

# DeneySEL akut pankreatit modelinde kontrast madde etkisi

Effect of contrast agents in the experimental model of acute pancreatitis

Mahmut ÖKSÜZLER<sup>1</sup>, Tarkan ÜNEK<sup>2</sup>, Çağnur ULUKUŞ<sup>3</sup>, Murat ZEYTUNLU<sup>4</sup>, Özgül SAĞOL<sup>5</sup>, Yiğit GÖKTAY<sup>1</sup>, Canan ÇOKER<sup>5</sup>, Ahmet ÇOKER<sup>4</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiyagnostik Anabilim Dalı<sup>1</sup>, Genel Cerrahi Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Biyokimya Anabilim Dalı<sup>3</sup>, İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı<sup>4</sup>, Patoloji Anabilim Dalı<sup>5</sup>, İzmir

**Giriş ve amaç:** Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) akut pankreatitte nekrozu saptama amacıyla kullanılan incelemeler arasında hala "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Literatürde, kontrast maddenin akut pankreatit üzerine etkisi konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur. Bazı yazarlar kontrast maddenin akut pankreatiti şiddetlendirdiğini iddia ederken bazı çalışmalarda da hiçbir etkisi olmadığı söylenmektedir. Bu deneysel çalışmada kontrast maddelerin akut pankreatit seyrine doz bağımlı etkisi incelenmiştir. **Gereç ve yöntem:** Bu amaçla 42 Wistar sıçan (ortalama ağırlık 250gr) 6 gruba bölünmüştür. Sıçanlar önce 6-8 saat aç bırakılmış, daha sonra da 100 mcgr serulein peritoneal olarak enjekte edilmiştir. Bu enjeksiyondan 12 saat sonra IV olarak non-iyonik kontrast madde veya serum fizyolojik (SF) verilmiştir. Grup 1 ve 3'teki sıçanlara sadece SF verilirken, 2, 4, 5 ve 6. gruptaki sıçanlar sırasıyla 2 ml/kg, 1 ml/kg, 1.5 ml/kg ve 2 ml/kg kontrast madde almıştır. 12 saat sonra tüm sıçanlara eter anestezisi verilerek periferik kan ve pankreas doku örnekleri alınmıştır. Kanda amilaz düzeyleri, doku örneklerinde ise interstisyel inflamasyon, peripankreatik nekroz ve asiner hücre nekrozu ile vakuolizasyon numerik olarak kaydedilmiştir. **Bulgular:** Ortalama serum amilaz düzeyleri Grup 1-6'da sırasıyla 139.28, 125.57, 1500.28, 2050.57, 1885.28 ve 2031.14 (IU/ml) olarak ölçülmüştür. Grup 3-6 pankreatit grupları olup sonuçlar Grup 1 ve 2'den istatistik olarak da farklıdır. İnterstisyel inflamasyon oranı, asiner hücre vakuolizasyonu ve nekroz oranları Grup 5 ve 6 da diğer tüm gruplardan farklıdır. **Sonuç:** Kontrast maddenin pankreatik dokuda 1 ml/kg dozda bir zararlı etkisi olmadığı, ancak 1.5 ve 2 ml/kg dozlarında, akut pankreatitin olumsuz olarak etkilenmediği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Akut pankreatit, serulein, kontrast madde

**Background/aim:** CT (computed tomography) is still the gold standard for determining necrosis in acute pancreatitis radiologic work-up. But there is no consensus about the use of contrast agents, as to whether or not they affect progression of the course. In this experimental study, we investigated the course of acute pancreatitis with the use of contrast agents. **Materials and methods:** Forty-two Wistar rats with a mean weight of 250 g were divided into six groups. 100 µg cerulein was administered intraperitoneally after 6-8 hours of starvation. Intravenous SF of contrast agent was administered after 12 hours. Groups 1 and 3 had SF and Groups 2, 4, 5 and 6 had non-ionic contrast agent (2 ml/kg, 1 ml/kg, 1.5 ml/kg and 2 ml/kg, respectively). After 12 hours all rats were sacrificed to obtain blood samples and pancreatic tissue. Blood amylase levels were determined, and pancreatic tissue was evaluated for interstitial inflammation, peripancreatic necrosis, necrosis in acinar cells and vacuolization. **Results:** Mean blood amylase levels were 139.28 IU/ml for group 1, 125.57 IU/ml for group 2, 1500.28 IU/ml for group 3, 2050.57 IU/ml for group 4, 1885.28 IU/ml for group 5 and 2031.14 IU/ml for group 6. Groups 3-6 were statistically different from groups 1 and 2. Interstitial inflammation, peripancreatic necrosis, necrosis in acinar cells and vacuolization were all elevated in groups 5 and 6 with high volume contrast agent, when compared with the other four groups. **Conclusion:** contrast agents affected pancreatitis in groups with a dosage of 1.5 and 2 ml/kg, but no adverse effect was seen with 1 ml/kg dosage.

