

Prin urmare aceste investigații sunt obligatorii în managementul PC la etapa de ambulator (subliniat și în PCN-3).

Radiografia toracică s-a efectuat în 90% (261/290) cazuri, însă rareori în două incidente, repetată după tratament doar în 72% cazuri; hemoleucograma a fost evaluată la 93% (270/290) dintre pacienți; sumarul urinei analizat la 76% (220/290) cazuri, iar glicemia a fost apreciată doar la 37% (107/290) dintre pacienți.

Tratamentul empiric al PC cu evoluție ușoară include macrolidele ca și medicamente de primă linie (efect bun pe cei mai frecvenți agenți patogeni ai PC ușoare: *Streptococcus pneumoniae* și agenții atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*), alternativa fiind formele perorale ale penicilinelor protejate, cefalosporinelor de generația II, tetraciclinelor și, în ultimul rând, fluorochinolonele noi.

Rezultatul anchetării fișelor medicale a evidențiat utilizarea macrolidelor doar în 13% (37/290) cazuri, penicilinelor protejate – în 7% (19/290) cazuri. Cefalosporinele generațiilor II-III au fost utilizate cel mai frecvent – în 32% (94/290) cazuri, frecvent cu administrare parenterală, fapt explicat probabil prin aceea, că la domiciliu deseori au fost tratate pneumonii de gravitate medie și severă. Utilizarea combinației cefalosporinelor de generația II-III cu macrolide, regim recomandat pentru tratamentul PC severe, explică același lucru. Nu se respectă criteriile de spitalizare, mai mult de 2/3 dintre cazurile analizate au necesitat spitalizare. Conform inscripțiilor din fișele medicale au fost spitalizați 10% (30/290) pacienți.

Concluzii

La nivel de ambulator sunt tratați nu doar pacienții cu pneumonii comunitare ușoare, dar și o parte dintre pacienții care ar

fi trebuit internați în staționar, sau chiar care întrunesc criteriile pentru internare în SATI. Sunt administrate scheme neraționale de tratament și combinații de antibiotice diferite de cele recomandate pentru etapa de tratament ambulator.

Deficiențele la etapa de investigare a pacientului favorizează omiterea unor criterii de severitate a pneumoniei. Prin urmare, rezultă un deficit în managementul acestor pacienți.

Bibliografie

1. Чучалин А Г, Синопальников АИ, Козлов РС, и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва, 2010;82.
2. Woodhewer M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138-1180.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults.
4. Anuarul statistic 2007 - 2010.
5. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006, with chart book on trends in the health of Americans. www.cdc.gov/nchs/hus/hus06.pdf
6. Niederman MS, McCoombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community acquired pneumonia. *Chir Thor*. 1998;20:820-37.
7. Andrews J. Community acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:175-80.
8. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity antimicrobial therapy, and prevention. The official statement of the American Thoracic Society was approved by the ATC board of directors. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001;163:1730-1754.
9. Синопальников АИ. Внебольничная пневмония в амбулаторно-поликлинических условиях. *Справочник поликлинического врача*. 2003;3(2).
10. Botnaru V, Rusu D. Pneumoniile. Chișinău, 2010.

Disfuncțiile în pancreatita cronică în raport cu sistemul de peroxidare lipidică și antioxidant, cu abordări terapeutice

R. Bugai

Department of Internal Medicine No 3, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
38, Arhanghel Mihail Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +373697 62 166. E-mail: rodica_b2004@yahoo.com

Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

Dysfunctions in chronic pancreatitis in relation to the lipid peroxidation and antioxidant systems, with therapeutic approaches

In the last years, oxidative stress (OS) has been given special attention, due to its large incidence as well as its dramatic effects on living organisms, CP being considered an entity which is part of the diseases caused by OS. As a result of investigating 30 exocrine insufficiency CP patients, modifications of the lipid peroxidation and antioxidant system have been spotted, mostly in dolor syndrome patients. This indicates the necessity of the administration of antioxidants in the complex treatment of CP patients.

Key words: chronic pancreatitis, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system.

