

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Siçanlarda Oluşturulan Akut Pankreatit Modelinde Solunum Sistemi Komplikasyonlarının İncelenmesi

*The Pulmonary Complications in Rats
after an Experimentaly Induced Pancreatitis Model*

Dr.Kubilay KEMERTAŞ^{*}, Dr.Cemalettin ERTEKİN^{**}
Dr.Recep GÜLOĞLU^{**}, Dr.Kayıhan GÜNAY^{**}, Dr.İlgin ÖZDEN^{***}

ÖZET: Akut pankreatitin en önemli komplikasyonları solunum sistemi ile ilgili olanlardır. Sprague-Dawley erkek siçanların biliopancreatik kanalına transduodenal kateterizasyon ile %5'lik sodyumkolat perfüzyonu yapılarak akut pankreatit oluşturulmuştur. Her biri beşer kontrol hayvanı içeren onbeşer hayvanlık dört grup belirli zaman dilimlerinde (dört, sekiz, oniki ve yirmidört saat sonra) sakrifiye edilerek, amilaz, laktat dehidrojenaz (LDH), glikoz, hematokrit, kalsiyum, kan gazları ölçümü, pankreas ve akciğer dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi yapılmıştır. Pankreasta 4 saatlik grupta ödem ve nötrofil infiltrasyonu söz konusu iken, 24 saatlik grupta nekroz ve hemoraji ön plana çıkmıştır. Akciğerde de önce ödem ve lökosit infiltrasyonu, sonra alveollerde parçalanma, kanama ve kısmi nekroz gözlenmiştir. Ödematöz ve nekrotizan pankreatit dönemleri arasında geçen sürede amilaz, LDH ve pCO₂ sırasıyla 4.3 ve 1.5 kat artmış, kalsiyum ve PO₂ yarı yarıya azalmıştır. Sonuç olarak intraduktal sodyum kolat perfüzyonu ile zaman içinde ödemli şekilden nekrotizan şekile değişen akut pankreatit modeli kurulmuş ve pankreatitin şiddeti ile solunum sistemi komplikasyonlarının şiddeti arasında biokimyasal ve patolojik olarak kanıtlanabilen doğrusal bir ilişki olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, Pulmoner komplikasyonlar

SUMMARY: Pulmonary complications are the most important and frequent complications of acute pancreatitis. In this study acute pancreatitis was induced by infusing, via the transduodenal route, 5% sodium cholate into the biliopancreatic duct of male Sprague-Dawley rats. Four groups consisting from experiment and control animals (n=10 and n=5 respectively) were sacrificed 4, 8, 12 and 24 hours after the procedure, and serum amylase, lactate dehydrogenase (LDH), glucose, haematocrite, calcium levels and blood gases were measured. Pancreas and lung biopsy specimens were sent for

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Cemalettin ERTEKİN
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, Çapa-İSTANBUL

* Florence Nightingale Hastanesi,
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
**İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı,
***Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Çapa, İSTANBUL

histopathological section. The early changes observed in pancreas were edema and neutrophilic infiltration while necrosis and haemorrhage were dominant later. Pulmonary changes were parallel to the severity of pancreatitis. During the transition from edematous to necrotising pancreatitis serum amylase, LDH and pCO₂ were increased four, three and one and a half fold respectively, calcium and pO₂ were decreased by half. Finally, the acute pancreatitis model, exhibited transition from edematous to necrotising form with time and showed a direct relation between the severity of acute pancreatitis and pulmonary complications.