**Key words:** Acute pancreatitis, cerulein, contrast agent

## GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde, özellikle "şiddetli" pankreatitte cerrahi öncesi dönemde pek çok yöntem önerilmesine karşın, bunların pek azının gerçek anlamda yarar sağladığını, yani mortalite ve morbiditede anlamlı düşümlere yol açtığını görmekteyiz (1). "Ödematöz" ya da "hafif" seyirli akut pankreatitte mortalite ve morbiditenin düşük olmasına koşut olarak cerrahi dışı sağaltımda çok sorun yok gibi gözükmektedir. O halde akut pankreatitte "şiddetli"

tanımlaması, cerrahi öncesi dönemde önemli bir belirleyiciliğe sahiptir.

Önceleri semptomların şiddetine göre; yani ağrı, bulantı ve kusmanın şiddetine göre karar verilirken (2-4), sonraları pseudokist, abse veya ölüm gibi komplikasyonların varlığı akut pankreatitte "şiddet" in tanımlayıcısı olmuştur (5, 6). Bunlara daha sonraları Ranson ve Imrie başta olmak üzere bazı prognostik kriterler ile APACHE veya sep-

sis skorlama sistemlerinin dahil olduğunu görmekteyiz (6-9). Beger ve Buchler ise 1990'lı yıllara girerken "şiddetli" akut pankreatit için yeni bir kriter önerdiler: Pankreatik nekroz. Tanımlamalar ve öneriler birbiri ardına gelince 1992 yılında toplanan ve konuda yetkin kişiler kabul edilen kırk katılımcı ile yapılan "Atlanta Konsensüsü"nde ise akut pankreatit ve komplikasyonları için ortak bir sınıflama elde etmek hedeflenmişti (10). Toplantının bugün de geniş kabul gören sonucuna göre; "şiddetli" akut pankreatit, organ yetmezliği ve lokal komplikasyonların (nekroz, pseudokist ve abse) varlığı demektir. Bu bulguların saptanmasına yönelik olarak uygulanan görüntüleme yöntemleri arasında bilgisayarlı ve kontrastlı tomografi, hala en güvenilir tanı yöntemi ve altın standart olarak belirtilmektedir (11). Bu görüntüleme yöntemleri kontrast madde ile zenginleştirilmiş olarak yapılmaktadır. Literatürde bazı çalışmalar kontrast madde yanetki potansiyelini düşük bulurken bazı çalışmalarda bu etkinlik yüksek olarak izlenmiştir. Bu çalışmamızda deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan akut pankreatit modelinde kontrast maddelerin etkisi incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan sıçanlar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden sağlandı.

Çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 4-6 haftalık 42 adet erkek Wistar-Albino sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, standart laboratuvar koşullarında tutuldu ve deney yapılana kadar kıtsız sıçan yemi ve su ile beslendi. Çalışma başlamadan hemen önce bütün sıçanlar dijital tartıda tartıldı ve ağırlıkları belirlendi. 42 Wistar sıçan (ortalama ağırlık 250gr) 6 gruba bölünmüştür. Sıçanlar önce 6-8 saat aç bırakılmış, daha sonra da 100 mcgr serulein intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Bu enjeksiyondan 12 saat sonra IV olarak non-iyonik kontrast madde, veya serum fizyolojik(SF) verilmiştir. Grup 1 ve 3'teki sıçanlara sadece SF verilirken, 2, 4, 5 ve 6. gruptaki sıçanlar sırasıyla 2 ml/kg, 1 ml/kg, 1.5 ml/kg ve 2 ml/kg kontrast madde almıştır. 12 saat sonra tüm sıçanlara eter anestezisi verilerek periferik kan ve pankreas doku örnekleri alınmıştır.

