

Uzun Süreli Alkol Tüketiminin Sıçan Pankreasında Oluşturduğu Histolojik Değişiklikler

THE HISTOLOGICAL CHANGES CAUSED BY LONG TERM ALCOHOL CONSUMPTION ON RAT PANCREAS

Nigar VARDI*, Feral ÖZTÜRK**

* Öğr.Grv.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD, MALATYA

Özet

Kronik alkol tüketimi, pankreatik hastalıklara sebep olmasına rağmen, alkolün pankreasın histolojisi üzerindeki etkileri çok fazla bilinmemektedir. Bu çalışma; alkolün pankreas histolojisi üzerine olan etkilerinin, ışık ve elektron mikroskopunda araştırılması için planlandı.

Çalışmada 17 Wistar albino sıçan kullanıldı. Laboratuvar hayvanları deney ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney grubu 6 ay boyunca %7.2 alkol içeren modifiye sıvı diyet (MSD) ile beslendi. Kontrol sıçanlar da izokalorik olarak etanolsüz MSD ile beslendi. Deney süresinin sonunda sıçanlar servikal dislokasyonla öldürülüp, pankreasları alındı. Örnekler ışık mikroskop için Bouin solüsyonu; EM için de fosfat tamponu içinde hazırlanmış %2'lik O_3O_4 'de tespit edildiler. Işık mikroskopik tespitten sonra, dokulara rutin histolojik prosedür uygulandı ve parafin içine gömüldü. Parafin bloklardan 6 µm kalınlığında kesitler alınıp; H&E ve Masson'un üçlü boyası ile boyandı. EM incelemeleri için; tespit sonrası dokular etil alkol serilerinde dehidrate edilip, araldit içine gömüldü. Daha sonra bu bloklardan ince ve yarı- ince kesitler alınıp ışık ve EM'ta incelendi.

Sonuçlar şu şekilde sıralandı: 1) Asiner hücreler büyüklük bakımından birbirinden farklı ve düzensiz olarak görüldü. Asiner hücreler kendilerine asiner hücre karakteri kazandıran özelliklerini ve zimojen granüllerini kaybettiler. Asiner hücrelerde yağ damlacıklarına ve miyelin figür görünümü veren oluşumlara rastlandı. En belirgin bulgulardan biri de GER sisternaları ile asiner ve sentroasiner hücreler arasındaki düzensizliklerdi. 2) Asinus yapıları düzensizleşmişti. Bu alanlarda interkalat kanal sayısı artmıştı. İnterlobüler kanallar genişlemiş ve epiteli yassılaştırmış olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Alkol, Pankreas, Sıçan, Histoloji

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:271-275

Alkolizm ve pankreatik hastalıklar arasındaki ilişki bilinmesine ve alkol etiyolojik bir faktör olarak kabul edilmesine rağmen patogenezi hakkında bilgiler açık değildir (1).

Alkol midede pariyetal hücrelerden HCl asit salgısını stümüle ederek, duodenumdan sekretin ve kolesistokin

Summary

Several studies have confirmed the close association between alcohol consumption and pancreatic damage. Although chronic ethanol consumption causes pancreatic disease, little is known about its effect on pancreas histology. The present experiment was planned to study the effects of alcohol on the pancreas histology of Wistar albino rats at the light and electromicroscopic levels.

The study was performed on 17 male Wistar albino rats. The laboratory animals were divided into two groups as experiment and control. The experimental group was fed with a modified liquid diet (MLD) containing 7.2 % of ethanol during six months. Control rats were fed by isocaloric MLD without ethanol. At the end of the experiment rats were sacrificed by servical dislocation and their pancreas tissue were excised. Samples were fixed in Bouin's solution for light microscopy; in fosfate buffered 2% O_3O_4 for EM. After routine tissue process for light microscopy, tissue sections were embedded in paraffin. 6µ section were stained with H&E and Masson's trichrome methods. For EM examination, tissue section were dehydrated with ethyl alcohol series, thick and thin sections were embeded in Araldite. Semithin sections were examined by light microscope and ultrathin sections examined by electron microscope ultrastructurally.

