

VAGOTOMİLERİN SEKRETİN SALGILANMASINDA ETKİLERİ

Effects of Vagotomies on Secretin Secretion

Doç. Dr. Yüksel TATKAN (1)

Trunkal (TV) ve proksimal gastrik vagotomi (PGV) lerin sekretin salgılanmasına olan etkileri, 15 ine TV., 13 üne de PGV. yapılan 28 köpekte araştırılmıştır.

Sekretin salgılanması duodenuma 0,1 N.HCL verilerek uyarılmış, bu uyarıdan hemen önce ve uyarıyı izleyen 3., 5., 10., 15., 30 ve 45. dakikalarda portal plazmadaki sekretin düzeyleri RIA yöntemiyle tayin edilmiştir. Vagotomiden önce, vagotomiden hemen ve bir ay sonra elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, duodenuma perfüze edilen HCI'e grupların farklı cevaplar verdiği saptanmıştır.

TV'den hemen sonra, sekretin salgılanmasında duodenal asidifikasyona alınan cevap anlamlı olarak az bulunmuş, buna karşılık bir ay sonraki cevapta belirgin bir artış izlenmiş, ancak bu artış ameliyat öncesi düzeye ulaşacak kadar olmamıştır.

PGV'li gruptaki cevaplar erken devrede ameliyatla etkilenmiştir, bir ay sonraki cevabın geç safhasındaysa bir azalma bulunmuştur.

Effects on secretin secretion has been investigated on 15 truncally vagotomised and 13 proxymally gastric vagotomised, total 28 dogs.

Secretin secretion was provoked by infusion of 0,1 N NCH into the duodenum and portal plasma secretin levels was estimated by RIA methode immediately before stimulation and 3, 5, 10, 15, 30 and 45 minutes following the stimulation.

When results are compared with prior to vagotomy and one month later, HCI infusion revealed different result.

Soon after truncal vagotomy response to secretin secretion after du-

(1) S.Ü. Tıp Fak. Genel Cer. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

odenal acidification was found to be minimal, whereas response after one month it was noticeably high, but this increase did not reach the preoperative levels.

Responses on proximal gastric vagotomy group was affected at the early postoperative stage, after one month, there was a decrease at the late response period.

Plazma sekretin düzeylerinin son yıllarda radyoimmunoassay (RIA) yöntemle ölçülebilir hale gelmesi, hormonun aktivitesini daha iyi incelemek ve fizyolojisini daha iyi aydınlatmak konusunda büyük olanaklar sağlanmıştır. Bu yöntemle yapılan tayinlerde plazma bazal sekretin düzeyleri köpeklerde; $37 \pm 10 - 127 \pm 16$ pg/ml. (7), insanda ise; $19 \pm 1 - 62 \pm 3,9$ pg/ml. (20) olarak bildirilmiştir.

3500 molekül ağırlığında ve 27 aminoasit (a.a.) içeren bir polipeptit olan sekretin, gastrik inhibitör polipeptit (GIP), vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) ve pankreatik glukagon (PG) ile moleküler yapı benzerliğine sahiptir. Bu nedenle bu dört hormonun fizyolojik aktiviteleri birbirine benzemektedir (4, 10).

Sekretin incebarsağın üst bölümündeki mukozoda bulunan ve APUD hücre serisinin bir elamanın olan S hücreleri tarafından salgılanmaktadır.

Uyarılma sonucu genel kan dolaşımına karışan sekretin, esas etkilerini pankreas ve mide üzerinde göstermektedir. Pankreastan bikarbonat yoğunluğu fazla, bol miktarda sulu bir salgı duodenuma dökülürken (6), mide hareketlerinde yavaşlama, boşalmasında gecikme ve asit salgısında azalma (5, 8), pepsin ve mukus salgısında ise artma (2) ortaya çıkmaktadır. Sekretinin glukagon ve pankreozimin OP - kolesistokininle birlikte safra içindeki lipid konsantrasyonuna etkili olduğu ve safranin bağırsağa akışını kontrol ettiği de bildirilmektedir (15). Ayrıca sekretin enjeksiyonundan sonra ortaya çıkan değişikliklerin izlenmesiyle gastrinoma tanısında yararlanılmaktadır (14).

S Hücrelerini uyararak içerdiği sekretinin kana geçmesini sağlayan ana etken, mideden duodenuma geçen ve HCl, glikoz, peptonlar, a.a. ler ve yağlar içeren kimustur. Uyarılma kolinerjik ve antikolinerjik ilaçlarla değiştirebildiği gibi (11, 19) duodenum mukozasına kokain, pantokain gibi lokal anesteziklerin uygulanmasıyla, duodenal asidifikasyonun oluşturduğu pankreas dış salgısında belirgin bir azalma ortaya çıkmaktadır (16, 18). Bu nedenle sekretin salgılanmasında sinirsel bir mekanizmanın işe karışmakta olduğu düşünülmektedir.