Key Words: Acute pancreatitis, Pulmonary complication

Normal şartlar altında kendi dokusu içinde inaktif olarak bulunan pankreas sindirim enzimlerinin herhangi bir etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreası sindirmeleri sonucu ortaya çıkan ve lokal, rejyonel ve sistemik yansımalar ile komplikasyonlara yol açabilen nonbakteriyel inflamasyona akut pankreatit denir.^{1,2,3,4} Tanımlanmasının üzerinden bir asırdan fazla süre geçmiş olmasına ve bu süre içinde yapılmış olan oldukça fazla klinik ve deneysel çalışmaya rağmen, akut pankreatitin patogenezi, etyolojik faktörler ile patogenezi arasındaki direkt ilişki ve tedavi konusunda hala kesin görüşler yoktur.^{1,5,6,7,8,9} Akut pankreatitte mortalite oranı tüm hastalar için %10 iken,^{4,10} kısa dönemdeki mortalite sebeplerinin başında vakaların %95'inde solunum sistemi komplikasyonları gelmektedir.¹⁰ 405 va-

kalık bir otopsi çalışmasında, pankreatit oluşturulan sonraki ilk yedi gün içinde ölenlerin %95'inde dominant patolojik bulgu pulmoner ödem ve konjesyonken, yedinci günden sonra ölenlerin %77'sinde patolojik olarak pankreas absesi ve multiorgan yetmezliği saptanmıştır.¹¹ Akut pankreatitte klinik olarak tanı konulduğu anda hastalık tamamen yerleşmiş durumda bulunmaktadır. Klinik çalışmalar ile hastalığın başlangıç aşamasını araştırmak oldukça güçtür. Biz, bu nedenle sıçanda akut pankreatit modeli kurarak, başlangıç aşamasında meydana gelen değişiklikleri ve hastalığın doğal seyri ile aynı modelde sıçanın akciğerlerinde oluşan değişiklikleri incelemeyi planladık. Devam eden ikinci çalışmada ise pankreatit tedavisinde kullanılan ilaçların akciğer komplikasyonlarını önlemedeki etkinlikleri araştırılmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızın deneysel bölümü 1995 yılında İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (DETAM), toplam 60 adet 250-300 gr.'lık erkek, Sprague-Dawley sıçan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırma dört grup üzerinde yapılmıştır:

1. 4 saatlik grup (Toplam 15 sıçan)
 - A. Pankreatit grubu (10 sıçan)
 - B. Kontrol grubu (5 sıçan)
2. 8 saatlik grup (Toplam 15 sıçan)
 - A. Pankreatit grubu (10 sıçan)
 - B. Kontrol grubu (5 sıçan)
3. 12 saatlik grup (Toplam 15 sıçan)
 - A. Pankreatit grubu (10 sıçan)
 - B. Kontrol grubu (5 sıçan)
4. 24 saatlik grup (Toplam 15 sıçan)
 - A. Pankreatit grubu (10 sıçan)
 - B. Kontrol grubu (5 sıçan)

Bütün gruplara genel olarak şu işlemler yapıldı. Her denek oniki saatlik açlık süresini takiben, ketamin anestezisi (15 mg/kg İM) ile uyutuldu. Asepsi-antisepsi kurralarına dikkat edilerek median laparotomi yapıldı ve bu an 0. saat olarak kabul edildi.

Grup 1-B, 2-B, 3-B ve 4-B'deki hayvanlara başka hiçbir işlem yapılmadan laparotomileri kapatıldı (sham operation). Grup 1-B'dekilere 4 saat, 2-B'dekilere 8 saat, 3-B'dekilere 12 saat ve 4-B'dekilere de 24 saat sonra relaparotomi yapılarak kan ve doku örnekleri alındıktan sonra denekler sakrifiye edildiler.

Grup 1-A, 2-A ve 3-A ve 4-A'daki deneklerde 0. saatte yapılan laparotomide safra pankreatiti oluşturuldu. Bunun için, 24 numara bir angiocath ile transduodenal olarak birleşik biliopankreatik kanal (BPK) kanülize edildi. İntrahepatik safra yollarına reflüyü önlemek için karaciğer hilusu düzeyinde safra yolu klempe edildi ve perfüzyon pompası ile BPK'a yerleştirilen kanülden pankreas kanallarına, hayvanın her 100 gr. ağırlığı başına birer dakikalık süreler için %5'lik sodyumtaurokolat solüsyonundan 0.1 ml. perfüzyon yapıldı.¹² Kanül çıkartılıp, duodenumdaki delik sütüre edildikten sonra, laparotomiler kapatıldı. Grup 1-A'daki deneklere 4 saat, 2-A'dakilere 8 saat, 3-A'dakilere 12 saat ve 4-A'dakilere 24 saat sonra relaparotomi yapılarak kan ve doku örnekleri alındıktan sonra, hayvanlar sakrifiye edildiler. (Grup 4-A'daki hayvanlardan ikisi yirmidört saatlik sakrifikasyon süresi dolmadan ölmüşler ve bunların yerine bu gruba iki yeni hayvan eklenmiştir).

