closed duodenal loop creation. Following sacrifice serum and pancreatic tissue were taken for biochemical and morphological studies and wet weight of pancreas was measured.

Results: The increase in serum amylase and lipase concentration after closed duodenal loop creation was significantly reduced by Lorglumide at all time intervals when compared with the NaCl group

($p < 0.05$) Lorglumide ameliorated ruptures of ducts, hemorrhage and fat necrosis ($p < 0.05$). Pancreatic wet weight was not effected by cholecystokinin antagonist ($p > 0.05$).

Conclusion: Closed duodenal loop creation causes acute pancreatitis in rats. Cholecystokinin antagonist had beneficial effects in this experimental acute pancreatitis model but is not able to eradicate the pancreatitis in this setting.

Keywords: cholecystokinin, antagonist, pancreatitis

Kolesistokinin (CCK) duodenum ve proksimal jejunumdaki nöroendokrin hücrelerce üretilen gastrointestinal endokrin bir hormondur. Sekresyonu santral sinir sistemi tarafından kolinerjik sinirlerle ve barsaktaki yiyecek ve sindirilmiş maddelerce regüle edilir. CCK safra kesesi kontraksiyonu ve pankreatik enzim sekresyonunun majör fizyolojik mediatörüdür (1).

Bir çok çalışma kolesistokininin akut pankreatite yol açtığı veya yardımcı rol oynadığını ileri sürmektedir. Ekzojen CCK uygulanımı veya endojen CCK'daki artışın deneysel pankreatitin gidişatını kötüleştirdiği, bu etkilerin CCK-A reseptörleri aracılığı ile olduğu ve CCK-A reseptör antagonistlerinin pankreatitte potansiyel terapötik etkili olduğu gösterilmiştir (2,3,4,5,6,7).

Bu çalışmada, kolesistokinin reseptör antagonistinin akut pankreatit üzerine etkilerini değerlendirmek üzere ratlarda kapalı duodenal lup tekniği ile oluşturulan akut pankreatit modeli ve kolesistokinin antagonisti olarak da lorglumide kullanılarak pankreatite bağlı biyokimyasal ve histolojik bulgulardaki değişiklikler incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma hastanemiz Genel Cerrahi Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmada ağırlıkları 250 ile 350 gram arasında değişen 30 adet yetişkin erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ratlar deneyden bir hafta önce araştırma ortamına alınarak çevreye uyumları sağlandı ve deney gününe kadar standart rat yemi ve su ile beslendiler. Cerrahi işlemler aseptik koşullarda gerçekleştirildi. Ratlarda anestezi oluşturmak için intramüsküler 35 mg/kg Ketamin HCl (Parke Davis, ABD) kullanıldı. Orta hat insizyonunu takiben duodenum, pankreatikobiliyer kanalın her iki tarafından 1.5-2.0 cm. kapalı lup oluşturacak şekilde ve kanlanmayı bozmamaya dikkat edilerek 5/0 ipek ile ligatüre edildi. İşlemden sonra karın anatomik planda kapatılarak, ratlar 30 cc/kg subkutan serum fizyolojik ile resüsite edildiler.

Ratlar 15'erli iki ana gruba ayrıldı. Birinci ana gruptaki ratlara operasyonun bitimini takiben 10 mg/kg dozda 6 saat ara ile 10 mg/ml CCK antagonisti CR1409 (Lorglumide) bulunan çözelti, kontrol grubundaki ratlara aynı hacimde, aynı aralıklarla %0,9 NaCl çözeltisi intraperitoneal (IP) uygulandı. Daha sonra her bir ana grup, operasyonun bitiminden başlamak üzere geçen süre esas alınarak 5'er rattan oluşan 6, 12 ve 24 saatlik alt gruplar oluşturuldu. Bu alt gruplardaki ratlar cerrahi sonrası 6., 12. ve 24. saatlerde anestezi altında plazma amilaz ve lipaz düzey tayini amacıyla kardiyak kan alınarak sakrifiye edildiler. Takiben pankreas dokuları çıkarılarak ıslak ağırlıkları ölçüldü ve çıkarılan pankreas dokusu pH 7.0 %10 formaldehidde fikse edildikten sonra parafin kesitleri alındı ve hemotoksilen eozin (H&E) ile boyanarak incelendi. Duktal dilatasyon, duktal rüptür, asiner nekroz, asinervakuolizasyon, interstisyel ödem, inflamasyon, hemoraji ve yağ nekrozu, daha önce literatürde tanımlananlara benzer (9,10,11,12,13,14,15,16,17,18) olarak "0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli" şeklinde semikantitatif olarak derecelendirildi.