Vagusun; kolesistokininin - Pankreozimin (OP - CCK - PZ), PG gibi gastrointestinal hormonların (GIH) salgılanmasında etkili olduğu bilinmektedir (1, 9, 17). Sekretin salgılanmasında da bir vagal etkinin bulunması olasıdır. Nitekim, her üç tip, trunkal, selektif ve PGV den sonra hem pankreas dış salgı fonksiyonlarında (3, 13), hemde mide asit salgılanmasının baskılanmasında (2) bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Acaba bu değişikliklerin ortaya çıkmasında sekretin salgılanmasının, diğer bir deyişle sekretin salgılanmasında vagotomilerin etkileri nelerdir? Bu soruya bir yanıt bulabilmek amacıyla bir çalışma planlanmış ve köpeklerde trunkal ve PGV lerin sekretin salgılanmasına olan etkileri, ameliyattan önce, hemen ve bir ay sonra duodenuma HCI verilerek uyarılan plazma sekretin düzeyleri RIA yöntemle saptanarak ortaya çıkan değişiklikler araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Araştırmada denek olarak, her iki cinsten, ağırlıkları 18 - 27 kg. arasında değişen sağlıklı, deney için hazırlanmış, 28 köpek kullanılmıştır.

Hayvan plazma sekretin açlık düzeyini saptamak için venöz kanı alındıktan sonra, 25 mg/kg. nembutal i.v. verilerek anestetize edilmiştir. Mide salgısını aspire etmek için mideye bir nazogastrik tüp, santral venöz basınç (CVP), hematokrit (Hct); hemoglobin (Hmg) ve periferik plazma sekretin düzeylerini tayin için kan örneklerinin alınabileceği kubital vene bir kateter, serum sale izotonik verebilmek için femoral vene ayrı bir kateter ve femoral artere arteriyel kan basıncının ölçmek için (TA) başka bir kateter yerleştirilmiştir. Karın orta çizgi kesisiyle açılıp mide - duodenum devamlılığını pilor kanalı dıştan bağlanarak kesilmiş ve portal plazma sekretin düzeylerini kontrol için kan örneklerinin alınabileceği bir kateter, bir jejunalven aracılığıyla vena porta içine konmuştur. Bu şekilde aynı anda hem portal hemde periferik kandaki sekretin düzeylerinin tayinine olanak sağlanmıştır. Son olarak duodenum duvarı anjiokatla delinerek içine bir kateter sokulmuş ve bundan HCI perfüzyonu için yararlanılmıştır.

Başlangıç plazma sekretin düzeyini tayin için kan örneği alındıktan sonra, duodenuma 0,1 N HCI solusyonu 4ml/dk. vermeye başlanmıştır. Bu başlangıcı izleyen 3., 5., 10., 15., 30 ve 45 dakikalarda kan örnekleri alınmıştır. 45. dakikanın sonunda HCI perfüzyonuna son verilmiştir.

Bu aşamadan sonra denekler iki gruba ayrılmış, birinci gruba TV., ikinci gruba da PGV yapılmış, vagotominin bitişini izleyen iki saatlik bir istirahat devresinden sonra çalışmaya devam edilmiştir.

Önce bir saatlik mide bazal salgısı toplanmış, daha sonra 0,25 Ü/kg. İnsulin i.v. verilerek mide salgısı 15 er dakikalık altı periyot izlenmiştir. Bu arada glisemi ve sekretin tayinleri için yarımşar saat arayla kan örnekleri alınmıştır. İnsulin verilmesinden birbuçuk saat sonra, vagotomiden önce yapılan işlemler aynen tekrarlanmıştır.

Çalışmanın sona ermesinden sonra TV.li deneklere piloroplasti yapılmış, tüp ve kateterler geri alındıktan sonra karın kapatılmış ve ameliyat sonu devrede özel bakım gösterilmiştir.

Ameliyattan bir ay sonra, her iki gruptan, yaşayan onar denek yeniden ameliyata alınarak, ilk ameliyatta vagotomiden sonra yapılan işlemler sırsıyla tekrarlanmıştır.

Plazma sekretin düzeyinin saptanmasında Bloom'un önerdiği yöntem (5) uygulanmış toplanan mide salgıları santrifüje edildikten sonra hacimleri ölçülmüş, Beckman pH meten H₃ ile PH ları ölçüldükten sonra Toro ve Ackerman'ın verdikleri Moore Formülünden yararlanılarak H⁺ konsantrasyonları hesaplanmıştır.

