

## SAFRA VE PANKREATİK KANAL OBSTRÜKSİYONLARININ PANKREATİT OLUŞUMUNA ETKİSİ

### ACUTE PANCREATITIS BY LIGATION OF COMMON BILE AND PANCREATIC DUCT

Dr.Orhan DEMİRCAN\* Dr.Hüsnü SÖNMEZ\* Dr.Canan ERSÖZ\*\* Dr.Asena ATAY\*

**ÖZET:** Bu çalışmada pankreas ve safra yolu obstrüksiyonunun pankreatit oluşumuna etkisi araştırıldı. Sıçanlar sham grubu (A), ana safra kanalı (ASK) ligasyonu (B), ASK'nun pankreatik kısmın ortasından ligasyonu (C), ASK ve PK'nın duodenuma açıldığı noktadan ligasyonu (D) ve duodenumun proksimal ve distalinin ligasyonu (E) şeklinde 5 gruba ayrıldı. Sıçanlardan bilirubin, alkalen fosfataz, kalsiyum, amilaz, laktik dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ölçümleri için 6. ve 36. saatlerde kan alındı. Sıçanlar 36. saatte sakrifiye edilerek pankreasları eksize edildi, yaş ağırlıkları tartıldı, histopatolojik olarak incelendi. Pankreatitin şiddeti D grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuç olarak, pankreatit gelişen sıçanlarda amilazın yanında LDH ve CRP'nin erken dönemde yüksek bulunmasının spesifik olmamakla beraber akut pankreatit tanısı konulmasında yararlı olacağı düşünüldü. Pankreatik kanal içerisine safra reflüsünün ve kolesistokinin'in obstrüksiyonla meydana gelen akut pankreatitin patogenezinde önemli rol oynadığı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Pankreatit, Safra Kanalı, Pankreatik Kanal, Obstrüksiyon

**SUMMARY:** In this study, the effect of common bile and pancreatic duct obstruction were evaluated in the development of acute pancreatitis. Rats were divided into the following groups; group A: Sham ligation, group B: Ligation of common bile duct, group C: Common bile duct ligation in middle portion of pancreas, group D: Ligation of common bile-pancreatic duct (adjacent to the duodenal wall), group E: Duodenum ligation (proximal and distal). Their blood was collected for measurement of amylase, lactic dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), bilirubin, alkaline phosphatase, calcium concentration at 6th and 36th hr after operation. The rats were killed at 36 hr. Each pancreas were excised, weighed and processed for histological examination, the severity of pancreatitis was evaluated. The severity of pancreatitis was significantly increased in group D compared to that in other groups. Amylase, LDH and CRP were found as biochemical markers in early period. We are considered that bile reflux into pancreatic ductal system and cholecystokinin play a role in the pathogenesis of bile and pancreatic duct obstruction-induced acute pancreatitis.

**Key Words:** Acute pancreatitis, Bile Duct, Pancreatic Duct, Obstruction.

Pankreatik kanal obstrüksiyonu, pankreasın hipersekresyonu, safra reflüsü ve iskemi akut pankreatitin patogenezinde rol oynayan önemli faktörlerdir (1-7). Safra taşının terminal bilopankreatik kanala geçişiyle safra taşı pankreatitine neden olduğuna inanılmasına rağmen taşın kanala geçişiyle pankreatiti başlatabileceği tanımlanamamıştır. Bu konuyla ilgili 3 teori vardır; 1- Taş, bilopankreatik ortak kanal yoluyla pankreatik duktal kanal içerisine safra reflüsüne neden olmaktadır (3). 2- Taş, duodenal sıvının pankreatik duktal sisteme reflüsüne yol açar

(8). 3- Taşın obstrüksiyonu veya sfinkterik ödem ve spazm pankreatik duktal obstrüksiyon ve duktal hipertansiyona neden olur (9). Duktal obstrüksiyonun uzun sürmesi asiner atrofiye ve fibrozise neden olur. Pankreatik kanalın kısa süreli obstrüksiyonu orta derecede ödeme neden olacağı belirtilmektedir (10,11).