Her denekten relaparotomi sırasında 2 cc heparinli ve 5 cc düz kan alınarak, kan gazları, serum glikoz, amilaz, kalsiyum, laktat dehidrojenoz ve hematokrit değerleri ölçülmüştür. Histopatolojik inceleme için de, pankreas ve akciğer dokuları çıkarılarak, ışık mikroskobunda hematoksilen-eosin ile boyanarak değerlendirildi. Değerlendirmede pankreas için ödem, hemorajik nekroz, lökosit infiltrasyonu, yağ nekrozu ve duktus hasarı (Nevalenien kriterleri)¹³, akciğer için ise ödem, hemorajik, lökosit infiltrasyonu, alveol ayrışması, bronşit-peribronşit ve nekroz gibi parametreler - ile +++ arasında skorlandı. Hiçbir değişiklik yoksa -, hafif değişiklik varsa +, orta dereceli değişiklik varsa ++ ve ileri derecede değişiklik varsa +++ olarak kabul edildi. Böylece her organ için 0 (en iyi) ila 18 (en kötü) arasında bir skor değeri oluşturulmuş oldu.

TABLO 1: Ortalama laboratuvar değerlerinin gruplara göre dağılım

Gruplar	Ami U/L	LDH U/L	Gli mg/dl	Htc %	Ca mmol/L	pO ₂ mmHg	pCO ₂ mmHg
1-A	2477.8±528.9	232.8±37.35	170±39.79	51.4±6.02	0.83±0.12	116.8±7.58	36.9±4.28
1-B	1501.4±43.13	198.2±10.87	119±11.53	48.8±1.92	0.91±0.02	118.2±2.39	30.6±2.07
2-A	4215.1±544.71	312±53.12	176.8±56.67	50.8±2.15	0.82±0.09	102.5±5.68	37.3±3.37
2-B	1597.2±10.64	203±16.28	134.6±5.55	48.8±1.92	0.90±0.01	117±2.21	30.6±1.67
3-A	6412.7±354.96	356.8±22.33	195.2±9.83	46.9±2.69	0.66±0.04	89.1±8.09	45±3.33
3-B	1609±8.66	175±12.96	143.2±5.93	45±1.58	0.96±0.04	115.8±3.35	31.4±1.52
4-A	10870±541.06	723.1±48.49	241±20.94	43.2±1.55	0.52±0.02	57±4.55	54.8±2.49
4-B	1564.6±34.52	195.8±8.84	142.6±2.96	45.2±2.17	0.98±0.07	109.2±6.72	32.8±1.92

Elde edilen bütün sonuçlar, ortalamaları ve \pm standart sapmaları tablolar halinde sunuldu. Gruplar arasındaki farkların anlamlılığı student t-testi ile hesaplandı. Yanılma olasılığı olarak $p=0.05$ düzeyi seçildi.

BULGULAR

Tüm gruplara ait laboratuvar değerlerinin ortalamaları Tablo 1'de sunulmuştur.

Grup 1-A'nın amilaz, glikoz ve pCO₂ değerleri grup 1-B'ye göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur.

Grup 2-A'nın amilaz, LDH ve pCO₂ değerleri Grup 2-B'ye göre anlamlı olarak yüksek; Htc, kalsiyum ve PO₂ değerleri anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) bulunmuştur.

Grup 3-A'nın 3-B'ye göre ve grup 4-A'nın da 4-B'ye göre amilaz, LDH, glikoz, pCO₂ değerleri anlamlı olarak yüksek, pO₂ ve kalsiyum değerleri anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) bulunmuştur.