The results are as follows: 1) Anisocytosis and disarrangement of aciner cells were prominent. It is observed that, aciner cells lost their distinguishing characteristics and also lost zymogen granules which identify them as aciner cells. Fat droplets and myelin-like figures were frequent findings within the cytoplasm of aciner cells. They were also seen among the cysternae of granular endoplasmic reticulum in these cells. The earliest and most consistent pathological finding in the ethanol group was the interdigitation between the aciner and centroaciner cells. 2) Aciner tissue was disorganized and atrophic. In these areas there were an increasement in intercalated ductal cells. Intralobular ducts were enlarged and ductal epithelium was flattened.

Key Words: Ethanol, pancreas, rat, histology

T Klin J Med Sci 2002, 22:271-275

salgısının artmasına yol açmakta, bu da pankreasın ekzokrin salgısını arttırmaktadır. Aynı zamanda Oddi sfinkterinde ödem veya spazm oluşturarak artmış pankreas salgısının kanallarda birikmesine neden olmaktadır (2). Alkolün, asiner hücrelerdeki lizozomal enzimleri ve pankreas salgısı içindeki enzimlerin aktivasyonunu

başlattığı ve bunun da hücre membranlarını harap ederek pankreasta nekroz yaptığı gözlenmiştir. Kakizaki (3); alkolün pankreasta kanal hücrelerinde devamlı bir dejenerasyon ve rejenerasyon oluşturarak duktüler yapının bozulmasına neden olduğu, bunu takiben stenoz veya dilatasyon oluşturarak pankreasta fonksiyon bozukluğuna yol açtığını belirtmiştir.

Alkolün pankreas üzerindeki etkileri; kullanılan deney modellerinin ve diyetlerin farklılığı, değişik türlerden alınan deney verilerinin uyumsuzluğu ve pankreasın bir bütün olarak ele alınmaması, alkolün pankreasta meydana getirdiği mikroskopik değişikliklerin karışık ve yetersiz olmasına neden olmuştur.

Bu çalışmayla; alkolün pankreasta meydana getirdiği değişikliklerin ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Çalışmada ağırlıkları 180-250 g olan Wistar cinsi albino 17 adet sıçan kullanıldı. Deney hayvanları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar hayvanları yetiştirme ve deneysel araştırma merkezinden sağlandı. Denekler 22°C oda sıcaklığında, 60+ %5 nem ayarlanmış odada birbirini görecekle şekilde ayrı kafeslere yerleştirildi. Hayvanlar bir hafta süreyle standart sıçan yemi ile, deney süresince de özel hazırlanmış Modifiye Sıvı Diyet (MSD) ile beslendiler (4). Bu diyetin içeriği 925 ml az yağlı inek sütü, 17 gr sükröz ve 5000 İÜ A vitamininden oluşmaktaydı. Alkol grubundaki deneklerin diyetine, MSD'ye ek olarak %7.2 alkol (%95.6) eklendi. Kalori miktarını sabit tutmak için alkol grubuna eklenen kalori değeri kadar şeker diyetten eksiltildi. Deney (n=10) ve kontrol (n=7) grubundaki sıçanlar olarak ayrılıp 6 aylık alkolsüz ve alkollü MSD ile beslenme periyotlarına alındı. Hayvanlara diyet özel hazırlanmış kapaklı, bilyalı bir ağızlık içeren şişelerde verildi. Böylece hayvanların günlük tüketimleri kontrol edildi. Günlük alkol alımları ölçülüp; her sıçanın günde kg başına g olarak tükettiği alkol miktarı aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

Deneklerden alınan kan serumlarının alkol oranları, NAD/NADH+ enzim spektrometre ile hesaplandı (5).

Deney süresinin sonunda hayvanlar servikal dislokasyonla öldürülüp, pankreasları alındı. Etraflarındaki yağ dokusu temizlendi, serum fizyolojik ile yıkandı. Işık mikroskopik incelemeler için; örnekler Bouin ile tesbit edildi. Rutin doku takibinden sonra elde edilen parafin bloklardan mikrotomda 5-6 mikronluk kesitler alındı. Kesitlere H&E ve Masson'un üçlü boyama metodu uygulandı (6). Boyanan preparatlar Olympus BH2 geniş sahalı araştırma mikroskobu ile incelenip, fotoğraflandı.