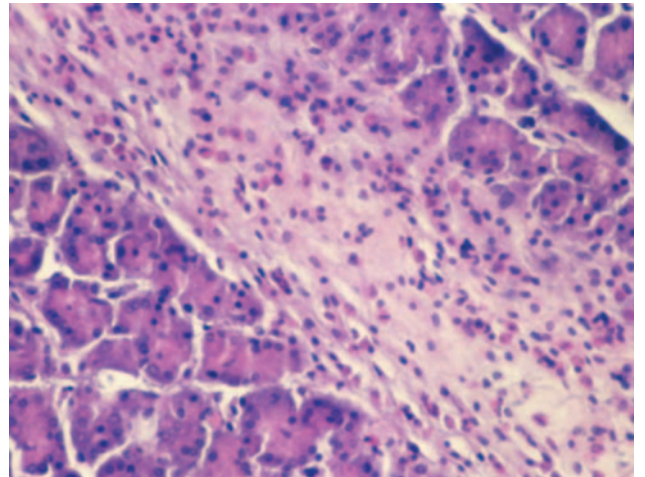
Oluşturulan gruplar Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Deney grupları

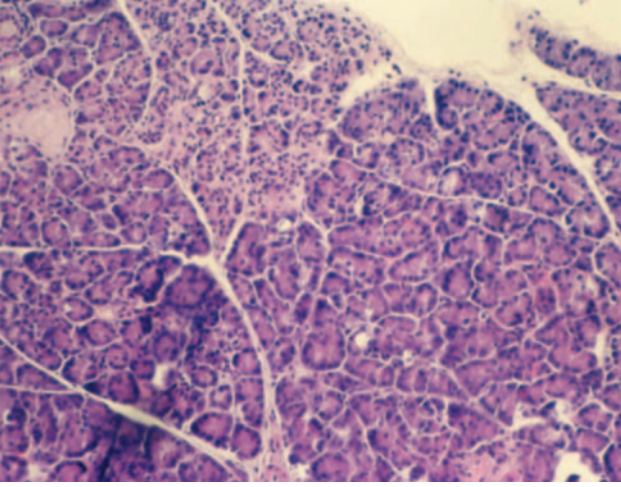
Gruplar	Test Solüsyonu	Sıçan sayısı
Grup 1-Kontrol	Serum fizyolojik	7
Grup 2- "	Kontrast (2 ml/kg)	7
Grup 3-Pankreatit	Serum fizyolojik	7
Grup 4- "	Kontrast (1 ml/kg)	7
Grup 5- "	Kontrast (1.5 ml/kg)	7
Grup 6- "	Kontrast (2 ml/kg)	7

Sakrifiye edilen sıçanlardan biyokimyasal ve patolojik inceleme yapılması amacıyla kan ve pankreas, karaciğer ve akciğer dokularından örnekler alındı. Alınan kan örnekleri, kardiyak ponksiyonun hemen sonrasında, buz içinde Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na nakledildi. Kan örnekleri 3000/dk devirle 3 dakika santrifüje edilerek serum örnekleri ayrıldı.

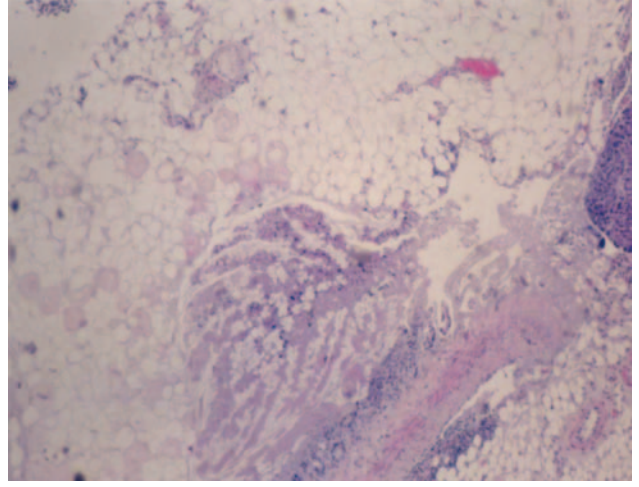
Her sıçandan patolojik inceleme için alınan pankreas, karaciğer ve akciğer doku örnekleri %10 formalin solüsyonu içinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na nakledildi. Alınan serum örneklerinde amilaz ölçümü, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda SİGMA® standart kiti kullanılarak Bayer OpeRA analizöründe gerçekleştirildi. Sakrifikasyon işleminden sonra alınan pankreas, karaciğer ve akciğer örnekleri %10 formalinde fikse edildikten sonra rutin doku işlemi sonrasında parafine gömüldü. Doku örneklerinden 5 µ'luk kesitler hazırlandı ve hematoksil-eozin boyası ile boyandı. İki patolog tarafından pankreas, karaciğer ve akciğer kesitleri nekro-inflamatuvar aktivite açısından değerlendirildi.