Grup 2-A'da, grup 1-A'ya göre amilaz ve LDH düzeyleri anlamlı olarak yüksek, pO₂ düzeyleri anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) bulunmuştur.

Grup 3-A ve 4-A'da, grup 1-A'ya göre amilaz, LDH glikoz ve pCO₂ değerleri anlamlı olarak yüksek, Htc, kalsiyum ve pO₂ değerleri anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) bulunmuştur.

Grup 3-A'da 2-A'ya göre amilaz, LDH, glikoz ve pCO₂ değerleri anlamlı olarak yüksek, Htc, kalsiyum ve pO₂ değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup 4-A'da, 2-A'ya göre, amilaz, LDH, glikoz ve pCO₂ değerleri anlamlı olarak yüksek, Htc, kalsiyum ve PO₂ değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Dört, sekiz, oniki ve yirmidört saatlik pankreatit gruplarının histopatolojik skor ortalamaları Tablo 2'de sunulmuştur. Kontrol gruplarında normal mikroskopik bulgular saptandığı için, hepsinin histopatolojik skoru 0 olarak belirlenmiş ve tablo düzenlenmesi yapılmamıştır.

TABLO 2: Ortalama histopatolojik skorların gruplara göre dağılımı

Gruplar	Pankreasa ait skor	Akciğere ait skor
1-A	2.4±1.71	1.4±1.17
2-A	4.6±2.37	3.6±1.07
3-A	11.4±1.51	6.9±2.23
4-A	16.5±1.35	14.1±1.45

Grup 1-A'da: Pankreasta interlobuler ödem, çok az sayıda küçük fokal nekroz alanları, ekta-zik damarlar ve minimal kanama odakları ve eozinofilden zengin polimorf nüveli lökositler

(PNL), akciğerlerde ise ödem ve peribronşiyal lenf foliküllerinde büyüme saptanmıştır.

Grup 2-A'da; pankreasta ödem, stromada PNL'ler, ekzokrin duktuslarda belirgin genişleme ve epitelinde nekrobioz, damar lümeninde staz ve az sayıda küçük fokal nekroz alanları, akciğerlerde ödem, bronş epitelinde hafif proliferasyon ve PNL'ler saptanmıştır.

Grup 3-A'da; pankreasta orta derecede nekroz, çok belirgin kanama odakları, ödem ve yağ nekrozu alanları, akciğerlerde ödem, bronşit ve peribronşit, alveollerde fokal genişlemeler ve minimal kanama odakları saptanmıştır.

Grup 4-A'da; pankreasta çok belirgin kanama odakları, hemorajik ağırlıklı ağır parankim nekrozu ve ödem, akciğerlerde ödem, alveollerde parçalanma, fokal nekroz alanları, bronşit ve peribronşit, alveol ve interstisyum içinde kanama odakları belirlenmiştir.

Histopatolojik skorların değerlendirilmesi yapıldığında, her grupta bir diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ($p < 0.05$) saptanmıştır.

TARTIŞMA

Pankreas asiner hücrelerinde inaktif olarak sentezlenip, depolanırken, proteolitik bir süreç sonucunda duodenum yerine pankreas parenkimi içerisinde aktif hale geçerek pankreatit tablosuna yol açan proenzimler içerisinde en önemlisi tripsinojendir. Bu madde tripsin haline geçtikten sonra, diğer proenzimler olan kimotripsin, karboksipeptidaz, elastaz ve fosfolipaz A'yı aktif hale geçirir.^{1,2,5,7,8,14}

Tripsinojenin tripsin haline geçişi insanlarda gösterilememiş olmakla birlikte, bunu hayvan modellerinde yapmak mümkün olmuştur.⁴ Sığırlarda, %5'lik ethionin ile tamamlanmış cholinden fakir diyetle beslenme yapılarak^{15,16,17,18} ve bir kolesistokininin analogu olan ceruleini supramaksimal dozda vererek,^{19,20,21} elde edilen pankreatit modellerinde, tripsinojenin pankreas içindeki aktivasyonunda lizozomlardaki proteazların ve

bunlardan da asit ortamda özellikle katepsin-B'nin önemli rol aldığı, ayrıca lizozomal elastazın da üzerinde durulması gerektiği savunulmuştur.^{22,23}