İstatiksel analiz: Tüm değerler ortalama \pm standart hata olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılığın anlamlılığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Ratlarda kapalı duodenal lup oluşturulmasından sonra çalışmadaki tüm zaman aralıklarında ve tüm gruplarda serum amilaz ve lipaz değerlerinin işleme başlamadan önce alınan örnek serum değerlerine göre belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

Kapalı duodenal lup oluşturulmasına bağlı serum amilaz ve lipaz değerlerindeki yükselme lorglumide verilen grupta, %0,9 NaCl uygulanan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin ölçüde azdı ($p < 0.05$) (Tablo 1 ve 2).

Ratlar sakrifiye edildiğinde 12 ve 24. saatlerde

TABLO 1: KAPALI DUODENAL LUP OLUŞTURULMASINDAN SONRA 6, 12 VE 24. SAATLERDE SAKRİFİYE EDİLEN RATLARIN SERUM AMİLAZ DEĞERLERİ

Serum Amilaz Değerleri IU/L			
	% 0,9 NaCl	Lorglumide	p değeri
6. saat	2679,2 ± 273,13	1644,6 ± 219,01	0,028
12. saat	2668,8 ± 184,63	1853,6 ± 186,83	0,028
24. saat	2695,6 ± 204,11	2057 ± 169,45	0,047

daha belirgin olmak üzere pankreas dokusunun çıplak göz ile fark edilebilir derecede renk ve kıvamının değiştiği gözlemlendi. Çıkarılan pankreas dokularının ağırlıklarının ölçülmesi sonucu lorglumide verilen grupta ortalama ağırlıkların daha az olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu (Tablo 3).

Deneklerden alınan pankreas örneklerinin H&E ile boyanarak incelenmesi sonucu ratlarda kapalı duodenal lup oluşturulması akut pankreatitin duktal rüptür, ödem, asiner vakuolizasyon, inflamasyon, hemoraji sahaları ve yağ nekrozu gibi morfolojik bulgularına neden olduğu görüldü (Tablo 4).

Kapalı duodenal lup oluşturulan tüm ratlarda 6. saatte farklı derecelerde ödematöz pankreatit olduğu gözlemlendi.

Duktal dilatasyonun özellikle 6. saatte kontrol grubuna göre Lorglumide verilen grupta daha az olduğu görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ve 12 ile 24. saatlerde de belirgin fark yoktu.

Duktal rüptür 6. saatte gruplar arasında benzer olmasına rağmen 12. ve 24. saatlerde Lorglumide verilen grupta belirgin olarak azdı ($p < 0,05$).

Asiner nekroz ve asiner hücre vakuolizasyonu her iki grupta tüm zaman aralıklarında hafif-orta düzeydeydi ve gruplar arasında belirgin fark bulun-

madı. Benzer olarak inflamasyon ve interstisyel ödem oluşumu tüm gruplarda orta düzeydeydi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Hemorajinin pankreas dokusunda yer yer yama tarzında olduğu görüldü ve Lorglumide verilen grupta 6, 12 ve 24. saatte belirgin olarak daha az olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Yağ nekrozu, Lorglumide verilen grupta 6 ve 12. saatlerde belirgin olarak az ($p < 0,05$) olmasına rağmen 24. saatte gruplar arasında bu parametre açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Hemoraji ve nekrozun daha çok duktuslara komşu sahalarda olduğu görüldü.