Sıçanlarda pankreatik kanal obstrüksiyonu ile meydana gelen pankreatitte safranin barsağa akamaması durumunda pankreatitin şiddetinin arttığı belirlenmiştir (12). Sıçanlarla yapılan çalışmada safranin ve pankreatik sıvının duodenuma akışı engellendiğinde sirkülasyondaki kolesistokinin (CCK) miktarının arttığı belirlenmiş olup, duodenal mukozadan salınan CCK'nin ekzokrin pankreası uyarak büyük volümde sıvı ve enzim sekresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (13-14). Uyarılan pankreas salgılarının artacağı ve obstrüksiyonla oluşan pankreatitin şiddetinin artmasına neden olacağı öne sürülmektedir. Kanal obstrüksiyonlarının potansiyel önemi nedeniyle bu

\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD.,

\*\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD..

**Yazışma Adresi: Dr.Orhan DEMİRCAN**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı 01330 Balcalı /Adana.

Uluslararası Avrupa Hepatopankreato-Bilier Cerrahi Kongresinde sunulmuştur (Hamburg-1997).

konuda bir çok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada ana safra kanalı, pankreatik kanal ve duodenum obstrüksiyonlarının pankreatit oluşumuna etkisi ve erken dönem önemli biyokimyasal parametrelerle pankreatitin şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı.

#### MATERYEL-METOD

Bu çalışma Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (TIPDAM)'nde yapıldı. Ağırlıkları 190-250 gr. arasında değişen 63 Wistar-Albino sıçana eter anestezisi altında orta hat laparotomisi yapıldı. Laparotomi yapılmayan 7 sıçan kan değerleri standardizasyonu ve pankreas histolojisi açısından değerlendirmek amacıyla kontrol grubu olarak kullanıldı. Laparotomi yapılan sıçanlar 5 gruba ayrıldı.

Grup A:Sham grubu. 5 sıçan kullanıldı. Safra yolları ve pankreatik kanallar prepare edildi.

Grup B:17 sıçan kullanıldı. Ana safra kanalı ligasyonu yapıldı (Şekil-1 B).

Grup C:17 sıçan kullanıldı. Ana safra kanalı pankreatik kısmın ortasından bağlandı (Şekil-1 C).

Grup D:11 sıçan kullanıldı. Safra ve Pankreatik kanalın duodenuma açıldığı noktada ligasyon uygulandı (Şekil-1 D).

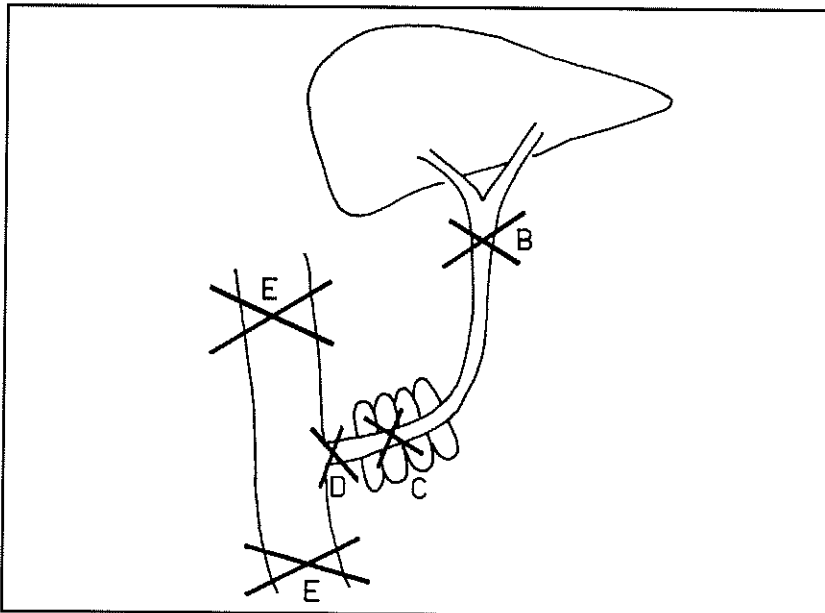
Grup E: 13 sıçan kullanıldı. Safra kanalı ve pankreatik kanalın açılma yeri ligasyon alanı içerisinde kalacak şekilde duodenum proksimal ve distalinden ligatüre edildi (Şekil-1 E).