EM incelemeleri için; örnekler fosfat tamponu ile hazırlanmış %2.5'lik gluteraldehitte 4°C'de 24 saat prefikse edildi. Fosfat tamponu ile yıkandı. %2'lik

Osmium tetroksitte 4°C 'de 1 saat tespit edildi. Fosfat tamponu ile yıkayıp alkollerden ve propilen oksitten geçirildi. Araldit içine gömüldü. Elde edilen bloklardan alınan 1'er mikronluk yarı-ince kesitler Toluidin Mavisi ile boyandı. 300-700 A 'luk alınan ince kesitler de uranil asetat ve kurşun sitratla boyanıp JEOL100 1972 model EM ile incelendi.

Bulgular

Alkol grubundaki deneklerde günlük alkol tüketimi 15.25 \pm 3.27 gr, serum alkol seviyeleri 278 \pm 24 mg/dl olarak tesbit edildi

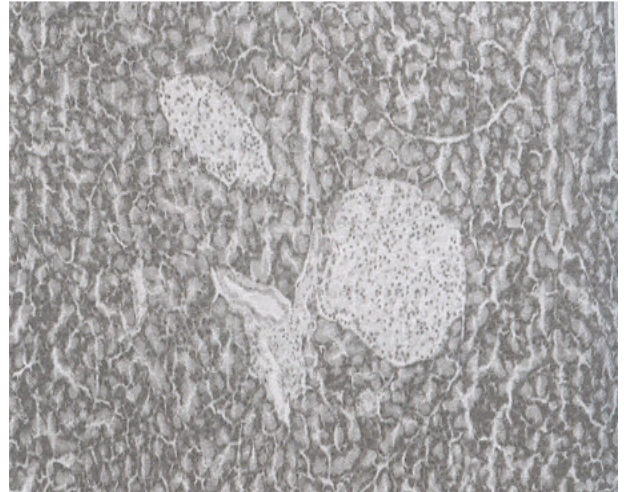
Rutin H&E ile boyanan kesitlerde pankreasların ekzokrin ve endokrin kısmı incelendi. Ekzokrin bölümdeki asinus seröz hücreleri ve kanal sistemi, endokrin kısımda Langerhans adacıkları normal görünümdeydi (Şekil 1).

Alkol verilen grupların tetkikinde ise asinus yapılarında bozukluklar gözlemlendi. Alkol grubunda intrasellüler olarak vakuolize yapılar izlendi (Şekil 2). Alkol verilen grupta intralobüler ve interlobüler kanalların aşırı genişlediği (Şekil 3) ve yassı epitel ile döşeli olduğu görüldü (Şekil 4). Parankima içinde yer yer kanal oluşumlarına rastlandı (Şekil 2). Yarı- ince kesitlerde alkol verilen grupta asiner hücrelerde koyu mavi boyanmış zimojen granüllerin apikalde, vakuol benzeri yapıların bazalde, açık yeşil-gri tonda boyanan yağ damlacıklarının da düzensiz dağılımı olduğu izlendi (Şekil5).

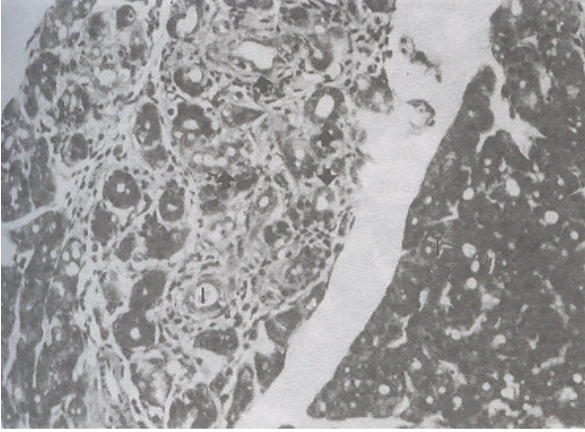
EM incelemelerinde sıvı-diyet gruplarında, asinus hücreleri apikal bölgelerinde olgun, yoğunlaşmış zimojen granüller içeriyorlardı. Çok miktarda Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER) ve Golgi mevcuttu.