Kapalı duodenal lup oluşturulan hayvanlarda 12 ve 24. saatlerde daha belirgin olmak üzere asit olduğu gözlemlendi. Ancak asit miktarı ve asit sıvısının amilaz ve lipaz seviyeleri çalışmada ölçülmedi.

TARTIŞMA

Bir çok çalışma kolesistokininin akut pankreatite yol açtığını veya yardımcı rol oynadığını ileri sürmektedir(7). Deneysel çalışmalarda oluşturulan akut pankreatitlerde serum CCK seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. İnsanda da aynı şekilde akut pankreatitte serum CCK seviyeleri yükselmektedir. Aynı zamanda akut semptomatik

TABLO 2. KAPALI DUODENAL LUP OLUŞTURULMASINDAN SONRA 6, 12 VE 24. SAATLERDE SAKRİFİYE EDİLEN RATLARIN SERUM LİPAZ DEĞERLERİ

Serum Lipaz Değerleri U/L			
	% 0,9 NaCl	Lorglumide	p değeri
6. saat	178,48 ± 20,47	103,94 ± 8,64	0,009
12. saat	202,26 ± 14,94	105,54 ± 8,76	0,009
24. saat	101,12 ± 18,07	44,22 ± 2,25	0,009

TABLO 3. KAPALI DUODENAL LUP OLUŞTURULMASINDAN SONRA 6, 12 VE 24. SAATLERDE SAKRİFİYE EDİLEN RATLARIN ISLAK PANKREAS AĞIRLIKLARI

Pankreatik ıslak ağırlık (g)			
	% 0,9 NaCl	Lorglumid	p değeri
6. saat	2,550 ± 0,13	2,288 ± 0,11	P > 0,05
12. saat	2,714 ± 0,13	2,466 ± 0,17	p > 0,05
24. saat	2,502 ± 0,11	2,350 ± 0,05	p > 0,05

kolelitiazis, koledokolitiazisde ve ERCP sonrası gelişen pankreatitte de plazma CCK seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (8,9)

CCK veya cerulein gibi analoglarının submaksimal dozlarda uygulamını ödematöz akut pankreatiti indüklemektedir (10). Bununla beraber bir çok çalışmada, deneysel pankreatit modellerinde CCK reseptör blokajının yararlı etkileri olduğu bildirilmektedir (11,12,13,14,15,16,17,18,19).

Bir çok güncel çalışmada duktal obstrüksiyon ile indüklenen pankreatitte CCK'nın rolü değerlen-

dirilmiştir. Duktal obstrüksiyon ile indüklenen pankreatit modelinde pankreatik kanalın obstrüksiyonu ile pankreatik enzim sekresyonu ve aynı zamanda potansiyel olarak bilier sekresyon azalmaktadır. Yanı sıra bu modelde obstrüksiyon sonrası serum CCK seviyeleri belirgin yükselmektedir (20). Çalışmalar CCK-A reseptör blokajının duktal ligasyon sonrası artan amilaz değerlerini düşürdüğünü göstermektedir. Eldeki sonuçlar CCK antagonistlerinin aynı zamanda pankreatikobilier ligasyonun neden olduğu morfolojik hasarı da düzelt-

