

PANKREATİT, PANKREAS TIKANIKLIĞI DENEY HAYVANLARI MODELLERİ

61 BÖLÜM

Nadir Adnan HACIM

GİRİŞ

Akut pankreatit ve kronik pankreatit, çeşitli etiyolojileri olan enflamatuvar hastalıklardır.

Akut pankreatit, çoğunlukla alkol veya safra taşı ilişkili olarak, %0,005 ile 0,08 arasında görülmektedir.^{1,2,3} Klinik olarak %85'inde kendini sınırlayan ve konservatif tedaviye iyi yanıt veren oldukça hafif bir formda izlenirken; yaklaşık %15'inde ise sepsis ve çoklu organ yetmezliğine giden ağır bir tablo hakimdir. Mortalite oranı ise %30-40 arasındadır.^{1,3,4}

Günümüzde akut pankreatitin şiddetini belirleyen faktörler, altında yatan patofizyoloji ile ilgili çok sayıda görüş olsa da (nekroz ve apoptoz arasındaki hassas denge veya reaktif oksijen türleri ve serbest radikal temizleyiciler arasında uygun bir oran veya anti ve pro-enflamatuvar sitokinler/kemokinler arasındaki stabilitenin korunmasını vb.) kesin mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.⁵⁻¹⁰ Lokal ve sistemik inflamatuvar yanıt ile pankreas nekrozu ve bunla ilişkili sepsis sonucu hastalığın klinik şiddeti değişmektedir.¹ Son on yılda kaydedilen önemli ilerlemeye rağmen, altta yatan patofizyolojik yollara yönelik spesifik bir tedavi, daha çok deneyseldir, şu ana kadar insan çalışmalarında etkisiz olup; esas olarak pankreatitin altında yatan kesin mekanizma hakkındaki bilinmemezlikle bağlantılı

olarak hastalığın seyrini değiştirebilecek belirli bir tedavi yoktur.^{1,3,11}

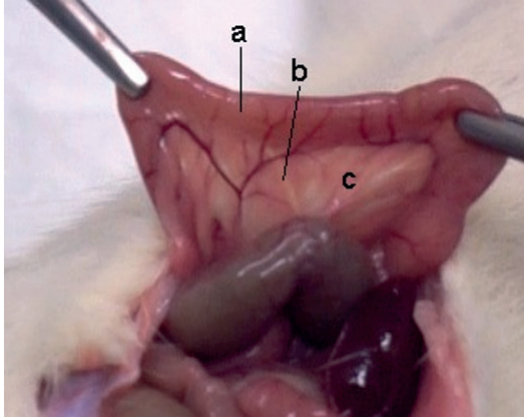
Deneysel akut pankreatit, pankreas enzimlerinin asiner hücreler içinde aktivasyonu, aktive olmuş enzimlerin interstisyumda salınması, pankreasın kendi kendini sindirimi, aktive pankreatik enzimlerin ve diğer faktörlerin dolaylı salınması ve bunun sonucunda çoklu organ fonksiyon bozukluğunun gelişimi ile oluşur.^{5,6,8,12}

Pankreasın mevcut anatomik konumu, inflamasyon sürecinin farklı aşamalarında insan pankreasından doku almanın kolay olmaması nedeniyle, pankreatitin patogenezi anlaşılmamış, deneysel hayvan modellerinden gelen verilere dayanmaktadır.^{3,13}