Çekirdek düzgün konturluydu. Hücrenin lateral kenarları düzgün olarak izlendi (Şekil 6).

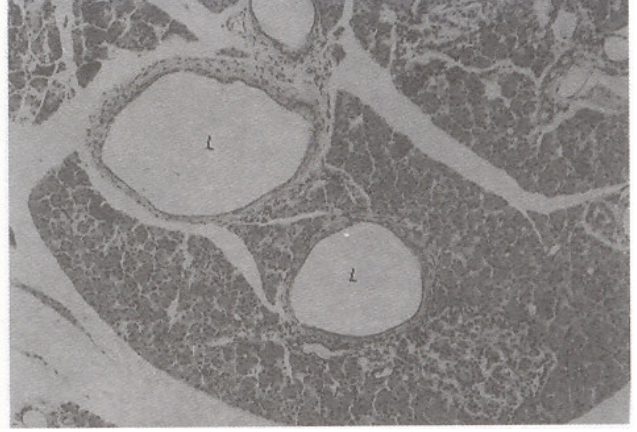
Alkol verilen grupta, olgun zimojen granüller izlenmedi. Hücre sınırları girinti ve çıkıntılar şeklinde



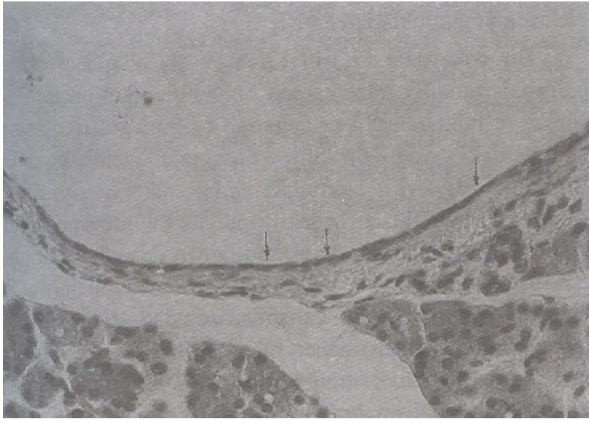
Şekil 1. Sıvı diyet grubunda pankreasın genel görünümü. H&E X10.



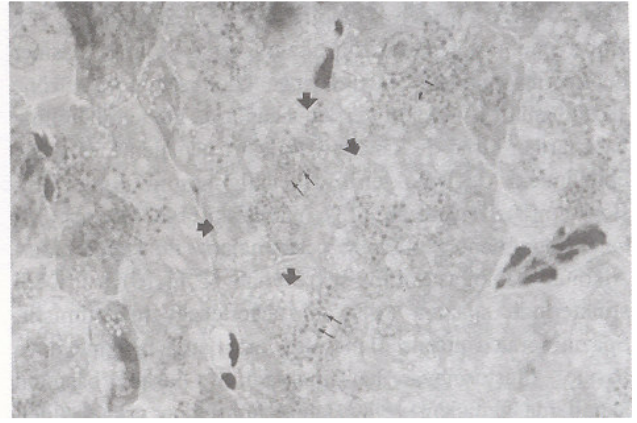
Şekil 2. Alkol verilmiş grupta pankreasın genel görünümü. Ok: Bozulmuş asinus yapıları, l: Genişlemiş asinus lümeni. Masson'un üçlü boyası X20.



Şekil 3. Alkol verilmiş grupta genişlemiş kanallar. L: Lümen. H&E X10.



Şekil 4. Alkol verilmiş grupta kanal epitelinin yassılaşması. Ok: Yassılaştıran epitel hücreleri. H&E X40.