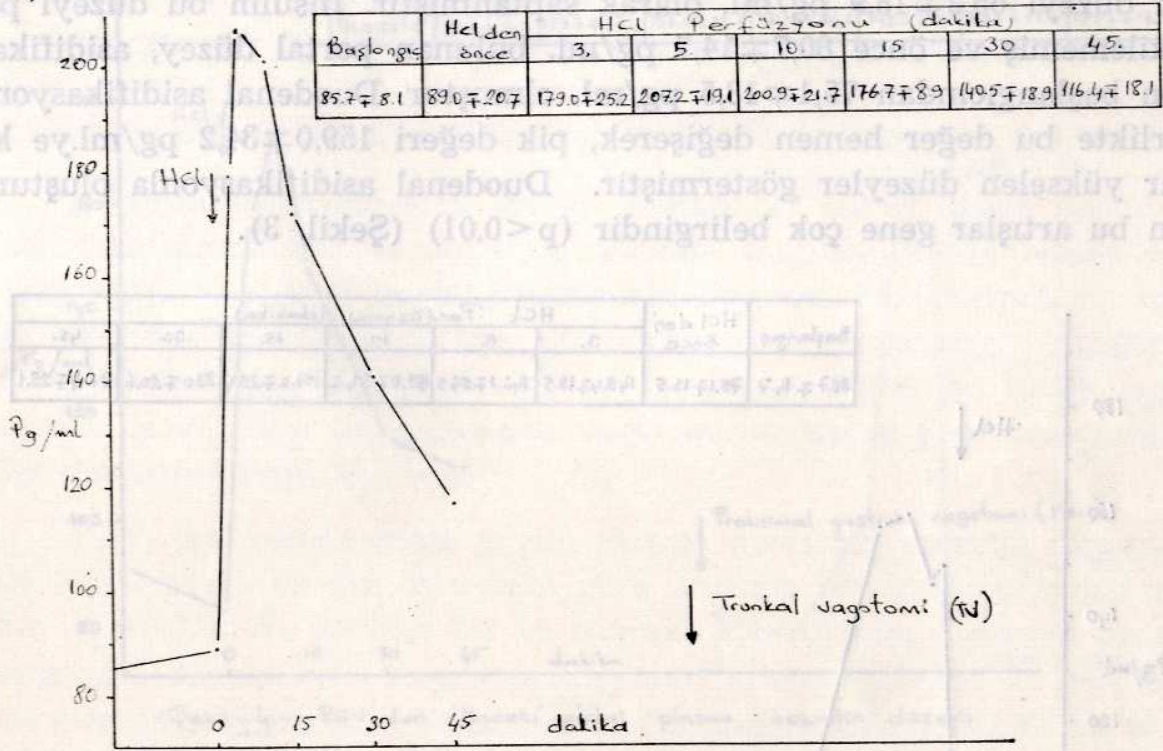
Plazma sekretin düzeyleri arasındaki karşılaştırma, bir ay sonra kontrolleri yapılabilen, her iki gruptaki onar deneğin verileriyle yapılmıştır. Grupların kendi içindeki karşılaştırılmasında «eşleştirme t testi» gruplar arasındaki karşılaştırmada ise « t testi» uygulanmıştır.

BULGULAR

A. Plazma sekretin Düzeyleri :

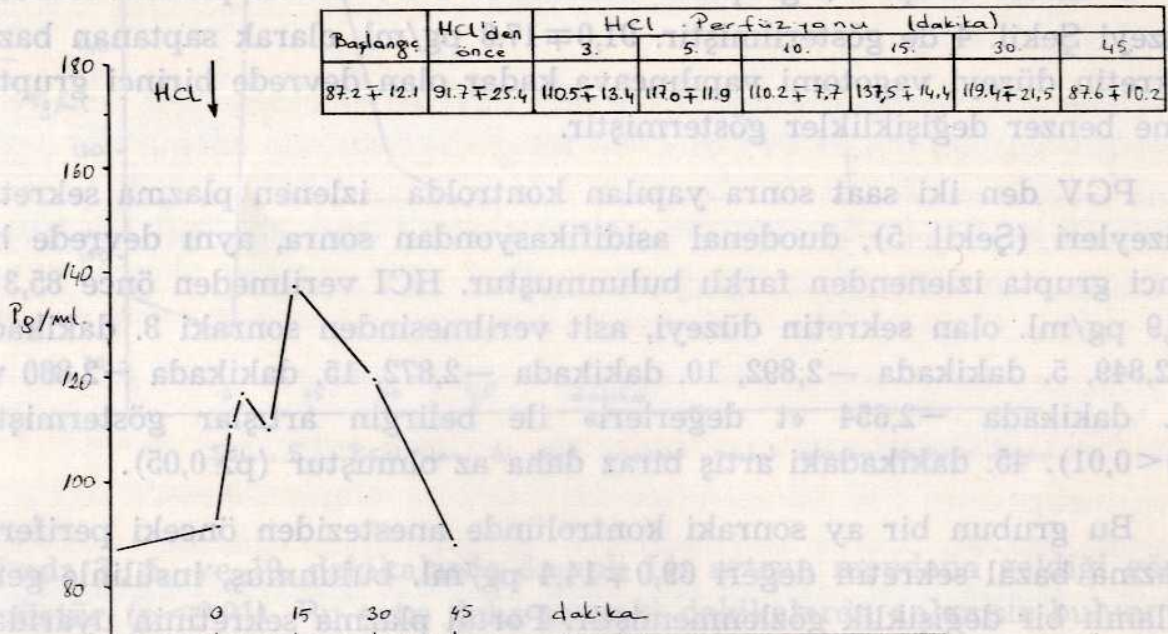
1. Birinci Grup: Bu gruptaki deneklerin portal plazma sekretin düzeyleri şekil 1'de gösterilmiştir. TV.den önce periferik plazma sekretin bazal düzeyi $83,6 \pm 17,4$ pg/ml. olarak bulunmuş, anestezi verilmesiyle bu düzeyde anlamlı bir değişiklik olmamış, duodenuma asit verilmeden önce portal plazmada saptanan $89,0 + 20,7$ pg/ml.lik düzeye karşılık periferik kanda $84,9 \pm 9,6$ pg/ml. olarak görülmüştür. Periferik ve portal plazma sekretin düzeyleri arasında tüm araştırma süresince anlamlı bir farklılık saptanmadığından plazma sekretin düzeylerinin karşılaştırılması sadece portal plazma değerleri üzerinden yapılmıştır.

Duodenuma asit perfüzyonunun başlamasıyla birlikte vena portadaki sekretin düzeyi aniden değişmiş ve ölçümlerin yapıldığı 3., 5., 10., 15., 30. ve 45. dakikalarda $200,9 \pm 21,7$ pg/ml.lik bir pik değere kadar ulaşan çok belirgin bir artış olmuştur. Bu artış istatiksels anlamlıdır ($p < 0,01$).