TABLO 4. KAPALI DUODENAL LUP OLUŞTURULDUKTAN 6, 12, 24 SAAT SONRA SAKRİFİYE EDİLEN RATLARIN HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ TOPLU HALDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Histopatolojik değişiklikler	6. saat			12. saat			24. saat		
	%0,9 NaCl	Lorglu.	P değeri	%0,9 NaCl	Lorglu.	P değeri	%0,9 NaCl	Lorglu.	P değeri
Duktal dilatasyon	1,8±0,37	1,2±0,19	*	1,6±0,24	1,4±0,4	*	1,6±0,24	1,4±0,4	*
Duktal Ruptür	0,4±0,24	0,2±0,19	*	1,8±0,19	0,4±0,24	0,002	1,8±0,48	0,4±0,24	0,043
Asiner vakuolizasyon	1±0,31	0,8±0,37	*	1,2±0,37	1,2±0,37	*	1,2±0,19	0,8±0,37	*
Asiner nekroz	1,2±0,37	1 ± 0	*	1,4±0,4	1,2±0,37	*	1,2±0,37	0,8±0,37	*
İnflamasyon	1,8±0,19	1,6±0,24	*	1,6±0,24	1,6±0,24	*	2±0	1,8±0,19	*
İnterstisyel ödem	2,4±0,24	2,4±0,24	*	2,2±0,37	2,4±0,24	*	2,4±0,24	2,2±0,19	*
Hemoraji	2,2±0,19	1,2±0,19	*	2,2±0,19	1,2±0,19	0,007	2,4±0,24	1,6±0,24	0,049
Yağ nekrozu	1,6±0,4	0,4±0,24	*	1,8±0,19	0,8±0,19	0,007	1,8±0,19	1,6±0,24	*

0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli
* p>0,05

tiğini belirtmektedir (20,21). Böylece duktal ligasyon sonrası görülen plazma CCK artışının CCK reseptör blokajı nedeni ile azalmasının pankreatiti düzelttiği öngörülmektedir. Uygulanan CCK antagonistinin dozunun gözlenen artmış plazma CCK'nın tüm etkilerini yeterli ve komple inhibe ettiği belirtilmektedir (20).

Bu verilerden yola çıkılarak deneysel akut pankreatitte kolesistokinin antagonisti olan Lorglumide'in etkileri araştırıldı. Önceki çalışmalarda CCK reseptör antagonistlerinin CCK'nın tüm etkilerini komple inhibe edecek gerekli fizyolojik ve farmakolojik konsantrasyonları in vivo değerlendirilmiştir. Lorglumide'in uygulama yolu ve dozu literatürdeki verilere uygun olarak seçildi.

Sunulan çalışmada, akut pankreatit oluşturmak için kapalı duodenal lup tekniği kullanıldı. Bu yöntemde pankreatikobilier kanalın her iki tarafından duodenumun obstrüksiyonu, intraduodenal basıncın artışı ile kanal içerisine duodenal içeriğin reflüsüne neden olmaktadır. Bakteri, enzim ve hidroklorik asit içeren duodenal içerik direkt doku hasarı veya indirekt pankreatik enzim aktivasyonuna yol açarak otodijesyon ile pankreası etkilemektedir. Gastrik distansiyonun pankreatik sekresyonu aktive ettiği bilinmektedir ve bunun insanda akut pankreatit patogenezinde yardımcı olduğu düşünülmektedir. Nevalainen ve Seppä tarafından oluşturulan kapalı duodenal lupta gastrik distansiyon olsun yada olmasın aynı derecede pankreatit olduğu saptanmıştır (22). Bu kapalı lup sistemi hemoraji, ödem, asiner nekroz ile ilişkili intraabdominal yağ nekrozu ve asit, plazma amilaz aktivitesinde artma ve plazma albümin seviyesinde düşme gibi histopatolojik bulgularla insandaki akut pankreatiti tipik olarak karakterize etmektedir. Bu bulgular ratlarda intraduktal safra asiti, tripsin ve bakteriyel toksinler gibi iritanların enjeksiyonu ile oluşturulan pankreatit ile uyumludur (23). Ayrıca ratlarda kapalı duodenal lup oluşturulması serum CCK düzeylerinde artışa neden olmaktadır (24).