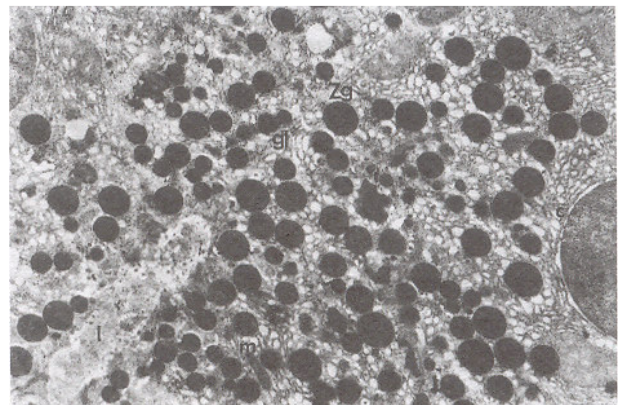
Şekil 5. Alkol verilmiş grupta apikalde zimojen granüller (küçük ok); bazalde vakuoller (büyük ok). Toluidin mavisi X100.

genişlemeler gösteriyordu. ER keselerinin sıkı paklendiği ve yer yer düzensizleştiği görüldü. Kapiller damarlara komşu bazal bölgelerde vakuol benzeri yapılar izlendi. Ayrıca sitoplazma içinde düzensiz sınırlı homojen içerikli yağ damlacıklarına benzeyen yapılar mevcuttu (Şekil 7). Hücrelerin nükleus membranları düzgün yapısını kaybetmiş ve kıvrıntılar gösteriyordu. Çekirdek içindeki kromatin yapısında artma ve düzensiz dağılım izleniyordu (Şekil 8).

Tartışma

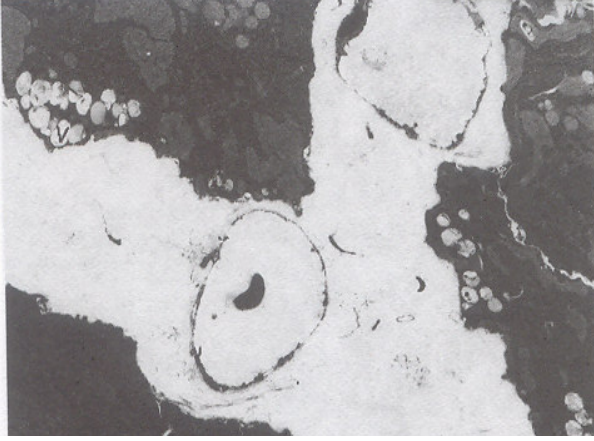
Bu çalışma uzun süre dengeli bir diyetle birlikte alınan alkolün sıçan pankreası üzerinde meydana getireceği olası histolojik değişiklikleri incelemek amacıyla planlandı.

Uzun süre alkol verilen sıçanlarda izlediğimiz interkalat kanallarda artış, bir çok yazar tarafından rapor edilmiştir (3,7-11). İnterkalat kanallardaki bu değişikliklere Bockman (10) tübül kompleks adını vermiştir. Tübül

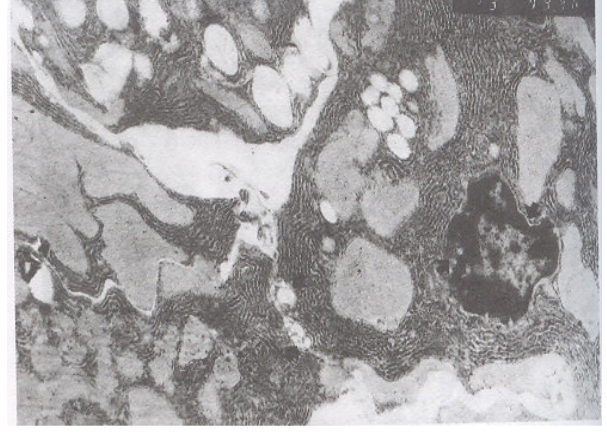


Şekil 6. Sıvı diyet grubunda asiner hücrelerin genel görünümü. Ok: Zimogen granüller; l: Lümen; gl: golgi; ç: çekirdek; m: mitokondri. X4400.

kompleks ile oluşan kanalların, hücrelerin mitozu ile değil, asiner hücrelerin metaplazisi ile meydana geldiği açıklanmıştır (12). Embriyonel dönemde asinusların kanal



Şekil 7. Alkol verilmiş grupta asiner hücrelerin bazalinde izlenen vakuoller (v). X2600.