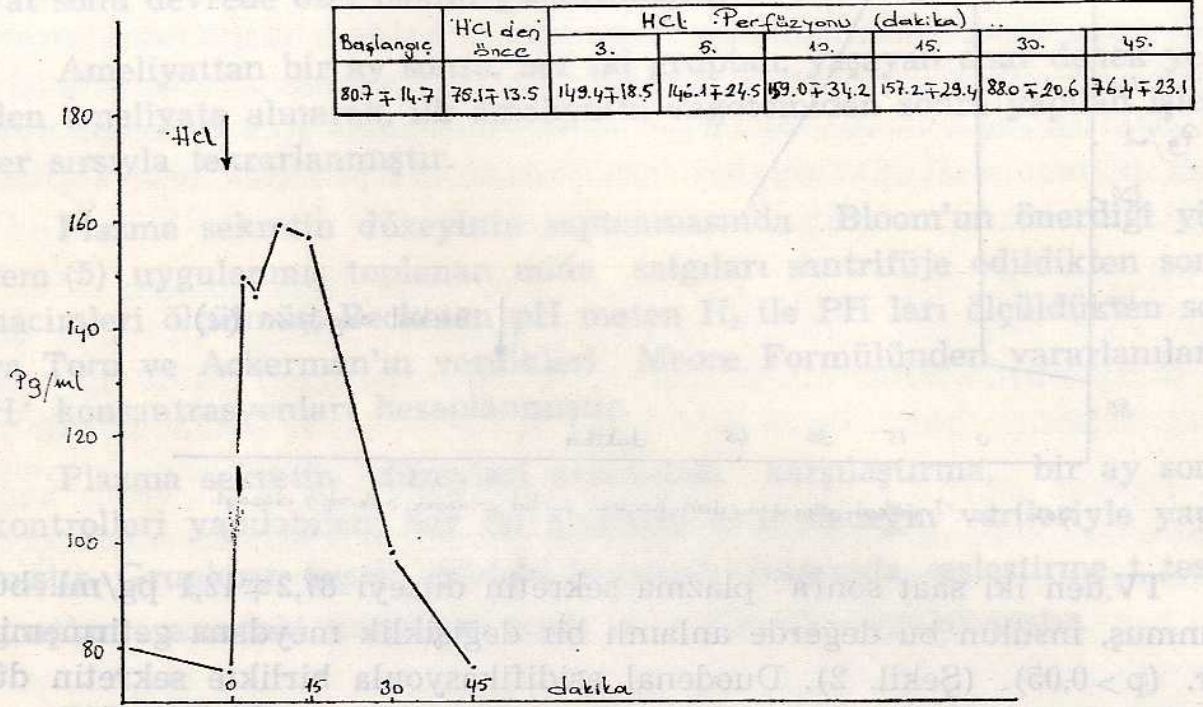
Şekil.1- Trunkal vagotomiden önceki portal plazma sekretin düzeyi.

TV.den iki saat sonra plazma sekretin düzeyi $87,2 \pm 12,1$ pg/ml. bulunmuş, insülün bu değerde anlamlı bir değişiklik meydana getirmemiştir. ($p > 0,05$). (Şekil. 2). Duodenal asidifikasyonla birlikte sekretin düzeyleri gene artmıştır. Ancak pik değeri $137,5 \pm 14,4$ pg/ml. olan bu artışta 3. ve 45. dakikalar için $p > 0,05$, diğer dakikalar içinde $p \leq 0,025$ olarak bulunmuştur.



Şekil.2- Trunkal vagotomiden iki saat sonraki portal plazma sekretin düzeyi.

Bu grubun bir ay sonra yapılan kontrolünde periferik plazma sekretin düzeyi $65,2 \pm 18,9$ pg/ml. olarak saptanmıştır. İnsülin bu düzeyi pek etkilememiş ve önce $80,7 \pm 14,7$ pg/ml. bulunan portal düzey, asidifikasyon başlangıcından $75,1 \pm 13,5$ pg/ml. olmuştur. Duodenal asidifikasyonla birlikte bu değer hemen değişerek, pik değeri $159,0 \pm 34,2$ pg/ml. ye kadar yükselen düzeyler göstermiştir. Duodenal asidifikasyonla oluşturulan bu artışlar gene çok belirgindir ($p < 0,01$) (Şekil. 3).