Sunulan çalışmada kapalı duodenal lup oluşturulmasının serum amilaz ve lipaz değerlerini test edilen tüm zaman aralıklarında belirgin olarak artırdığı ve akut pankreatiti yansıtan belirgin morfolojik değişikliklerin histolojik olarak görüldüğü saptandı. İlimli inflamatuvar sellüler infiltrasyon ve asiner hücre dejenerasyonu ile ödematöz akut pankreatit kapalı duodenal lup oluşturulduktan 6 saat sonra gözlemlendi. Kapalı duodenal lup oluşturulduktan hemen sonra uygulanmaya başlanan kolesistokinin antagonisti Lorglumide'in

serum amilaz ve lipaz seviyelerini belirgin olarak düşürdüğü belirlendi. Lorglumide uygulanan grupta duktal rüptür, hemoraji ve yağ nekrozunun belirgin az olması, oluşturulan deneysel pankreatit üzerine, bu kolesistokinin reseptör antagonistinin düzeltici etkisi olduğunu ancak akut pankreatitin laboratuvar ve histolojik bulgularını tamamen ortadan kaldırmadığını söylemek olanaklıdır.

Tani ve arkadaşları ratlarda kapalı duodenal lup ile indüklenen akut pankreatitte endojen CCK salınımını incelemişler ve kapalı duodenal lup oluşturulduktan 3 ve 6 saat sonra plazma CCK biyoaktivitesinde belirgin artış göstermişlerdir. Pankreatit indüksiyonundan 30 dakika önce bir kolesistokinin antagonisti olan loxiglumide uygulamasının komple plazma CCK biyoaktivite artışını inhibe ettiğini ve hem biyokimyasal hem de hemorajik, nekrotik histolojik değişiklikleri değiştirdiğini göstermişlerdir (24). Başka bir çalışmada da kapalı duodenal lup oluşturulduktan 3 saat sonra loxiglumide uygulandığında, 6 saat sonraki histopatolojik bulgular, tedavi edilmemiş hayvanlardaki 3 saat sonraki bulgular ile aynı bulunmuştur (21).

Bu çalışmada %0,9 NaCl ve lorglumide uygulanan gruplar arasında; çıkarılan pankreas dokusunun ıslak ağırlığının ölçümü sonucu belirgin fark olmadığı görüldü. Benzer şekilde Kimura ve arkadaşları kapalı duodenal lup ile indüklenen pankreatitin belirgin olarak pankreatik ıslak ağırlığı arttırdığını ancak intravenöz loxiglumide uygulamasının pankreatik ıslak ağırlık üzerine olumlu etkisinin olmadığını bildirmektedirler (25).

Sonuç olarak; kapalı duodenal lup oluşturulmasından hemen sonra ratlara uygulanmaya başlanan kolesistokinin reseptör antagonisti Lorglumide serum amilaz ve lipaz seviyelerini belirgin düşürmekte, duktal rüptür, hemoraji ve yağ nekrozu gibi histolojik bulguların da daha az oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ratlarda kapalı duodenal lup ile indüklenen akut pankreatit üzerine kolesistokinin reseptör antagonistinin düzeltici etkisi olduğu söylenebilir; ancak kolesistokinin reseptör antagonisti ratlarda oluşturulan bu akut pankreatit modelinin laboratuvar ve histolojik bulgularını tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gordon L, Kauffman, Jr., and Conter, RL: Pancreatic exocrine function. In: *Modern Surgical Care: physiologic foundations & clinical applications* (2nd ed.), edited by Thomas A. Miller.