Akut pankreatit konusunda, insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar, hastalığın tanısı konulduktan sonra gerçekleştirilebilirdiği için, daha çok tedavi ve özellikle de cerrahi tedavi üzerinde yoğunlaşmıştır. Halbuki kesin tedavi için, etyopatogenezi çok iyi ortaya koymak gerekir. Bu nedenle son yıllar içinde hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar artmıştır.

Diyet modeli^{18,24,25} ile hemorajik ve nekrotizan, cerulein modeli ile ödematöz^{19,26}, BPK bağlanarak²⁷, kapalı duodenal loop yöntemi oluşturularak^{24,27} ve BPK'a sodyumkolat enjeksiyonu yapılarak^{28,29} değişik şiddetlerde pankreatit oluşturulabilir. Genellikle yirmidört saat sonundaki bulguların değerlendirildiği bu modellerin çoğunda, pankreatite engel olmak amacı ile denenen maddelerin biokimyasal ve histopatolojik parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Biz ise çalışmamızda, pankreatitin başlangıcından sonuna kadar geçen süre içinde meydana gelen biokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri kademe kademe inceleyerek, akut pankreatitin doğal sürecini ortaya koymayı amaçladık.

Pankreas kanalına retrograd olarak sodyumkolat perfüzyonu yaptığımız modelimizde, Reber ve arkadaşlarının³⁰ tarif ettiği gibi safranin duktal mukoza bariyerini doğrudan hasara uğratması sonucu parenkim üzerine direkt etki ile ve sindirim enzimlerinin aktivasyonu ile pankreatit oluşmuştur. Dört, sekiz, oniki ve yirmidört saatlik gruplarda parametreler arasında anlamlı farklar ortaya çıkmıştır. Pankreatit başlangıcından sonuna doğru geçen süre içinde, amilaz, LDH, glikoz ve pCO₂ değerlerinde giderek artışı, kalsiyum ve pO₂ değerlerinde giderek azalışı pankreas histopatolojisinde ödemden nekroza dek ağırlaşan bir tablo oluşmuştur. Bu model ilk sekiz saat içinde ödematöz, oniki ila yirmidört saat arasında da nekrotizan pankreatit geliştirileceğini söyleyebiliriz.

Akut pankreatitin en önemli komplikasyonlarından birisi, solunum yetmezliğidir. Pulmoner komplikasyonlar erken dönemdeki (ilk yedi gün) ölümlerin sebeplerinin %95'ini oluştururlar.¹⁰ Akut pankreatit nedeniyle ölmüş 228 hastanın otopsisini içeren bir çalışmada, erken ölümlerin sebebi olarak pankreatojenik şokun yol açtığı enzimatik poliserozit, akut pulmoner trombohemorajik komplikasyonlar ve parenkimatöz organlarda meydana gelen dejeneratif değişiklikler, geç ölümlerin sebebi olarak ise pankreasın pürülan-nekrotik destrüksiyonu, retroperitoneal abse, pürülan peritonit, sindirim kanalı fistülleri ve erozif hemorajiler gösterilmiştir.³¹

Akut pankreatitte solunum sistemi hastalığı dört şekilde karşımıza çıkabilir:

1. Radyolojik bulgular vermeyen erken hipoksi
2. Nonspesifik radyolojik bulgularla beraber seyreden respiratuvar yetmezlik
3. Pulmoner ödem
4. Sistemik sepsise sekonder gelişen respiratuvar yetmezlik.³²

Erken hipoksi, ilk 48 saatte ve pankreatitin şiddetine bağımlı olmadan meydana gelir. Hipokarbi ile birlikte dir. Akciğer radyografisi normaldir. Arteriyel oksijen basıncı bu dönemde hastaların %38'inde 66mmHg'nin altında³³, hastaların %45'inde de 50mmHg'nin altında³² bulunmuştur. Bu dönemde diffüzyon kapasitesi bozulur, kompliyans ve vital kapasite azalır, hava yolu direnci artar, patolojik olarak konjesyon mikroatelektazi ve mikroinfarktüs alanları görülür. Çalışmamızda, erken döneme tekabül eden 4 saatlik grupta hakim olan bulgu ödemken, lökosit infiltrasyonu çok nadir, nekroz hiç görülmemiştir.