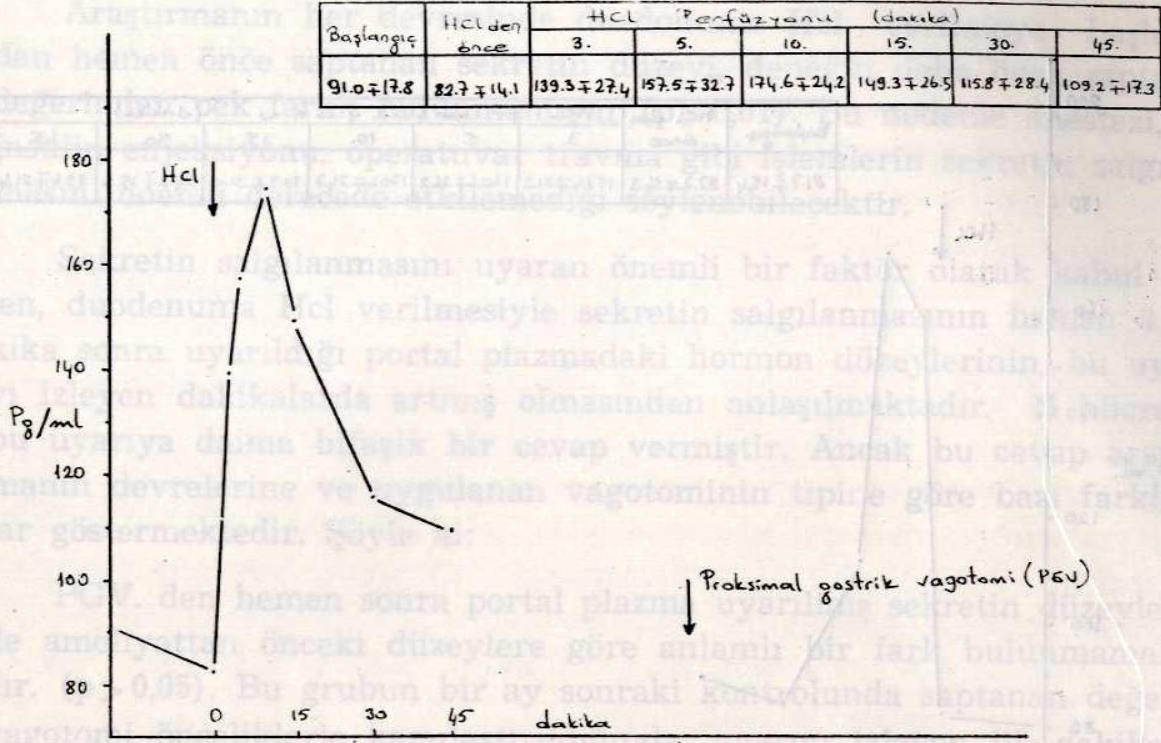


Şekil: 3- Trunkal vagotomiden bir ay sonraki portal plazma sekretin düzeyi.

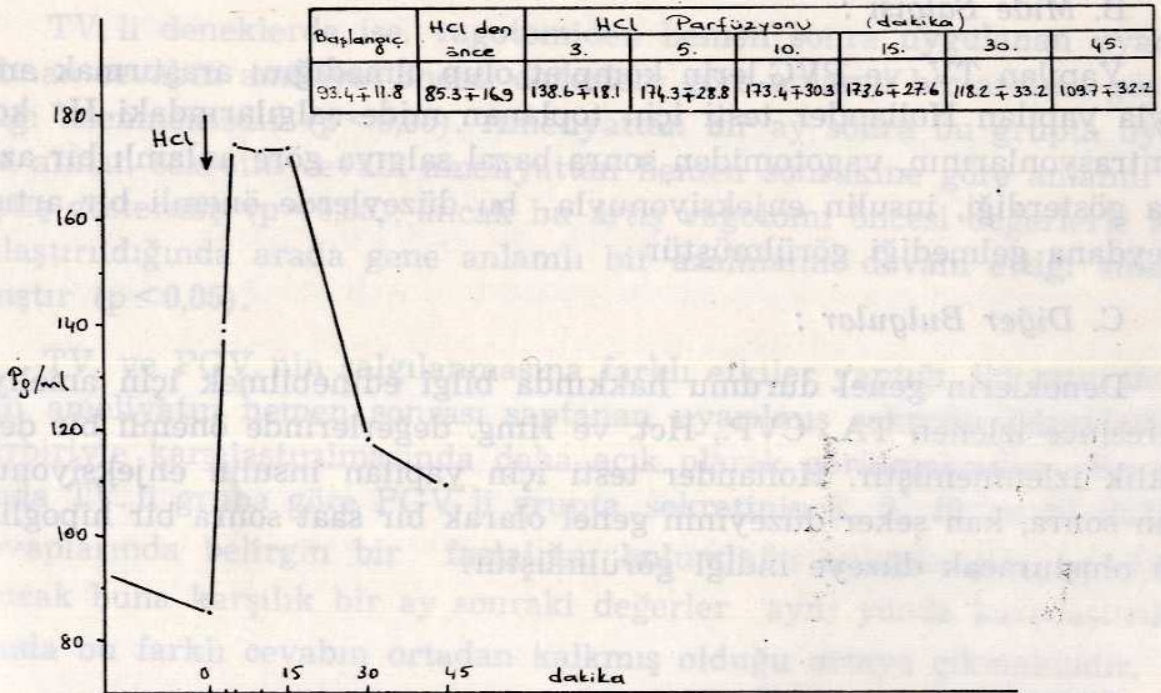
2. İkinci Grup: Bu gruptaki deneklerin PGV öncesi plazma sekretin düzeyi Şekil. 4 de gösterilmiştir. $91,0 \pm 17,8$ pg/ml. olarak saptanan bazal sekretin düzeyi vagotomi yapıncaya kadar olan devrede birinci grupta-kine benzer değişiklikler göstermiştir.