Laparotomi sonrası sıçanlar standart diet ve su ile beslendi. Sıçanlardan 6 ve 36. saatlerde amilaz, alkalin fosfat (AF), bilirubin, kalsiyum, laktik dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ölçümleri için kan alındı. 36. saatte sıçanlar sakrifiye edildi. Pankreas eksize edilerek yaş ağırlıkları tartıldı. Pankreastan kesitler alındı, hematoksilen-eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskopu altında değerlendirildi. Pankreatitin şiddeti 0 ile 8 arasında skorlandı. Nötrofil infiltrasyonunun (0-3), ödemin (0-2) ve asiner hücre nekrozunun (0-3) derecesi pankreatit skorunu oluşturdu. Sonuçlar student-t testi ile değerlendirildi.

#### SONUÇLAR

B grubundan 5, C grubundan 7, D grubundan 1, E grubundan 8 sıçan kan almaları sonrasında öldü. Serum amilaz, AF, bilirubin, kalsiyum, LDH, CRP 6. ve 36. saat değerleri tablo-I'de görülmektedir. Serum amilaz değerleri sham grubu ve kontrol grubunda benzer idi. Ana safra kanalının bağlandığı B grubunda kontrol ve sham grubundan yüksek bulundu. Ana safra kanalının pankreas kanallarının ortasına gelen noktadan bağlandığı C grubunda ve duodenumun bağlandığı E grubunda, A(sham) ve B(ana safra kanalının bağlandığı) gruplarına göre amilaz değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p<0,01$ ). Ana safra kanalının ve pankreatik kanalın duodenuma açıldığı noktadan ligasyon uygulanan D grubunda amilaz değerleri diğer gruplara oranla oldukça yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Erken dönem (6.saat) LDH düzeyleri B

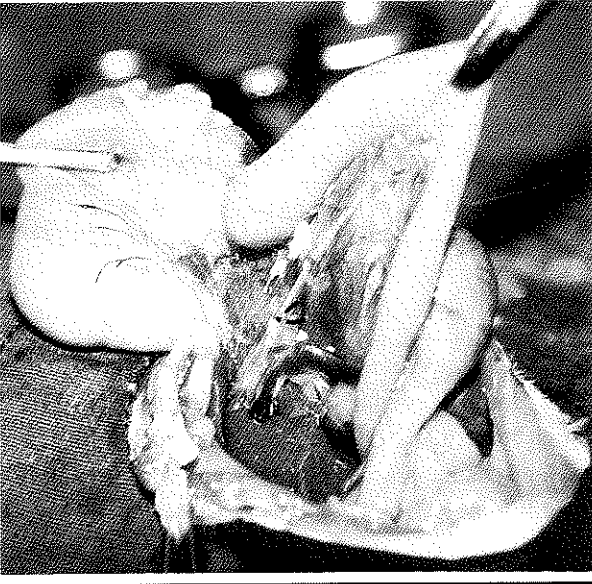
**Şekil-I: Sıçanda safra, pankreas kanalları ve duodenumun yapısı. B) Ana safra kanalı ligasyonu, C)Ana safra kanalı pankreatik kısmın ortasından ligasyonu, D) Ana safra ve pankreatik kanal ligasyonu, E)Duodenum ligasyonu**