İlk 48 saati geçirebilen hastaların %30-60'ında radyolojik olarak gösterilebilen pulmoner komplikasyonlar başlar. Burada erken hipoksi döneminin aksine, pulmoner komplikasyonların şiddeti ile pankreatitin şiddeti arasında paralellik vardır. Atelektazi, bibaziler infiltrasyon, diafragma elevasyonu, pnömoni gözlenir. Çalışmamızda sekiz ve oniki saatlik gruplarda ödeme ek olarak lökosit infiltrasyonu, bronşit ve peribronşit hali ön plana çıkmıştır. Pankreatit atağının başlamasından 2-4 gün sonra hastaların %10-30'un-

da nonkardiojenik pulmoner ödem başlar. Radyolojik olarak pulmoner vasküler konjesiyon, perihiler infiltrasyon ve pulmoner ödem görüntüsü vardır. Klinik olarak ARDS'ye benzer, fakat sepsis rol almadan hızla gelişir.

Sistemik sepsis sonrası gelişen solunum yetmezliği tablosu ise gerek klinik bulgular, gerek radyoloji ve patolojik bulgular açısından ARDS'ye benzerdi. Bu dönemlerde akciğerlerde hemoraji alanları alveoler membranda yırtılmalar, damarlarda PNL birikimi görülür. Çalışmamızda 24 saatlik grupta hemoraji, nekroz ve alveol ayrışması, ödem ve lökosit infiltrasyonuna eklenen patolojik bulgulardır.

Akut pankreatitte pulmoner komplikasyonların patogenezi açıklanırken, akla ilk gelen alveoler kapiller permeabilitenin bozulmasıdır. Lipaz tarafından trigliseridlerden açığa çıkan serbest yağ asitleri alveoler kapiller membran doğrudan toksik etkilidirler. Ayrıca pankreas tarafından salgılanan fosfolipaz A2 lesitini lizolesitin ve yağ asidine parçalayarak pulmoner sulfaktanın yapısını bozar. Üçüncü bir mekanizma da akut pankreatitte serbestleşen kininler ve vazodaktif aminlerin alveolar kapiller membran permeabilitesine olan etkileridir. Son olarak pankreatik proteolitik enzimler pulmoner vasküler mikrotrombozlara yol açarlar.^{32,33}

Akut pankreatitte akciğerlerde; Willemer ve arkadaşları³⁴ kapiller damarlarda PNL birikimini, alveoler endotelial hücre hasarı ve vasküler permeabilite artışı; Rosen ve arkadaşları³⁵ ödem, hemoraji ve alveol membranlarındaki yırtılmaları; Hirota ve arkadaşları³⁶ vasküler permeabilite artışı, Kelly ve arkadaşları³⁷ mirovasküler yapıdaki bozulmayı, Vasilescu ve arkadaşları³⁸ hemoraji, PNL akümüasyonu ve mikrotrombozları; Zheng ve arkadaşları³⁹ lipid peroksidasyonunu, alveoler hemorajiyi ve PNL infiltrasyonunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda oluşturduğumuz pankreatit modelinde, pankreatitin doğal sürecine paralel olarak gelişen pulmoner komplikasyonlara ait doğal süreci de ortaya koymayı başardık. Pankreatitin başlangıcından sonuna kadar geçen süre içinde

pO₂ değerleri giderek azalmış, pCO₂ değerleri giderek artmış ve histopatolojik olarak akciğerlerde ödemden alveoler parçalanmaya giderek ağırlaşan bir tablo oluşmuştur. Ödemli pankreatit döneminde akciğerlerde ödem ve PNL infiltrasyonu, nekrozlu ve hemorajik pankreatit döneminde ise akciğerlerde alveol ayrışması, alveol içi ve interstisyum kanaması ve nekroz alanları gözlenmiştir.