PGV den iki saat sonra yapılan kontrolde izlenen plazma sekretin düzeyleri (Şekil. 5), duodenal asidifikasyondan sonra, aynı devrede birinci grupta izlenenden farklı bulunmuştur. HCl verilmeden önce $85,3 \pm 16,9$ pg/ml. olan sekretin düzeyi, asit verilmesinden sonraki 3. dakikada $-2,849$, 5. dakikada $-2,892$, 10. dakikada $-2,872$, 15. dakikada $-2,860$ ve 30. dakikada $-2,654$ «t değerleri» ile belirgin artışlar göstermiştir ($p < 0,01$). 45. dakikadaki artış biraz daha az olmuştur ($p \geq 0,05$).

Bu grubun bir ay sonraki kontrolünde anesteziden önceki periferik plazma bazal sekretin değeri $69,0 \pm 14,4$ pg/ml. bulunmuş, insülinle gene anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Portal plazma sekretinin uyarıdan önceki $82,7 \pm 14,3$ pg/ml.lik düzeyi uyarıdan sonrakilerle karşılaştırıldı-

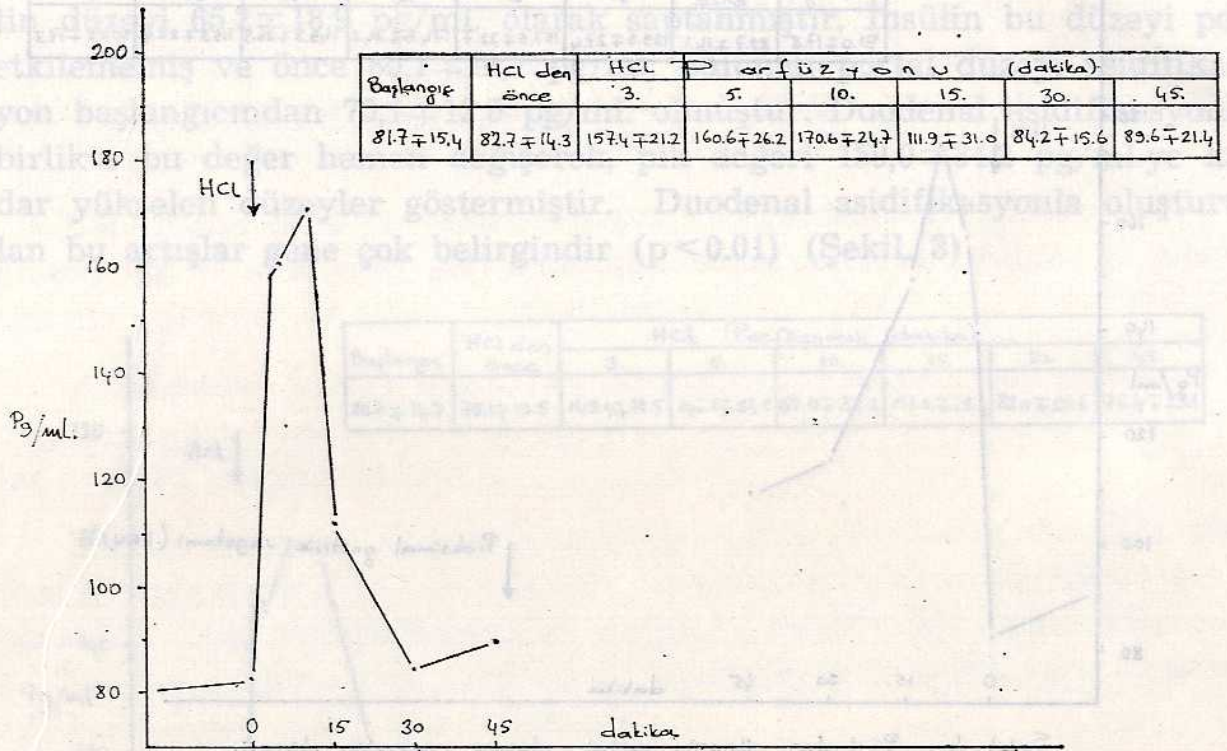


Şekil. 4 - PGV den önceki portal plazma sekretin düzeyi.



Şekil. 5 - PGV den iki saat sonraki portal plazma sekretin düzeyi

ğında 3., 5., ve 10. dakikalarda önemli bir artışın meydana geldiği görülmüştür ($p < 0.01$). Bu artış daha sonraki dakikalarda anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$). (Şekil. 6).



Şekil: 6 - PGV den bir ay sonraki portal plazma sekretin düzeyi

B. Mide Salgısı :

Yapılan TV. ve PVG.lerin komplet olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan Hollander testi için toplanan mide salgılarındaki H^+ konsantrasyonlarının, vagotomiden sonra bazal salgıya göre anlamlı bir azalma gösterdiği, insulin enjeksiyonuyla bu düzeylerde önemli bir artışın meydana gelmediği görülmüştür.

C. Diğer Bulgular :

Deneklerin genel durumu hakkında bilgi edinebilmek için ameliyat süresince izlenen TA., CVP., Hct. ve Hmg. değerlerinde önemli bir değişiklik izlenmemiştir. Hollander testi için yapılan insulin enjeksiyonundan sonra, kan şekeri düzeyinin genel olarak bir saat sonra bir hipoglisemi oluşturacak düzeye indiği görülmüştür.

TARTIŞMA

Araştırmanın ana amacı olan, vagotomiden sonra sekretin salgılanmasında ortaya çıkacak değişiklikleri saptayabilmek için, bu çalışmada hormon salgılanması ameliyattan önce ve sonra aynı nitelikte bir uyararla uyarılmış ve vena porta kanındaki sekretin düzeyleri karşılaştırılarak sonuca ulaşılmaya çalışılmıştır.