- Quality Medical Pub. Inc. 1998; 541-561.
2. Wank SA: Cholecystokinin receptors (editorial review). *Am J Physiol* 1995; 269: G628-G646.
 3. Tamas Takacs, Akos Pap. Perspectives of CCK antagonists in pancreatic research. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 1-8.
 4. Hahne WF, Jensen RT, Lemp GF, Gardener JD: Proglumide and benzotript: Members of a different class of cholecystokinin receptor antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6304-6310.
 5. Niederau M, Niederau C, Strohmeyer G, Grendell JH: Comperative effects of CCK receptor antagonists on rat pancreatic secretion in vivo. *Am J Physiol* 1989; 256: G1-G8.
 6. Makovec F, Chiste R, Bani M, Paccini MA, Setnikar I, Rovatti LA: New glutaramik acid derivatives with potent competitive and specific cholecystokinin-antagonistic activity. *Arzneim Forsch* 1985; 35: 1048-1051.
 7. Christoph Beglinger: Potential role of cholecystokinin in the development of acute pankreatitis. *Digestion* 1999; 60(suppl 1): 61-63.
 8. Shirohara H, Otsuki M: Plasma cholecystokinin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 249-254.
 9. Rätty S, Sand J, Laine S, Harmoinen A, Nordback I: Cholecystokinin in the early course of acute post-ERCP pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 560-565.
 10. Saluja A, Saito I, Saluja M, Houlihan MJ, Power RE, Meldosi J, Steer M: In vivo rat acinar cell function during submaximal stimulation with cerulein. *Am J Physiol* 1985; 249: G702-G710.
 11. Niederau C, Grendell JH: Role of cholecystokinin in the development and progression of acute pancreatitis and the potential of therapeutic application of cholecystokinin receptor antagonists. *Digestion* 1999; 60(suppl 1): 69-74.
 12. Makovec F, Bani M, Cereda R, Chiste R, Revel L, Rovatti LC, Setnikar I, Rovatti LA: Protective effect of CR1409 (cholecystokinin antagonist) on experimental pancreatitis in rats and mice. *Peptides* 1986; 7: 1159-1164.
 13. Ha SS, Satake K, Hiura A: Role of endogeneous and exogenous cholecystokinin in experimental acute pancreatitis induced in rats by the duodenal loop tecnique. *J Gastroenterol* 1996; 31: 404-413.
 14. Niederau C, Liddle RA, Ferrell LD, Grendell JH: Beneficial effects of cholecystokinin-receptor blockade and inhibition of proteolytic enzyme activity in experimental acute hemorrhagic pancreatitis in mice. Evidence of cholecystokinin as a major factor in the development of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 1986; 78: 1056-1063.
 15. Setnikar I, Bani M, Cereda R, Chiste R, Makovec F, Pacini MA, Revel L: Loxiglumid protects against experimental pancreatitis. *Arzneim-Forsch* 1987; 10: 1172-1174.
 16. 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.
 17. Nordback ICH, Clements JA, Cameron JK: The role of cholecystokinin in the pathogenesis of acute pancreatitis in the isolated pancreas preparation. *Surgery* 1991; 109: 301-306.
 18. Kosidlo S, Rydzewska G, Gabryelewicz A: The effect of a cholecystokinin receptor antagonist lorglumide on the proteinase-antiproteinase balance in taurocholate acute experimental pancreatitis (AEP) in rats. *Mater Med Pol* 1992; 24: 223-226.
 19. Leonhardt U, Seidensticker F, Fussek M, Stockmann F, Creutzfeldt W: Influence of the CCK-antagonist loxiglumid on bile-induced experimental pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 73-80.
 20. Niederau C, Borchard F, Lüthen R, Niederau M: Early development of experimental biliary pancreatitis and its amelioration by CCK-receptor blokade. *Hepato-Gastroenterology* 1996; 43: 1442-1453.
 21. Katsusuke Satake, Kuni Kimura, Takasi Saito: Therapeutic effects of loxiglumid on experimental acute pancreatitis using various models. *Digestion* 1999; 60(suppl 1): 64-68.
 22. Nevalainen TJ, Seppä A: Acute pancreatitis caused by closed duodenal loop in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 521-527.
 23. M.M.Ferrie, R.O'Hare and S.N.Joffe: Acute and chronic pancreatitis in the rat caused by a closed duodenal loop. *Digestion* 1978; 18: 280-285.
 24. Tani S, Itoh H, Koide M, Okabayashi Y, Otsuki M: Involment of endogenous cholecystokinin in the development of acute pancreatitis by closed duodenal loop. *Pancreas* 1993; 6: 291-297.
 25. Kimura K, Tominaga K, Fujii M, Saito T, Kasai H: Effects of loxiglumid on experimental acute pancreatitis in comparison with gabexate mesilate. *Arzneim-Forsch* 1998; 48(1): 65-69.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Orhan ÇELEN
Söğütözü cad. No.29/13,
Söğütözü 06520, ANKARA