Sonuç olarak, intraduktal sodyumkolat enjeksiyonu ile zaman içinde ödemli şekilden hemorajik ve nekrotizan şekile kadar değişik derecelerde ortaya çıkabilen bir akut pankreatit modeli kurulmuş, bu model ile akut pankreatitin ve buna bağlı olarak gelişen pulmoner komplikasyonların doğal süreci ortaya konmuş, pankreatit şiddeti ile solunum sistemi komplikasyonlarının şiddeti arasında biokimyasal parametreler ile izlenebilecek olan doğrusal bir ilişkinin olduğu gösterilmiş ve akut pankreatitte gelişen pulmoner komplikasyonların önlenmesinde kullanılabilecek olan bazı maddelerin denenebilmesi için bir temel ortam hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Glazer G: Contentious issues in acute pancreatitis In: Glazer G, eds. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management. London: Baillare Tindall 1988:1-36.
2. Howard JM: Pancreatitis. Multiple diseases with multiple causes and varying natural histories. A progress report based on a clinical review. In: Howard JM, eds. Surgical diseases of the pancreas. Washington: Leo and Febiger 1987:171-228.
3. Lankisch PG: Aetiology of acute pancreatitis. In: Glazer G, eds. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management. London: Baillare Tindall, 1988:167-181.
4. Reber HA: Pancreas. In: Schwartz S, eds. Principles of surgery. New York: Mc Graw Hill 1994, 1401-1432.
5. Austin JL, Reber HA: Pathophysiology of acute pancreatitis. In: Howard JM, eds. Surgical diseases of the pancreas. Washington: Leo and Febiger 1987, 377-385.
6. Reber HA: Alcoholic pancreatitis. In: Howard JM, eds. Surgical diseases of the pancreas. Washington: Leo and Febiger 1987, 284-296.
7. Sanfey H, Sarr MG, Bulkley GB: Oxygen derived free radicals and acute pancreatitis; a review. Acta Physiol Scand 1986, 548:109-118.
8. Steer ML, Meldoles J, Figarella C: Pancreatitis, the role of lysozymes, Dig Dis Sci 1984, 29:934-938.
9. Steer ML: Search for the trigger mechanism of pancreatitis. Gastroenterol 1984:764-765.
10. Yeo CJ, Cameron JL: Acute pancreatitis. In: Zuidema GD, eds. Shalkelford's surgery of the elementary tract. Philadelphia: Saunders company 1991:19-36.
11. Renner LG, Savage WT, Pantoja JL: Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. Dig Dis Sic 1985, 30:1005-1006.
12. Arguello JM, Rueda JC, Landa I: Role of prostoglandin E2 in acute necrotizing pancreatitis and its relationship to treatment with somatostatin. Br J Surg 1992, 79:118-120.
13. Armstrong CP, Taylor TV, Torrance HB: Pressure, volume and the pancreas. Gut 1992, 26:615-624.
14. Trapnell JE, Imrie CW: Special studies of therapy of acute pancreatitis. In: Howard JM, eds. Surgical diseases of the pancreas. Washing: Leo and Febiger 1987:461-475.
15. Gilliland L, Steer ML: Effect of ethionine on digestive enzyme synthesis and discharge by mouse pancreas. Am J Physiol 1980, 239:418-426.
16. Greenbaum LM, Hirsckowitz A: Endogenous cathepsin activates trypsinogen in extracts of dog pancreas. Proc Soc Exp Biol Med 1961, 107:74-76.
17. Koike H, Steer ML, Meldoles J: Pancreatic effects of ethionine; blockade of exocytosis and appearance of cnophagy and autophagy precede cellular necrosis. Am J Physiol 1982, 242:297-307.
18. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS: Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline deficient diet. Am J Pathol 1975, 79:465-480.
19. Lampel M, Kern HF: Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of pancreatic secretagogue. Virchows Arch 1977, 373:97-117.
20. Saluja AK, Saito K, Saluja M: In vivo rat pancreatic acinar cell function during supramaksimal stimulation with cerulein. Am J Physiol 1985, 249:6702-6710.
21. Wantanabe O, Baccino FM, Steer ML: Effects of supramaksimal cerulein stimulation on ultrastructure of rat pancreatic aciner cell: Early morphological changes during development of experimental panceratitis. Am J Physiol 1984, 246:457-467.
22. Korsten MA, Dlugozs JW, Saeli J: Inhibition of cathepsin B reduces the severity of experimental pancreatitis in the rat Gastroenterol 1990, 98:223-226.
23. Gross V, Scholmerich J, Leser HG: Granuloct elastase in assesment of severity of acute pancreatitis. Dig Dis Sci 1990, 35:97-105.
24. Fortzik T, Lewandowski KB, Fernandez CC: Evidence for extraluminal trypsihogen activation in three different models of acute pancreatitis. Surgery 1994, 115:698-702.
25. Neiderau C, Liddle RA, Ferrell LD: Beneficial effects of cholecystokinin reception blockade and inhibition of proteoltic enzyme activity in experimental acute hemorrhagic pancreatitis in mice. J Clin Invest 1986, 78:1056-1060.
26. Neidurau C, Ferrell LD, Grendell JH: Caerulein induced acute necrotizing pancreatitis in mice, protective effects of proglumide, benzotript and secretin. Gastroenterol 1985, 33:247-255.
27. Pozsar J, Bergen J, Simon K: Influence of bile on the severity of acute experimental pancreatitis induced by closed duodenal loop in rat. Acta Chir Hung 1993, 33:247-255.
28. Kusterer K, Enghofer M, Pochmann T: The effect of somatostatin, gabexate mesilate and dextran 40 on the microcirculation in sodiumtaurocholate induced pancreatitis. Acta Physiol Hung 1992, 80:407-105.
29. Schwedes U, Althoff PH, Klempa I: Effect of somatostatin on bile induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Horm Metab Res 1979, 11:655-658.
30. Reber HA, Farmer RC, Maslin SC: Effects of bile on the permeability of the pancreatic duct of macromoleculs. Gastroenterol 1982, 82:1156-1160.
31. Titova GP, Megomedov MK: Clinico-anatomical analysis of