Araştırmanın her devresinde duodenuma Hcl verilmeye başlamadan hemen önce saptanan sekretin düzeyi, deneğin daha önce saptanan değerinden pek farklı bulunmamıştır ($p > 0,01$). Bu nedenle anestezi, i.v. insulin enjeksiyonu, operatuvar travma gibi işlemlerin sekretin salgılanmasını önemli derecede etkilemediği söylenebilecektir.

Sekretin salgılanmasını uyaran önemli bir faktör olarak kabul edilen, duodenuma Hcl verilmesiyle sekretin salgılanmasının hemen 3 dakika sonra uyarıldığı portal plazmadaki hormon düzeylerinin, bu uyarıyı izleyen dakikalarda artmış olmasından anlaşılmaktadır. S hücreleri bu uyarıya daima bifazik bir cevap vermiştir. Ancak bu cevap araştırmanın devrelerine ve uygulanan vagotominin tipine göre bazı farklılıklar göstermektedir. Şöyle ki:

PGV. den hemen sonra portal plazma uyarılmış sekretin düzeylerinde ameliyattan önceki düzeylere göre anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($p > 0,05$). Bu grubun bir ay sonraki kontrolunda saptanan değerler vagotomi önceliklerle karşılaştırıldığında, uyarıyı izleyen ilk dakikalarda gene önemli bir fark bulunmamasına karşılık ($p > 0,05$), 15. ve 30. dakika sekretin düzeylerinde anlamlı bir azalma bulunduğu dikkati çekmektedir ($p < 0,05$).

TV. li deneklerde ise, vagotomiden hemen sonra uygulanan uyarıya alınan cevabın ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı bir azalma gösterdiği izlenmektedir ($p < 0,05$). Ameliyattan bir ay sonra bu grupta uyarıya alınan sekretin cevabı ameliyattan hemen sonrakine göre anlamlı bir artış göstermiş ($p < 0,05$), ancak bu artış vagotomi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında arada gene anlamlı bir azalmanın devam ettiği anlaşılmıştır ($p < 0,05$).

TV. ve PGV. nin salgılanmasına farklı etkiler yaptığı, iki grup deneğin ameliyatın hemen sonrası saptanan uyarılmış sekretin düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılmasında daha açık olarak görülmektedir. Bu safhada TV. li gruba göre PGV. li grupta, sekretinin 3., 5., 10. ve 15. dakika cevaplarında belirgin bir fazlalığın bulunduğu anlaşılmıştır ($p < 0,01$). Ancak buna karşılık bir ay sonraki değerler aynı yönde karşılaştırıldığında bu farklı cevabın ortadan kalkmış olduğu ortaya çıkmaktadır.

Plazma uyarılmış sekretin düzeylerinde vagotomiden hemen sonra yapılan kontrolde saptanan gruplar arasındaki bu farklı durumun bir ay sonraki kontrolde kaybolmuş olması, bu süre içinde organizmada bazı adaptasyon olaylarının meydana gelmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Uygulanan TV. sindirim kanalının, özellikle sekretin salgılanması ile ilgili bölgesini vagal innervasyondan yoksun bırakmaktadır. Bu nedenle birinci grupta, vagotomiden sonra sekretin salgılanmasında bazı değişikliklerin ortaya çıkması beklenecektir. Ameliyattan hemen sonra ortaya çıkan ve lokal kimyasal uyarıya olan cevabın azalması şeklinde beliren bu değişiklik, sekretin salgılanmasında vagusa ait pozitif etkinin ortadan kalkmış olmasından kaynaklanabilir. Böyle bir etkinin varlığı domuzlarda Hickson tarafından gösterilmiştir (11).

Aynı grupta vagotomiden bir ay sonra yapılan kontrolde bu durumun değişerek, uyarıya olan cevapta bir artış meydana gelmesinin, bu süre içinde sekretin salgılanmasıyla ilgili incebarsak bölgesindeki refleks yolların (7) otonomi kazanmasıyla ilgili olabileceğini (4, 20) düşündürmektedir. Ancak bu devrede saptanan uyarılmış sekretin düzeyleri, vagotomi öncesi devredesine eşit olmamaktadır. TV. den sonra pankreasının eksojen sekretine olan duyarlılığında saptanan fazlalık (12), bu düşük sekretin cevabıyla ilgili olabilir.

Antrum ve duodenumdaki fizyolojik mekanizmaların korunduğu kabul edilen PGV. den hemen sonra, uyarılmış sekretin plazma düzeylerinde önemli bir değişiklik görülmektedir. Bu grubun bir ay sonraki kontrolünde, uyarının 15. ve 30. dakikalarında saptanan azalmanın izahını yapmak güçtür. Makul görülebilecek olasılıkların birisi, S hücrelerinin yapısında oluşabilecek değişikliklerdir. Yazarların çoğu, S hücreleri uyarılma özelliğinin mide asiditesindeki değişikliklerle ters orantılı olarak ilişkili olduğu görüşündedirler (3, 13). Bu özellikten başka, S hücrelerinin yapısında vagotomilerin direkt etkisiyle bir değişikliğin oluşup oluşmayacağı ayrıca araştırılabilir.