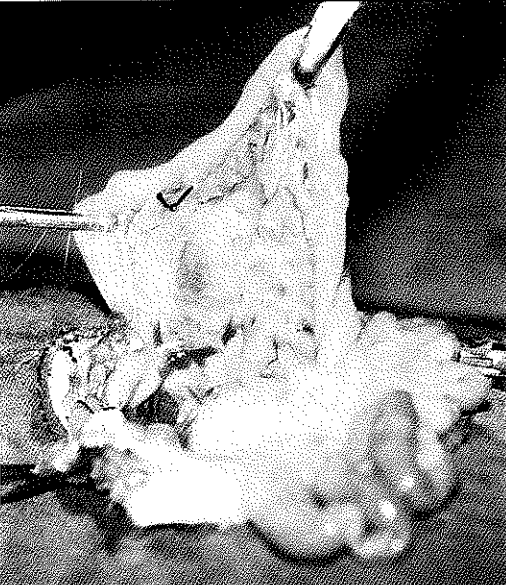
(ana safra kanalının bağlandığı) grubunda sham grubuna göre, C grubunda sham ve B grubuna göre, D ve E grubunda ise diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,01$ ). 36. saat LDH düzeyleri arasında ise anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Erken dönem (6.saat) C-RP düzeyi C, D ve E gruplarında diğer gruplara, B grubunda ise sham grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,01$ ). Geç dönem (36.saat) C-RP düzeyleri D grubunda diğer gruplara göre, C ve E grubunda A ve B grubuna göre, B grubunda ise A grubuna göre anlamlı ola-

rak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). AF ve bilirubin değerleri safra kanallarının bağlandığı gruplarda yüksek bulundu. Kalsiyum değerleri arasında fark saptanmadı. Otopside B grubunda hafif enflame pankreas (Resim-I), D grubunda ise ileri derecede ödem ve enflamasyon saptandı (Resim-II). Pankreasın yaş ağırlığı ve pankreatit skorları tablo-II'de görülmektedir. Pankreasın yaş ağırlığı C ve D gruplarında A, B ve E grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,01$ ). Pankreatitin histopatolojik skorları D grubunda diğer gruplara göre, C grubunda A,B ve E grubuna göre, E grubunda A ve B grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Resim-III'de B grubundaki sıçana ait pankreas örneğinde PNL infiltrasyonu ve dilate duktuslar izlenmekte, resim-4'de D grubuna ait pankreas örneğinde ise yaygın asiner nekroz görülmektedir.

**Resim-I: Ana safra kanalı ligasyonu uygulanan sıçanda duodenal ans içerisinde minimal enflamasyon görülmektedir.**



**Resim-II: Ana safra ve pankreas kanalı ligasyonu uygulanan sıçanda ileri derecede ödem ve enflamasyon görülmektedir.**



#### TARTIŞMA

Birleşik kanalın obstrüksiyonu ile safra kanalından pankreatik kanal içerisine reflü sonucu pankreatitin başladığı öne sürülmektedir. Birleşik kanal teorisi olarak adlandırılan bu duruma bazı itirazlar bulunmaktadır. Pankreatik kanal içerisine safranın normal basınçta retrograd akımının pankreatik nekroz oluşturmadığı belirtilmektedir (15,16). Birleşik kanal teorisine diğer itirazlar ise, safra taşı pankreatiti bulunan bazı hastalarda reflüye izin veren birleşik kanalın bulunmaması (17), kanal obstrüksiyonu sonrasında pankreatik kanal basıncının safra kanalı basıncından yüksek olduğunun belirlenmesi olarak gösterilmektedir (18,19). Bu noktadan yola çıkan bazı araştırmacılar pankreatit ve CCK arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Safra ve pankreatik sıvının duodenuma akışının kesilmesi duodenumdan CCK salınımının feedback inhibisyonunu ortadan kaldırır ve sirkülasyondaki CCK konsantrasyonunu artırır. Yüksek doz CCK veya analoğu cerulein verilmesi akut ödematöz pankreatite neden olduğu saptanmıştır (20). CCK reseptör blokörlerinin hiperamilazemiye ve pankreasın ekzokrin fonksiyonunu ortadan kaldırdığı, ceruleinle oluşturulan pankreatit modelinde gösterilmiştir (20). Safranın ve pankreatik sıvının duodenuma akışının engellendiği durumlarda duodenumdan CCK salınımının arttığı, ekzokrin pankreasın aşırı uyarılmasına neden olduğu ve obstrüksiyonla oluşturulmuş pankreatitin şiddetinin arttığı belirtilmektedir (21). Yalnız safra kanalı obstrüksiyonu veya pankreatik kanal obstrüksiyonuna karşın, kombine obstrüksiyonda CCK salınımının ve pankreatitin şiddetinin daha fazla arttığı belirlenmiştir (22,23). Son yıllarda yapılan çalışmalarda birleşik safra yolu ve pankreatik kanalın ligasyonu sonrası ilk 24 saatte morfolojik değişikliklerin meydana geldiği saptanmıştır (24).