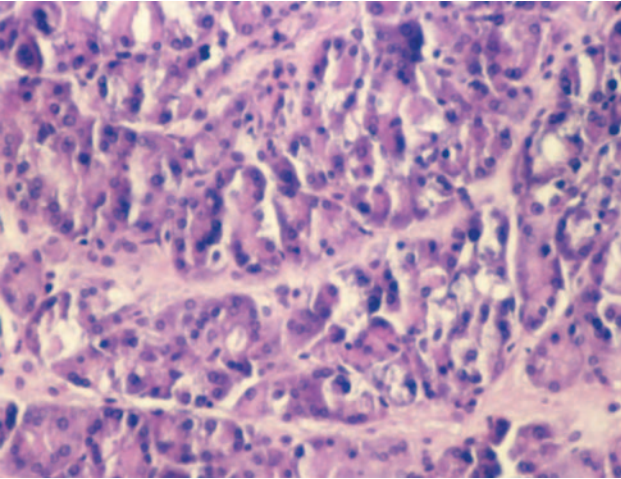
**Resim 1.** İnterstiyel inflamasyon



Resim 2. Asiner nekroz



Resim 4. Peripankreatik yağ nekrozu



Resim 3. Asiner vakuolizasyon

Pankreas dokusunda histopatolojik incelemede interstisyel inflamasyon, asiner nekroz, asiner vakuolizasyon ve peripankreatik yağ nekrozu değerlendirildi. Bu değerlendirilmeler yapılırken interstisyel inflamasyon 0-4 Resim 1, asiner nekroz 0-3 Resim 2, asiner vakuolizasyon 0-4 Resim 3, peripankreatik yağ nekrozu 0-4 Resim 4, arasında skorlandı.

#### İnterstisyel İnflamasyonun Değerlendirilmesi

- Derece 0 - %5'in altında inflamasyon
- Derece 1 - %5-15 arasında inflamasyon
- Derece 2 - %15-35 arasında inflamasyon
- Derece 3 - %35-50 arasında inflamasyon
- Derece 4 - %50'nin üzerinde inflamasyon

#### Asiner Nekrozun Derecelendirilmesi

- Derece 0 - %5'in altında asiner nekroz
- Derece 1 - %5-15 arasında asiner nekroz
- Derece 2 - %15-35 arasında asiner nekroz
- Derece 3 - %35-50 arasında asiner nekroz

#### Asiner Vakuolizasyonun Değerlendirilmesi

- Derece 0 - %5'in altında asiner vakuolizasyon
- Derece 1 - %5-15 arasında asiner vakuolizasyon
- Derece 2 - %15-35 arasında asiner vakuolizasyon
- Derece 3 - %35-50 arasında asiner vakuolizasyon
- Derece 4 - %50'nin üzerinde asiner vakuolizasyon

#### Peripankreatik Yağ Nekrozunun Değerlendirilmesi

- Derece 0 - %5'in altında peripankreatik yağ nekrozu
- Derece 1 - %5-15 arasında peripankreatik yağ nekrozu
- Derece 2 - %15-35 arasında peripankreatik yağ nekrozu
- Derece 3 - %35-50 arasında peripankreatik yağ nekrozu
- Derece 4 - %50'nin üzerinde peripankreatik yağ nekrozu

Deney gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında Sigma Stat for DOS version 8.0 istatistik programında t - testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

**Tablo 2.** Serum amilaz değerleri

	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7
Grup 1	142	160	202	120	112	105	134
Grup 2	137	180	110	116	132	154	160
Grup 3- SF	2280	1442	1854	1972	2101	2074	779
Grup 4- 1ml/kg	2305	3016	2020	1360	1870	1573	2210
Grup 5- 1.5ml/kg	1674	2003	2095	1725	2066	1445	2189
Grup 6- 2ml/kg	2027	2134	2524	1948	1638	2104	1846

## SONUÇLAR

Grublardaki serum amilaz değerleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Grup 3, 4, 5, ve 6'daki değerler, ilk iki gruptan istatistik olarak farklılık göstermektedir.