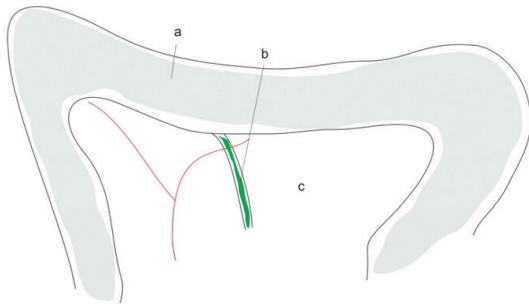
Sıçan pankreasının birden fazla segmentten oluşması, safra ve pankreatik kanallarının duodenal duvarda uzun bir ortak kanal şeklinde bulunması, sıçanlarda safra kesesinin olmaması gibi insandaki pankreastan farklılıkları olsa da; duktal, asiner, stellat ve endokrin hücreleri içeren hücresel bileşenlerin benzerliği, hem endokrin hem ekzokrin fonksiyona sahip olmaları ve pankreas kanalının duodenuma akışı gibi mevcut olan çok sayıda benzerlikleri nedeniyle deneysel hayvan modellerinde sıçanlar kullanılmaktadır.

odenal duvar nekrozu ve pankreatik peritoneal sepsis birlikteliği, sıklıkla modele karmaşıklık katar; ve böylece sonuçların yorumlanması zorlaşır.^{2,3,31,32}

Ayrıca iskemi/reperfüzyon, vasküler indüklenen, sekretuar hiperstimülasyonun minimal intraduktal safra asidine maruz kalması ile kombinasyonu, biliyopankreatik kanal enjeksiyonu, antegrad pankreas kanalı perfüzyonu vb birçok akut pankreatit modelleri mevcuttur.



Resim 1: Erişkin sıçan pankreası anatomisi. Duedonum(a), biliopankreatik kanal(b) ve pankreas(c) görülüyor.³³



Resim 2: Şematik sıçan pankreası anatomisi. a- duedonum, b- biliopankreatik kanal, c- pankreas³³

KRONİK PANKREATİT-DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Kronik pankreatitin çeşitli deneysel modelleri arasında en yaygın olarak kullanılan modeller, pankreatik fibrozisi indükleyen pankreas

kanalının cerrahi ligasyonu (obstrüktif), akut pankreatitte olduğu gibi etanolle indüklenen, tekrarlayan serulein enjeksiyonu ve toksik kimyasal (örneğin Dibutiin diklorür kullanımına) kaynaklı modellerdir.³

Sonuç

Uygun bir tedavi seçeneği için insan akut pankreatitine daha çok benzeyen ideal bir deney modeli geliştirmek, değiştirmek veya birleştirmek için birçok girişimde bulunulmuştur. Her deneysel pankreatit modelinin kendi avantajları veya dezavantajları vardır. Araştırmacı pankreatitin hangi yönlerini keşfetmek isteyorsa, pankreatitin deneysel modelinin özelliklerinin farkında olmalı ve güvenilir cevap almak için uygun hayvan modelini dikkatlice seçmelidir. Birçok araştırmaya rağmen, hala cevaplanması gereken birçok soru vardır. Bu nedenle, akut pankreatitin etkili tedavisi için, bu alanda mevcut deneysel tasarımı geliştiren araştırmaların sürdürülmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, deneysel hayvan modelleri, kronik pankreatit.

KAYNAKLAR

1. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*, 2006;8(4):264-86.
2. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002;17(Suppl):S1539.
3. Hyun JJ, Lee HS. Experimental models of pancreatitis. *Clin Endosc*, 2014 May;47(3):212-6.
4. Bradley EL. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, 1993;128:586-90.
5. Frossard JL. Trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis. *Lancet*, 2000;356:766-7.
6. Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;164:162-70.
7. Frossard JL, Saluja AK, Mach N, et al. In vivo evidence for the role of GMCSF as a mediator in acute pancreatitis-associated lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002;283: L541-8.
8. Frossard JL. Pathophysiology of acute pancreatitis: a multistep disease. *Acta Gastroenterol Belg*,