Şekil 8. Alkol verilmiş grupta hücre sınırları (ok) ve kromatin yapısı düzensiz çekirdek (ok) X8300.

epitelinden köken aldığı ve alkolün pankreasta regresif değişikliklere neden olabileceği bilindiğinden (2), embriyonel dönemdeki tam tersi olarak asiner hücrelerin kanal hücrelerine dönüşebileceği öne sürülmüştür (10). Alkol verilen sıçanlarda gözlemlediğimiz hasarlardan birisi de kanallardaki aşırı genişleme ve kanal epitelindeki değişikliklerdir. Bu bulgularımız Singh (7), Bordolo (8), Tsukamoto (13), Yamasaki (14), Geokas (15) ve Grattagliano (16)'nın çalışmaları ile uyumludur. Alkolün pankreasta hipersekresyona (2,11,15) ve Oddi sfinkterinde spazma (14) yol açabileceği bildirilmiştir. Spazm sonucu artmış olan salgı kanallarda birikmeye ve basınç oluşturmaya başlamaktadır. Oluşan basıncın kanallarda genişlemeye ve kanal tarafından drene edilen asinuslarda atrofiye yol açtığı sanılmaktadır (3,42,17). Kanal epitelinde de meydana gelen değişiklikler alkolün direkt etkisine bağlı olarak sitoplazma ve membran yapısının bozulması, kimyasal özelliği değişen pankreas salgısının kanallardan geçişte epitele zarar vermesinden kaynaklanabilir (17). Sato (18) kanal epitelinin sıkı bağlantılarının belirgin şekilde bozulduğunu bildirmiştir. Bu değişikliklerin de pankreas salgısındaki tripsin inhibitör seviyesinin azalması ve bikarbonat tuzlarının yapısı ve salgılanmasındaki farklılıktan ileri geldiğini belirtmiştir.

Kronik alkoliklerde; zimojen granül sayısının azaldığı (3,8,11) ve muköze doğru içeriğinin değiştiği (3,10,12) rapor edilmiştir. Sasahara (12), EM'ta sekresyon granüllerinde azalma ve zimojen granüllerin içeriklerinden dolayı elektron yoğun olarak izlenmesi beklenirken alkoliklerde homojen fakat düşük elektron yoğunlukta izlendiğini bildirmiştir. Bize göre normal pankreasta zimojen granüller hücrenin apikalinde bekletilip uyarımla verilmek üzere yoğunlaştırılırken, alkolik pankreasa devamlı gelen uyarımlar zimojen granüllerin oluşumunu ve degranülasyonunu hızlandırdığından, olgunlaşma sürecini kısıtlamıştır. Olgun zimojen sayısı azalırken, prozimojen

granüller sitoplazmada yer almıştır. Bu yüzden de düşük elektron yoğunlukta izlenmişlerdir.

Bir çok yazar (2,3,11,13,15,19-23) alkolik pankreas çalışmalarında ilk göze çarpan bulgunun alkol tüketiminin süresi ve miktarı arttıkça çoğalma eğilimi gösteren asiner hücrelerdeki yağ birikimi olduğunu açıklamışlardır. Bordola (8) ve Noronha (21) alkolik insanların pankreaslarında düzensiz şekilli, büyük ve hücrenin hemen hemen her yerinde görülmesine rağmen daha çok çekirdek etrafında toplanmış yağ kistleri gözlemlemişlerdir. Benzeyen yapıları bizim çalışmamızda da rastlandı. Alkole bağlı olarak görülen asiner hücrelerdeki yağ birikiminin nedeni, karaciğerde olduğu gibi alkolün direkt etkisine bağlanabilir. Çalışmalar (11,15) pankreasın alkolü, alkol dehidrogenaz (ADH) yoluyla metabolize edebildiğini göstermiştir. Karaciğerde alkolün oksidasyonu sırasında nikotinamid adenin dinükleotid redükte (NADH) birikimi meydana gelir. NADH karaciğerde yağ asit sentezini, yüksek oranda trigliserit ve lipoprotein üretimini yükseltirken, yağ asidi oksidasyonunu düşürür (8,15,22). Pankreasta ADH aktivitesinin gösterilmesinden sonra meydana gelen yağ birikiminin alkol oksidasyonu sırasında NADH/NAD oranının artması ya da karaciğerde aşırı miktarda ortaya çıkan asetatın kan yoluyla taşınarak ekstrahepatik yolla pankreasta metabolize edilmesi bize pankreasta trigliserit ve diğer lipid bileşiklerinin yağ hücreleri ve karaciğerdekine benzer yolla üretildiğini göstermektedir (24).