- the complications and causes of death in pancreonecrosis. Arch Pathol 1985, 47:65-70.
32. Rattner DW, Warshaw AL: Acute pancreatitis. In: Morris PJ, Malt RA, eds. Oxford textbook of surgery. New York: Oxford University Press 1994:1289-1298.
 33. Ranson HC: Acute pancreatitis. In: Schwartz S, Ellis H, eds. Maingot's abdominal operations. Connecticut:Appleton and Lange 1990:1555-1566.
 34. Willemer S, Feddersen CO, Kerges W: Lung injury in acute experimental pancreatitis in rats. Int J Pancreatol 1991, 8:305-321.
 35. Rosen HR, Tuchler H: Pulmonary injury in acute experimental pancreatitis correlates with elevated levels of free fatty acids in rats. HPB Surg 1992, 6:79-90.
 36. Hirota T: An experimental study on the pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. Nippa Geka Hokan 1991, 60:299-315.
 37. Kelly DM, Mc Entee GP, Mc Geaney KF: Pulmonary microvasculature in experimental acute hemorrhagic and oedematous pancreatitis. Br J Surg 1991, 78:1064-1067.
 38. Vasilescu C, Tasca C: Acute experimental pancreatitis morphological evidence for the development of a multiorgan failure syndrome. Rom J Morphol Embryol 1991, 37:25-29.
 39. Zheng SS, Wei JJ, Wu HG: Experimental study on pulmonary injury related to oxygen derived free radicals in acute necrotising pancreatitis in dogs. Chin Med Engl 1994, 107:137-141.