- 2003;66:16673.
9. Demols A, Le Moine O, Desalle F, et al. CD4 T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. *Gastroenterology*, 2000;118:582-90.
10. Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;219:10-5.
11. Steer ML. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In: Go VL, DiMaggio EP, Gardner JD, Leberthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease. 2nd ed. New York: Raven; 1993.* pp. 581-592.
12. Pastor CM, Frossard JL. Are genetically modified mice useful for the understanding of acute pancreatitis? *FASEB J*, 2001;15:893-7.
13. Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2013;144:1180-1193.
14. Apte MV, Haber PS, Darby SJ, et al. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut*, 1999;44:534-541.
15. Saluja A, Saito I, Saluja M, et al. In vivo rat pancreatic acinar cell function during supramaximal stimulation with caerulein. *Am J Physiol*, 1985;249(6 Pt 1):G702-G710.
16. Adler G, Kern HF, Scheele GA. Experimental models and concepts in acute pancreatitis. In: Go VWL, et al, editors. *The exocrine pancreas: biology, pathobiology, diseases. New York: Raven; 1986.*
17. Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1977;373:97-117.
18. Adler G, Gerhards G, Schick J, et al. Effects of in vivo cholinergic stimulation of rat exocrine pancreas. *Am J Physiol*, 1983;244:G623-9.
19. Kloppel G, Dreyer T, Willemer S, et al. Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1986;409: 791-803.
20. Bartholomew C. Acute scorpion pancreatitis in Trinidad. *Br Med J*, 1970;1:666-8.
21. Dressel TD, Goodale RL Jr, Arneson MA, et al. Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication. *Ann Surg*, 1979;189:199-204.
22. Setiawan VW, Monroe K, Lugea A, et al. Uniting Epidemiology and Experimental Disease Models for Alcohol-Related Pancreatic Disease. *Alcohol Res*, 2017;38(2):173-182.
23. Andrzejewska A, Długosz JW, Jurkowska G. The effect of antecedent acute ethanol ingestion on the pancreas ultrastructure in taurocholate pancreatitis in rats. *Exp Mol Pathol*, 1998;65:64-77.
24. Schneider A, Whitcomb DC, Singer MV. Animal models in alcoholic pancreatitis, what can we learn? *Pancreatol*, 2002;2:189-203.
25. Katz M, Carangelo R, Miller LJ, et al. Effect of ethanol on cholecystokinin-stimulated zymogen conversion in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol*, 1996;270(1 Pt 1): G171-5.
26. Niederau C, Luthen R, Niederau MC, et al. Acute experimental hemorrhagic-necrotizing pancreatitis induced by feeding a choline-deficient, ethionine-supplemented diet. Methodology and standards. *Eur Surg Res*, 1992;24(Suppl 1):40-54.
27. Klauss S, Schorn S, Teller S, et al. Genetically induced vs. classical animal models of chronic pancreatitis: a critical comparison. *FASEB J*, 2018 Jun 4:fj201800241RR.
28. Banerjee AK, Galloway SW, Kingsnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1994;81:1096-103.
29. Zhang Z, Liu Q, Zang H, et al. Oxymatrine protects against l-arginine-induced acute pancreatitis and intestine injury involving Th1/Th17 cytokines and MAPK/NF-κB signalling. *Pharm Biol*, 2019 Dec;57(1):595-603.
30. Aho HJ, Ahola RA, Tolvanen AM, et al. Experimental pancreatitis in the rat Changes in pulmonary phospholipids during sodium taurocholate-induced acute pancreatitis. *Res Exp Med (Berl)*, 1983;182:79-84.
31. Runzi M, Saluja A, Kaiser A, et al. Biochemical and morphological changes that characterise recovery from necrotising biliary pancreatitis in the opossum. *Gut*, 1995;37:427-433.
32. Wan MH, Huang W, Latawiec D, et al. Review of experimental animal models of biliary acute pancreatitis and recent advances in basic research. *HPB (Oxford)*, 2012 Feb;14(2):73-81.
33. Pedro SV, Ana MA, Miguel CB, et al. Murine Models of Acute Pancreatitis: A Critical Appraisal of Clinical Relevance. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Jun;20(11):2794.