Bir çok yazar; Noronha (21), Bordola (8), Darla (22), Gronnos (19) ve Grattagliano (16) yarı ince kesitlerde ve EM'da da damlacıklarından başka daha çok bazal yerleşim gösteren vakuollerden bahsetmektedir. Darla (22) otofajik vakuol olarak tanımladığı ve çapları 2 mikrona kadar çıkan bu vakuollerin membran ya da partikül formunda yoğun osmiyofilik maddeleri içerdiğini gözlemiştir. Noronha (21) ve Bordolo (8) alkol tüketimi arttıkça sayıları çoğalan bu oluşumları miyelin figür olarak değerlendirmiş ve

bozulmuş hücrel membranlardan köken alan fosfolipid materyallerinden meydana geldiğini açıklamıştır. Çalışmamızda, alkol verilen sıçanlarda bu oluşumlara rastladık. Alkol plazma membranlarının akıcılığını düzenleyen kolinesteril ester miktarının artmasına ve membranlarda fosfolipid zincirindeki sıranın bozulmasına neden olmaktadır (25). Dolayısı ile bu bozuklukların alkolün lipidleri denatüre etme özelliğinden dolayı membranlara verdiği zarardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

EM bulgularımızda izlediğimiz asiner hücreler arasında bulunan bağlantılardaki değişiklikler, Toru Sato (18) ve Sasahara (12) tarafından bildirilenlerle uygundur. Sato (18) alkol verilen sıçanlarda 3. aydan sonra lateral bağlantıların özellikle bazale doğru dallanmalar gösterdiği, düzensizleştiği ve birbirinden ayrıldığını gözlemlemiştir. Sato (18); alkolün lateral bağlantıları oluşturan proteinler ve hücre membranı üzerine direkt etkisinin bir sonucu olarak bu değişikliklerin olabileceğini bildirmiştir. Kakizaki (3) mikrovillus benzeri oluşumlara dikkat çekmiştir. Bizim de tespit ettiğimiz bazaldeki genişlemeler ve düzensizliklerin nedeni hem alkolün direkt etkisi sonucu, hem de artan metabolizma ile birlikte kapiller damarlardan gelen sıvı ve besin maddelerinin bazal kısımdan hücreler arasına girmesi sonucu meydana gelebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda gözlediğimiz çekirdek membranlarındaki dilatasyon, Noronha (21) tarafından da belirtilmiştir. Noronha çekirdek membranlarının arasındaki genişlemelerden kaynaklanan düzensizliklerin membrana ondüleli bir yapı kazandırdığını bildirmiştir. Kontrollerde izlenmeyen bu bozukluğun sebebi yine alkolün membranlar üzerindeki olumsuz etkileriyle açıklanmaktadır.

Alkolün pankreas üzerindeki etkilerini araştırmak için yaptığımız bu çalışmada sonuç olarak; uzun süre alkol verilen sıçanlarda, asiner hücrelerde olgun zimojen granül sayısında azalma, asiner sitoplazma içerisinde miyelin figür görünümü veren vakuoller ve yağ damlacıkları izlendi. Kanallarda aşırı genişleme ve epitelde yassılaşıma ile GER, çekirdek ve lateral plazma membranlarında düzensizlikler tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Yuasa C, Miyoshi O, Fukui K, et al. Hyperlipidemia and early pancreatic injury induced by ethanol intake in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000; 46(6): 297-301.
2. Singh M, Simsek H. Ethanol and the pancreas. *Gastroenterology* 1990; 98:1051-61.
3. Kakizaki G, Sasahara Y, Aikawa T, Matsuo M, Sugawara Y, Nakamura K, Endo S, Ito Y. On the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis from the viewpoint of experimental results in rats. *International Journal of Pancreatology* 1987; 98: 101-16.
4. Uzbay T, Kayaalp O. A modified liquid diet of chronic ethanol administration. *Pharmacological Research* 1995; 31(1): 37-42.