Tablo-I: Sıçanlardan alınan kan örnekleri sonuçları

	Saat	Kontrol	A (Sham)	B (ASKL)	C (ASPKL)	D (ASKPL)	E (DO)
Amilaz (SU/dl)	06	1390±623	2179±943	3410±1889	5281±3703	10011±3621	5388±3298
	36	1420±714	1862±654	3432±5182	6687±3391	11269±3480	5732±2710
LDH (U/L)	06	1360±810	2671±1586	4279±2758	5821±4534	7150±1700	6965±3202
	36	1240±714	1321±257	1226±1762	1360±810	1336±706	1693±1312
CRP (mg/L)	06	-	1,2±0,7	8,6±6,7	13±17,5	13,3±4,0	12,0±14,0
	36	-	-	1,2±2,6	6,0±8,0	9,3±6,7	5,4±4,7
AF (U/L)	06	375±311	209±115	240±198	191±109	303±152	197±130
	36	347±184	324±168	458±384	354±131	819±505	1307±693
Bilirubin (mg/dl)	06	0,7±0,1	0,6	1,7±1	0,9±0,5	1,4±1,3	1,6±1,2
	24	0,8±0,1	0,8±0,4	4,5±3,7	6,4±2,1	9,4±3,7	7,5±5,2
Kalsiyum (mg/dl)	06	10,6±1,9	10,3±0,9	11±2,4	9,9±1,5	9,9±1,4	11,2±3,8
	36	9,8±1,4	10,1±0,2	11,1±1,6	10,2±1,6	12,9±2,8	11,6±2,2

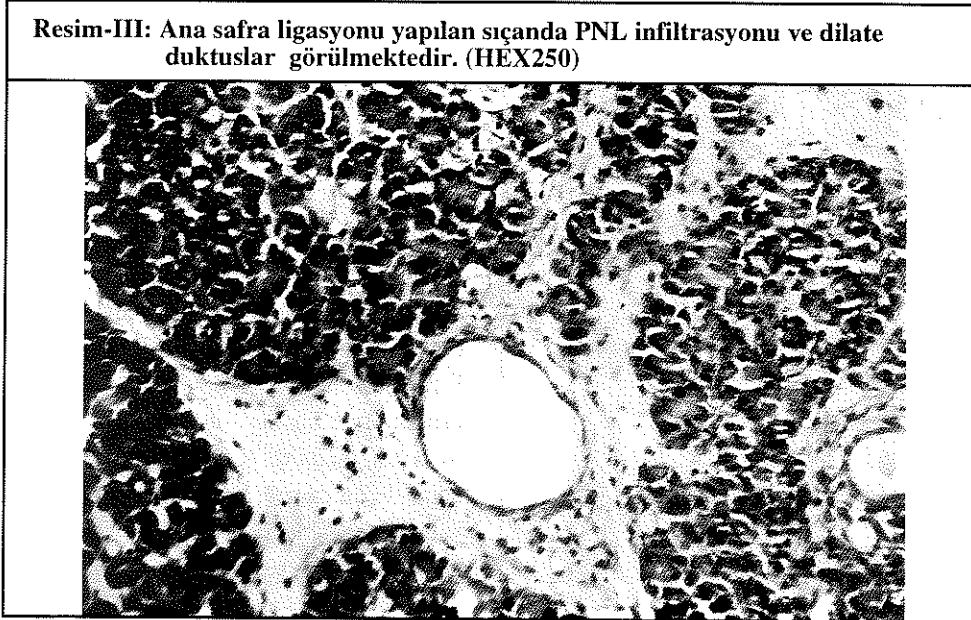
AF: Alkaleen fosfataz, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktik dehidrogenaz