Sadece Grup 6, diğerlerinden daha farklı ve yüksektir.

Grup 4, 5 ve 6 değerleri, ilk üç grupta kıyaslandığında istatistik olarak farklıdır.

**Tablo 3.** İnterstisyel inflamasyonun değerlendirilmesi

	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7
Grup 1	0	0	1	0	1	0	0
Grup 2	1	0	0	0	0	1	0
Grup 3- SF	3	3	2	2	1	2	1
Grup 4- 1ml/kg	1	2	2	2	3	2	2
Grup 5- 1.5ml/kg	2	2	2	1	3	2	4
Grup 6- 2ml/kg	4	2	3	1	3	2	2

0: %5'den az 2: %15-35 4: %50'den çok  
1: %5-15 3: %35-50

**Tablo 4.** Asiner nekroz değerlendirilmesi

	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	0	0	0	0	0	0	0
Grup 3- SF	0	0	0	0	0	0	0
Grup 4- 1ml/kg	0	0	0	0	0	0	0
Grup 5- 1.5ml/kg	2	0	0	1	0	0	0
Grup 6- 2ml/kg	0	2	0	2	1	2	0

0: %5'den az 2: %15-35  
1: %5-15 3: %35-50

İnterstisyel inflamasyon, asiner nekroz ve vakuolizasyon ve peripankreatik yağ nekrozu açısından elde edilen veriler de sırasıyla şöyledir (Tablo 3-6).

Grup 4, 5 ve 6 değerleri, ilk üç grupta kıyaslandığında istatistik olarak farklıdır.

Grup 5 ve 6 da, 3 ve 4'den farklıdır.

Grup 4, 5 ve 6 değerleri, ilk üç grupta kıyaslandığında istatistik olarak farklıdır.

Grup 5 ve 6 da, 4'den farklıdır.

**Tablo 5.** Asiner vakuolizasyon değerlendirilmesi

	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7
Grup 1	0	0	0	0	0	0	0
Grup 2	0	0	1	0	0	0	0
Grup 3- SF	1	1	1	0	2	1	1
Grup 4- 1ml/kg	1	1	0	1	1	0	0
Grup 5- 1.5ml/kg	2	1	3	2	2	2	4
Grup 6- 2ml/kg	2	1	1	1	3	2	4

0: %5'den az 2: %15-35 4: %50'den çok  
1: %5-15 3: %35-50

**Tablo 6.** Peripankreatik yağ nekrozu sonuçları

	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7
Grup 1	1	0	1	0	0	0	0
Grup 2	0	0	0	0	1	0	0
Grup 3- SF	1	0	1	0	0	2	0
Grup 4- 1ml/kg	2	0	1	1	2	1	1
Grup 5- 1.5ml/kg	4	1	4	3	1	3	2
Grup 6- 2ml/kg	3	2	2	1	2	2	2

0: %5'den az      2: %15-35      4: %50'den çok  
1: %5-15      3: %35-50

**Tablo 7.** Toplam histopatolojik skor

	Sıçan 1	Sıçan 2	Sıçan 3	Sıçan 4	Sıçan 5	Sıçan 6	Sıçan 7
Grup 1	1	0	2	0	1	0	0
Grup 2	1	0	1	0	1	1	0
Grup 3- SF	5	4	4	2	3	5	2
Grup 4- 1ml/kg	4	3	3	4	6	3	3
Grup 5- 1.5ml/kg	10	4	9	7	6	7	10
Grup 6- 2ml/kg	9	7	6	5	9	8	8

Toplam histopatolojik skora bakıldığında ise son dört grubun ilk iki gruptan, son iki grubun da 3. ve 4. gruptan farklı olduğu görülmektedir (Tablo 7).