SONUÇ

Yapılan çalışmayla vagotomi ve sekretin salgılanması arasındaki ilişki konusunda akla gelen sorulara yanıt bulma amacıyla büyük ölçüde ulaşılmış bulunmaktadır.

Şöyleki :

- 1 — Duodenal asidifikasyona verilen, vagotomiden önceki sekretin cevabıyla vagotomiden sonraki arasındaki fark bulunuşu, vagusun sekretin salgılanmasında bir etkisi olduğunu göstermektedir.
- 2 — Sekretin salgısının uyarılması, vagotominin tipine göre değişmektedir.

3 — TV. den sonra uyarılma büyük ölçüde azalmakta, ancak bu durum organizma tarafından zamanla düzeltilmeye çalışılmaktadır.

4 — PGV. sekretin salgılanmasını etkilememektedir. Ancak uyarıya olan geç cevapta zamanla bir azalma ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1 - BEN - ARI, G. Y., KAYHAN, A., DREILING, D. A., KARK, A. E., RUDICK, J. : *The Effect of Vagal Stimulus on the Release of Secretin and Pancreozym from the Small Bowe Mucosa. Am. J. Gastroentrol., 59: 227 - 32, 1973.*
- 2 - BERSTAD, A., PETERSEN, H., ROLAND, M., LIAVAC, I. : *Effect of Secretin on petagastrin Stimulated Gastric Acid and pepsin Secretion after Vagotomy in Man. Scan. J. Gastroentrol. 8 : 119 - 22, 1973.*
- 3 - BERSTAD, A., ROLAND, M., PETERSEN, H., LIAVAG, I. : *The panereatic Exocrine Secretion in Duodenal Ulcer patients before and after Selective Preximal Vagotomy in Man. Gastroentroloji, 71: 958-60, 1976.*
- 4 - BLOOM, S. R. : *Hermenes of the Gastrointestinal Tract. Er. Med. Bul., 30 : 62 - 7, 1974.*
- 5 - BLOOM, S. R., WARD, A. S. : *Secretion Release in After Intraduodenal Acid. Gut, 15 : 338, 1974.*
- 6 - COTTON, P. B., DENYER, M., STERN, R., TOWNSON, J., CORNS, C., TOUGH, S., miller, A. : *Poure Panoreatic Juice Response telow Dose Secretin in Man. Brit. J. Surg., 63 : 155, 1976.*
- 7 - CURTIS, P. J., FENDER, H. R., RAYFOR, B. L., THOMPSON, J. C. : *Catobolsm of Secretin bythe Liver and Kidney. Surgery, 80 : 259 - 65, 1976.*
- 8 - DALTN, M. D., EISENSTEN, A. M., WALSH, J. H., FORDTRAN, J. S. : *Effect of Secretin on Gastric Function in Normal Subjects and in Patients with Duodenal Ulcer. Gastroenterology, 71 : 24 - 9, 1976.*
- 9 - GAMLE, h. S., *İmpaired Pancreoznin Secretion after Vagotomy and Pyloroplasty. J. Lab. Clin. Mic. 76 : 871, 1970.*
- 10 - GROSSMAN, M. I. : *The out as a Endocrine Organ. J. Endocrinol. 70 : IP - 2P, 1976.*

- 11 - HICKSON, J. C. D.: *The secretion of Pancreatic Juice in response to Stimulation of the Vagus Nerves in the Pig. J. Physiol.*, 206 : 275 - 97, 1970.
- 12 - KONTUREK, S. J., BECKER, H. D., THOMPSON, J. C.: *The Effect of Vagotomy on Hormones Stimulating Pancreatic Secretion. Arch. Surg.*, 108 : 704 - 8, 1974.
- 13 - LINDSKOV, I., AMTORP, O., LARSEN, H. R.: *The Effect of Highly Selective Vagotomy on Exocrine Pancreatic Function in Man. Gastroenterology* 70 : 545 - 9, 1976.
- 14 - MC. GUIGAN JE: *Secretin Injection Test in the Diagnosis of Gastrinoma Gastroenterologia* 79 : 1324 - 31, 1980.
- 15 - ROMANSKI, KW: *Effect of secretin Pancreozymin. OP - CCK and Glucagon on bile Flow and bile Lipid Secretion in Rats Gut* 24 : 803-6, 1983.
- 16 - SCHAPIRO, H., WOODWARD, E. A.: *Inhibition of secretin Mechanism with local Anesthetics Physiologist.*, 5 : 208, 1962.
- 17 - SCHWARTZ, T. V.: *Pancreatic Polypeptide Response to Food in Duodenal Ulcer Patients before and after Vagotomy. Lancet*, 1 (7969) : 1102, 1976.
- 18 - THOMAS, J. E., SWENA, E. M.: *The Effect of local Anesthetics Applied to the Intestinal Mucosa on the Response of the Pancreas to Intestinal Stimuli. Fed. Proc.* 22 : 664, 1963.
- 19 - VAYSSE, N., BASTIE, M. J., PASCAL, J. P., ROUX, P., MARTINEL Ch., LACROIX, A., RIBET, A., *Role of Cholinergic Mechanisms in the Response to Secretion of Isolated Canine Pancreas Gastroenterology*, 69 : 1297 - 77, 1975.
- 20 - WARD, A. S., BLOOM, S. R.: *The Role of Secretin in the Inhibition of gastric Secretion by Intraduodenal Acid Gut*, 15 : 889 - 97, 1974.