Tablo-II: Pankreas yaş ağırlığı ve pankreatit skorları

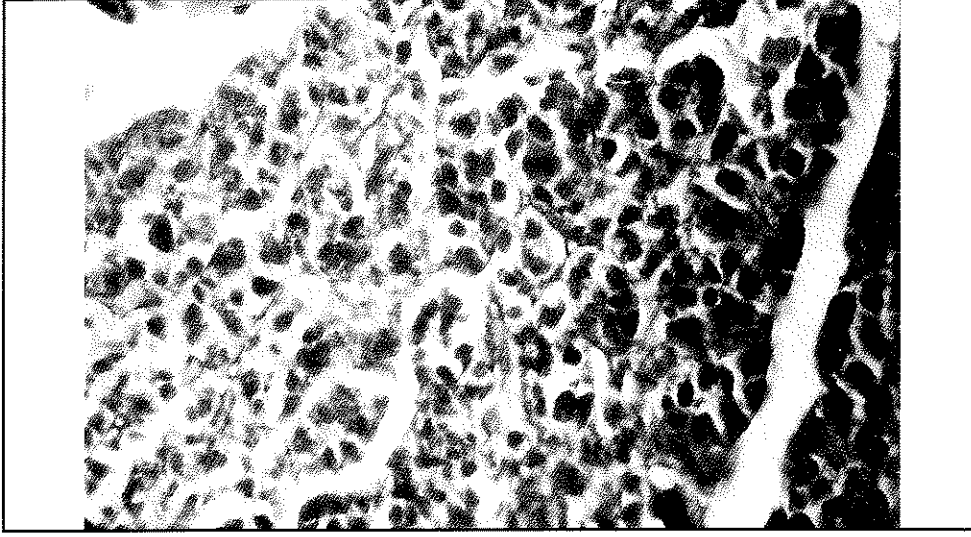
Grup	Pankreasın yaş ağırlığı (gr)	Pankreatit skoru
A	0,95±0,36	0,6±0,24
B	1,10±0,16	1,6±0,65
C	1,54±0,56	5,5±0,54
D	1,62±0,50	6,7±0,97
E	1,35±0,40	4,2±1,20

Çalışmamızda pankreas ve safra kanalı obstrüksiyonunu takiben 36 saat sonunda değişik şiddetlerde pankreatit geliştiği belirlendi. Lerch ve arkadaşları (24) pankreatik kanal ligasyonu sonrası 3 saat içerisinde asiner hücre nekrozu, 12 saat içerisinde yağ nekrozu, hemoraji ve inflamasyonun geliştiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda ana safra kanalı ve pankreatik kanal obstrüksiyonlarında asiner hücre nekrozu, PNL infiltrasyonu, yağ nekrozu, tromboze damarlar ve ödem saptandı.