## TARTIŞMA

Serülein ile oluşturulan akut pankreatitin ne oranda klinik akut pankreatite benzediği ve sonuçları için açınsamada bulunulabileceği konusu tartışmalı olmakla birlikte halen daha iyi bir deneysel yöntem de gözükmemektedir.

Serülein, farklı dozlarda ve farklı veriliş yollarıyla kullanıldığında değişik derecelerde akut pankreatite neden olmaktadır. Köpeklerde 1-5 ng/kg İV bolus, 0.25-1 ng/kg/dakika İV infüzyon ve 50-100 ng/kg S.C dozlarında kullanıldığında akut ödematöz pankreatite neden olmaktadır. Sıçanlarda da serüleinin değişik doz ve yollarla kullanımı değişik derecelerde akut pankreatite yol açmaktadır. 5 µg/kg/saat İV infüzyon yoluyla 2-24 saat kullanımı akut ödematöz pankreatite neden olurken, 20 µg/kg/saat İV infüzyon yoluyla 6 saat kullanımı akut hemorajik pankreatite neden olmaktadır. Serüleinin bir saat aralarla 50 µg/kg dozunda 4 kez İM, bir saat aralarla 50 µg/kg dozunda 2-4 kez SC uygulanması da akut pankreatite yol açmaktadır. Son olarak serüleinin bir saat aralarla 20 µg/kg dozunda 2-4 kez intraperitoneal olarak uygulanması akut ödematöz pankreatite neden olurken, bir saat aralarla 40-50 µg/kg dozunda 2-4 kez intraperitoneal olarak uygulanması akut hemorajik nekrotizan pankreatite yol açmaktadır.

Serülein uygulanan sıçanlarda pankreas makroskopik olarak büyümekte ve ödemli hale gelmektedir. Histolojik değişiklikler serüleinin dozuna bağlı olarak biyokimyasal değişikliklerle koreledir. Serüleinin 50 µg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulanması pankreasta maksimuma yakın hasarlanmaya neden olmakta ve serüleinin dozunun arttırılması hasarlanmayı belirgin olarak daha da kötüleştirmemektedir. Subkutan ve intraperitoneal serülein uygulamalarında en erken histolojik değişiklik sitoplazmik vakuollerdir. Pankreatit ilerledikçe bu vakuoller büyük boyutlara ulaşmaktadır. İnterstisyel inflamasyon ve asiner hücre nekrozu belirgin olarak serüleinin uygulanmasından sonra 6 saat içinde başlamakta, onikinci saatte maksimuma ulaşmakta ve çoğu kez 4 gün içinde de kaybolmaktadır. Serüleinin en efektif dozlarında pankreatitin gidişatı süresince asiner hücrelerin yaklaşık %40'ında şiddetli dejenerasyon ya da nekroz gözlenebilmektedir. Pankreatitin gerilemesi sırasında göze çarpan en önemli histolojik değişiklik fokal atrofidir. Serülein enjeksiyonlarından 5 hafta sonra fokal atrofi ve erken fibrozis ortaya çıkmaktadır (11, 12).

Kontrast madde kullanımında ise en büyük soru işareti, uygulanan maddenin akut pankreatiti indükleyip indüklemeyeceğidir. Bugüne değin literatürdeki çalışmalara bakıldığında hem zararlı olduğu (11-15), hem de zarar vermediğini (16, 17) iddia eden sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Ancak bu çalışmaların hemen tümünde ortak bir özellik olarak; kontrast doz ilişkisinin incelenmediği ve hep aynı sabit miktarda kontrast madde

kullanıldığı, kullanılan kontrast maddenin iyonik ve noniyonik olmasına, pankreatitin de hafif veya şiddetli olmasına çok dikkat edilmediği görülmektedir. Ayrıca uygulanan test solüsyonunun, ister serum fizyolojik isterse de kontrast madde olsun, zamanlama açısından en doğru zamanın bulunamadığı ve bazılarında pankreatitin tüm etkilerinin ortaya çıkmasından önce verildiği görülmektedir. Bu nedenle bizim çalışmamızda tek tip kontrast madde, farklı dozlarda, ancak hep aynı pankreatit modelinde uygulanarak etkisi araştırılmıştır. Ayrıca deneyde kullanılan zaman aralığı da geniş tutularak seruleinin etkisinin uygulanan doz ile ilişkisinde yanılığın olmasına gayret edilmiştir.