5. Pincus MR, Abraham NZ: Toxicology and therapeutic drug monitoring. In: Bed H. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Philadelphia; WB Saunders 1991: 349-84.
6. Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. *Theory of Practice of Histological Techniques*. Churchill Livingstone 1990.
7. Singh M. Alcoholic pancreatitis in rats fed ethanol in a nutritionally adequate liquid diet. *International J of Pancreatology* 1987; 2: 311-24.
8. Bordalo O, Noronha M, Dreiling D. Functional and morphologic studies of the effect of alcohol on the pancreatic parenchyma. *The Mount Sinai J of Medicine* 1976; 44(4): 481-5.
9. Koko V, Laban A, Radovanovic J, Milosav R. A stereological investigation of the rat exocrine pancreas after long-term alcohol consumption. *Acta Stereol* 1984; 3(1): 101-8.
10. Bockman DE, Singh M, Lugier R, Sarles H. Alcohol and integrity of the pancreas. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(112): 106-13.
11. Sarles H. Alcohol and the pancreas. *Acta Med Scand* 1985; Suppl. 703: 235-49.
12. Sasahara M, Matsuo M, Kakizaki G, Aikawa T. The effects of long term ethanol intake on the parotid gland in rats. *Tohoku J Exp Med* 1990; 160: 251-75.
13. Tsukamoto H, Towner SJ, Gloria BS, French WS. Potentiation of ethanol-induced pancreatic injury by dietary fat. *American J of Pathology* 1988; 131(2): 246-57.
14. Yamasaki K, Okazaki K, Sakamoto Y, Yamamoto Y, Okado T. Effects of ethanol on the motility of papillary sphincter and exocrine pancreas in the monkey. *The American Journal of Gastroenterology* 1993; 88(12): 2078-83.
15. Geokas MC. Ethanol the liver and the gastrointestinal tract. *Animals of Internal Medicine* 1981; 95: 198-211.
16. Grattagliano I, Palmieri V, Vendemiale G, et al. Chronic ethanol administration induces oxidative alteration and functional impairment of pancreatic mitochondria in the rat. *Digestion* 1999; 60(6): 549-53.
17. Kayaga T, Takebe T, Masaru K, Shigeaki K, Kamei T, Oyama K. Effect of long term alcohol feeding on the pancreas in rat. *Gastroenterologia Japonica* 1979; 14 (4): 330-4.
18. Sato T. Changes in the gap junction of rat exocrine pancreatic cells induced by long term ethanol ingestion. *Tohoku J Exp Med* 1994; 172: 39-49.
19. Grönroos JM, Aho HJ, Meklin SS, Hakala JJ. Pancreatic digestive enzymes and ultrastructure after chronic alcohol intake in the rat. *Exp Pathol* 1988; 35: 197-208.
20. Jimenez PF, Singh M, Bockman DE, Hahn KJ. Interaction between marginal zinc deficiency and chronic alcoholism: Pancreatic structure and function in rats in vitro. *Pancreas* 1986; 1(3): 254-63.
21. Noronha M, Almeida F, Dreiling DA, Bodalo O. Alcohol and the pancreas. *American Journal Gastroenterology* 1981; 76: 114-9.
22. Darla N, Ekholm R, Edlund Y. Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long term of ethanol. *Gastroenterology* 1970; 58(1): 62-72.
23. Kono H, Nakogami M, Rusyn I et al. Development of an animal model of chronic alcohol-induced pancreatitis in the rat. *Am J Physiol Gastroinvest Liver* 2001; 280: 1178-86.
24. Simsek H, Singh M. Effect of prolonged ethanol intake on pancreatic lipids in the rat pancreas. *Pancreas* 1990; 5(4): 401-7.
25. Dawidowicz EA. The effect of ethanol on membranes. *Hepatology* 1985; 5(4): 697-99.

Geliş Tarihi: 10.09.2001

Yazışma Adresi: Dr.Nigar VARDI
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji AD.
44060, MALATYA