Resim-III: Ana safra ligasyonu yapılan sıçanda PNL infiltrasyonu ve dilate duktuslar görülmektedir. (HEX250)



**Resim-IV: Ana safra ve pankreatik kanal ligasyonu yapılan sıçanda yoğun asiner nekroz görülmektedir. (HEX400)**



Ohshio ve ark. (3) kısa süreli duktal obstrüksiyonda hiperamilazemi ve pankreatik ödemin ön planda geliştiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada amilaz değerleri ve pankreas yaş ağırlıkları pankreatit gelişen gruplarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Örneklerin histopatolojik incelenmesi sonucu pankreatitin şiddetine göre amilaz, LDH ve CRP'nin arttığı saptandı. Birleşik safra ve pankreatik kanalın ligatüre edildiği ve duodenumun bağlandığı sıçanlarda, özellikle safra ve pankreatik kanalın tam obstrüksiyonunda patolojik skorlama, amilaz, CRP ve LDH düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. LDH doku iskemisine duyarlıdır. Pankreatik ve safra kanalı obstrüksiyonlu, intraduktal basıncı yüksek olan sıçanlarda geçici iskemi ve reperfüzyon sonrası meydana gelen pankreatik hasarın patogenezinde geçici pankreatik iskemi ve serbest oksijen radikallerinin önemli rolü vardır (25). LDH akut pankreatitli olgularda pankreatitin şiddetine bağlı olarak yükselmektedir (26). Çalışmamızda pankreatitin şiddeti ile LDH'nin arttığı belirlendi. Akut pankreatit akut enflamasyon olduğu için organizmada ortaya çıkan bazı inflamatuvar parametreler tanıya yardımcı olabilir. Akut faz cevabı sonucu artan akut enflamasyon göstergelerinden biride CRP'dir. Yapılan çalışmalarda pankreatik nekroz ve sepsis ile CRP'nin korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (27,28). Çalışmamızda pankreatit gelişen gruplarda CRP düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek bulundu.

Bu çalışmada pankreatitin şiddeti ana safra kanalı ve pankreatik kanalın duodenuma giriş yerinden obstrüksiyon uygulanan grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunu sırasıyla ana safra kanalının pankreatik

kısının ortasından bağlanan ve duodenal obstrüksiyon uygulanan gruplar izlemekte idi. Sham grubu ve sadece proksimal ana safra kanalı bağlanan grupta anlamlı ölçüde pankreatit gelişmedi. Ana safra kanalının pankreasın orta kısmından bağlandığı C grubunda pankreatik sekresyonun bir bölümünün duodenum ile karşılaşacağı ve CCK salınımının azalabileceği, bu nedenle pankreatitin şiddetinin ana safra ve pankreatik kanalın tam obstrükte edildiği sıçanlarda anlamlı ölçüde arttığı düşünüldü.

Sonuç olarak, pankreatit gelişen sıçanlarda amilazın yanında LDH ve CRP'nin erken dönemde yüksek bulunması nedeniyle spesifik olmamakla beraber akut pankreatit tanısı konulmasında yararlı olacağı düşünüldü. Pankreatik kanal içerisine safra reflüsünün ve CCK'in obstrüksiyonla meydana gelen akut pankreatitin patogenezinde önemli rol oynadığı kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Saluja A, Sauja M, Villa A, et al: Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. *J Clin Invest* 84(4): 1260 - 1266,1989.
2. Hirano T, Saluja A, Lerch M, et al: Apical secretion of lysosomal enzymes in rabbit pancreas occurs via a secretagogue regulated pathway and is increased after pancreatic duct obstruction. *J Clin Invest* 87(3): 865 -869, 1991.
3. Ohshio G, Saluja A, Steer ML: Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rat. *Gastroenterology* 100: 196 - 202, 1991.