Literatürde kontrast maddenin normal pankreas dokusuna herhangi bir zararlı etkisini gösteren bilgi yoktur. Durum böyleyken, akut pankreatitte kontrast maddenin zararının bu kadar tartışılabilir olarak ele alınması da bir başka ilginç noktadır. Foitzik ve Schmidt'in teorisine göre, kontrast madde verilmesi, eritrosit agregasyonuna ve eritrosit morfolojisinde değişikliklere, bu da eritrosit-

te artan rijidite ve azalan oksijen salınımına yol açmaktadır (12, 13). Sonuçta kapiller kan akımı azalarak pankreatik mikrosirkülasyon bozulmakta ve pankreatit alevlenmektedir. Olası bu mekanizma ile ortaya çıkan zararlı etkiler, bizim çalışmamızda 1,5 ve 2 ml/kg dozlarda saptanmakta, ancak daha düşük dozlarda (1 ml/kg) görülmektedir.

## SONUÇ

Bugüne değin yapılan araştırmalarda, kontrast maddelerin akut pankreatitteki zararlı etkisinin gösterilmesi çabalarındaki en çok tartışılan nokta, olası zararın doza bağımlı olup olmadığı ve eğer doz bağılıysa hangi düzeyde olduğudur. Çalışmamızda, deneysel modelde yüksek doz denebilecek 1,5 ve 2 ml/kg düzeylerinde zararlı etki ortaya çıkıp 1 ml/kg düzeyinde görülmemesi, insanda rutin doz olarak kullanılan kontrast maddenin zarar vermeyeceğini düşündürmektedir. Bu verinin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Lillemoë KD, Yeo CJ, Management of complications of pancreatitis. *Current Problems in Surgery*, 1998; 1 (1): 1-98.
2. Levant JA, Secrist DM, Resin H, et al. Nasogastric suction in the treatment of alcoholic pancreatitis: a controlled study. *JAMA* 1974; 229: 51.
3. Ranson JHC, Rifkind KM, Turner JW: prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1976; 143: 209.
4. Tenner S, Banks PA, Acute pancreatitis: Nonsurgical management. *World J. Surg.* 1997; 21: 143-148.
5. Liu CL, Lo CM, Fan ST. Acute biliary pancreatitis: Diagnosis and management. *World J Surg.* 1997; 21: 149-154.
6. Beger HG, Rau B, Mayer J, et al. Natural course of acute pancreatitis. *World J. Surg.* 1997; 21: 130-135.
7. Rau B, Pralle U, Uhl W. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 181 (4): 279-288.
8. Ranson JHC. Diagnostic standarts for acute pancreatitis, *World J. Surg.* 1997; 21: 136-142.
9. Rau B, Uhl W, Buchler MW, et al. Surgical treatment of infected necrosis *World J. Surg.* 1997; 21: 155-161.
10. Bradley E, III, A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch. Surg.* 1993; 128: 586-590.
11. Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1994; 106 (1); 207-214.
12. Foitzik T, Bassi DG, Fernandez-del Castillo C, et al. Intravenous contrast medium repairs oxygenation of the pancreas in acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Arch Surg* 1994; 129(7); 706-711.
13. Schmidt J, Hotz HG, Foitzik T, et al. Intravenous contrast medium aggravates the impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing pancreatitis in the rat. *Ann Surg* 1995; 221(3); 257-264.
14. McMenamin DA, Gates LK Jr. A retrospective analysis of the effect of contrast-enhanced CT on the outcome of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(7), 1384-1387.
15. Kaiser AM, Grady T, Gerdes D, et al. Intravenous contrast medium does not increase the severity of acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Dig Dis Sci* 1995; 40(7); 1547-1553.
16. Hwang TL, Chang KY, Ho YP, et al. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis; reevaluation of the effect of intravenous contrast medium on the severity of acute pancreatitis. *Arch Surg* 2000; 135(3); 287-290.
17. Uhl W, Roggo A, Kirshtein T, et al. Influence of contrast enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 24(2); 191-197.