4. Lankisch PG, Winckler K, Bokermann M, et al: The influence of glucagon on acute experimental pancreatitis in the rat. *Scand J Gastroenterol* 9: 725 - 729, 1974.
5. Aho HJ, Nevalainen TJ: Experimental pancreatitis in the rat ultrastructure of sodium taurocholate-induced pancreatic lesions. *Scand J Gastroenterol* 15(4): 417 - 424, 1980.
6. Berry A, Miller A, Taylor T: Pancreatic blood flow in experimental acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 27: 444 - 448, 1982.
7. Brose P, Zuidema G, Cameron J: The role of ischemia in acute pancreatitis: Studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 91: 377 - 382, 1982.
8. McCutcheon AD: Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 5: 260 - 265, 1964.
9. Harvey MH, Wedgwood KR, Austin JA, Reber HA: Pancreatic duct pressure, duct permeability and acute pancreatitis. *Br J Surg* 76: 859 - 862, 1989.
10. Zeligs JD, Janoff A, Dumont AE: The course and nature of acinar cell death following pancreatic ligation in the guinea pig. *Am J Pathol* 80(2): 203 - 226, 1975.
11. Churg A, Richtier WR: Early changes in the exocrin pancreas of the dog and rat after ligation of the pancreatic duct: a light and electron microscopic study. *Am J Pathol* 63: 521 - 546, 1971.
12. Murayama KM, Drew JB, Yokoo H, et al: Bile exclusion from the gut exacerbates acute pancreatitis caused by pancreatic duct obstruction in rats. *Pancreas* 6(2): 175 - 181, 1991.
13. Guan D, Ohta H, Tawil T, et al: Lack of cholinergic control in feedback regulation of pancreatic secretion in rat. *Gastroenterology* 98(2): 437 - 443, 1990.
14. Zucker KA, Adrian TE, Modlin IM: Cholecystokinin receptor antagonists. *J Surg Res* 45: 496 - 504, 1988.
15. Robinson TM, Dunphy JE: Continuous perfusion of bile protease through the pancreas. *JAMA* 183: 53 - 533, 1963.
16. White TT, Magee DF: Perfusion of the dog pancreas with bile without producing pancreatitis. *Ann Surg* 131: 245 - 250, 1960.
17. Jones BA, Salsberg BB, Bohnen JMA, et al: Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 205(2): 123 - 125, 1987.
18. Elliot DW, Williams RD, Zollinger RM: Alterations in the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 146: 669 - 682, 1957.
19. Menguy RB, Hallenback GA, Bolman JL, Grindlay JH: Intraductal pressure and sphincteric resistance in canine pancreatic and biliary ducts after various stimuli. *Surg Gynecol Obstet* 106: 306 - 320, 1958.
20. Murayama KM, Drew JB, Nahrwold, Joehl DL: Cholecystokinin antagonist prevents hyperamylasemia and improves pancreatic exocrine function in cerulein-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 5(4): 439 - 444, 1990.
21. Murayama KM, Samuel I, Toriumi Y, et al: Increased circulating cholecystokinin in obstruction-induced acute pancreatitis: I. Bile duct obstruction with and without pancreatic duct obstruction. *J Surg Res* 54: 126 - 131, 1993.
22. Toriumi Y, Samuel I, Wilcockson, et al: Increased circulating cholecystokinin in obstruction-induced acute pancreatitis: II. Pancreatic duct obstruction with and without bile duct obstruction. *J Surg Res* 54: 132 - 135, 1993.
23. Senninger N, Moody FG, Coelho JCU, et al: The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. *Surgery* 99(6): 688 - 693, 1986.
24. Lerch MM, Saluja AK, Dawra R, et al: Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: Earliest morphologic changes involve acinar cells. *Gastroenterology* 103(1): 205 - 213, 1992.
25. Hirano T, Manabe T, Steer M, et al: Protective effect of therapy with a protease and xanthine oxidase inhibitor in short from pancreatic biliary obstruction and ischemia in rats. *Surg Gynecol Obstet* 176: 371 - 381, 1993.
26. Ranson JHC: Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: A review. *Am J Gastroenterol* 77(9): 633 - 638, 1982.
27. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 139: 69 - 81, 1974.
28. Wilson C, Heads A, Shenkin A, et al: C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 76(2): 177-181, 1989.