Дисфункции при хроническом панкреатите в соотношении с системой перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, с терапевтическими подходами

В последние годы особенное внимание уделяется окислительному стрессу (ОС), из-за его широкого распространения и трагического воздействия на живые организмы, а хронический панкреатит является одним из заболеваний вызванных ОС. В результате обследования 30 больных с хроническим панкреатитом, с нарушением экзокринной функции, были обнаружены изменения в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантов, преимущественно у пациентов с болевым синдромом. Это указывает на необходимость назначения антиоксидантов в комплексном лечении больных с хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Introducere

Pancreatita cronică (PC) este o patologie heterogenă, definită prin modificări cronice inflamatorii ale țesutului pancreatic, cauzate de factori etiologici variați ambientali, genetici, nutriționali, autoimuni ș.a. În ultimii ani, o atenție deosebită se acordă stresului oxidativ (SO), dată fiind atât largă sa incidență cât și efectele dramatice produse asupra organismelor vii, iar PC este considerată o entitate care aparține bolilor produse de SO [1].

Termenul de „stres oxidativ” a fost introdus de Sies în 1985 [2] și desemnează totalitatea leziunilor oxidative, produse de radicalii liberi ai oxigenului, reprezintă dezechilibrul dintre prooxidanți și oxidanți, în favoarea primilor, ca urmare a acțiunii exagerate a „agresorului” sau/și reducerii capacității de luptă a „apărătorului” [3].

Agenții responsabili de producerea SO sunt speciile reactive ale oxigenului (SRO), care se pot grupa în: a) specii radical (superoxid, hidroxil, radicalul hidroxil, radicalul peroxid, oxidul nitric, alcoxil, hidroperoxid), b) specii neradical (peroxid, acid hipocloros, oxigen singlet, ozon, dioxidigen, peroxinitrit) [3, 4]. În 1990, Basso și coaut. au emis ipoteza hiperproducției SRO în PC (5). Formându-se în exces în organism, SRO declanșează reacții patologice, inițiind peroxidarea lipidică în membranele biologice, perturbând imunitatea locală, generală, reglarea fibroblastică, cu fibrozarea și lezarea ulterioară a celulelor, afectarea acizilor nucleici, implicați în diviziunea celulară, sinteza proteinelor ș.a. [6].

Efectele nocive ale SRO sunt exprimate prin [7]:

- lezarea ADN, ce interesează timina, citozina, adenina, guanina, dezoxiriboza, în rezultat apar injurii celulare și mutații;
- inhibiția activității nucleotid-coenzimă, modificări în starea redox a NADPH;
- perturbarea enzimelor tiol-dependente;
- modificarea activității enzimelor și metabolismului lipidic;
- modificări ale glicoproteinelor (depolarizarea acidului hialuronic);
- modificări ale proteinelor: creșterea turnoverului, a hidrofobicității, creșterea sensibilității la proteoliză, cross-linkajul și agregarea, fragmentarea;
- peroxidarea lipidelor, modificări în structura și funcțiile membranelor;
- alterarea proteinelor membranare și tulburări de transport prin membrană.

Antioxidanții sunt substanțe care au rolul de a menține un nivel constant și redus de radicali liberi în organism, sistemul antioxidant (SAO) fiind reprezentat de antioxidanți: 1) enzimatici (superoxiddismutaza, catalaza, glutathionperoxidaza ș.a.) și 2) neenzimatici: a) naturali (vitamina A, C, E, K, seleniul, zincul, cuprul, metaloproteinele-proteine bogate în cisteină, fixatoare de

ioni metalici- Co, Zn, Cd, Cu, Fe; albumina plasmatică, prezentă în cantități mari în plasmă (3,5-5 g/dl), glucoza plasmatică, prezentă în cantități de 4,5 mM, melatonina, histidina, tiroxina, estrogenii, compuși heminici (hemoglobina, mioglobina), bilirubina ș.a.; b) sintetici (butilhidroxitoluen, dibunol, fenbutol, β-blocanți, acidul α-lipoic, cimetidina, oxipurinolul, manitolul, cofeina, lidocaina, acidul benzoic, acidul 5-aminosalicilic, ș.a.) [8, 9, 10, 11].

Conform ipotezei SO în PC are loc blocarea metabolismului în celula acinară, fuzionarea granulelor zimogene și a lizosomilor, precum și activarea intracelulară a enzimelor, se produce oxidarea lipidică a membranelor celulare, degenerarea mastocitelor, activarea trombocitelor, a celulelor proinflamatorii și sistemului complementar, creșterea activității citocromului P450, se modifică căile de semnalizare intracelulară [11, 12, 13, 14]. Implicarea radicalilor liberi în patogenia PC a fost demonstrată atât prin studii umane, cât și pe animale [11].

SO poate fi important în patogeneza PC de origine etanolică, cu toate că expunerea la radiație, tabagismul, stresul, unele medicamente sau traumatismele, la fel, pot stimula generarea de radicali liberi.

Primele studii clinice referitoare la evaluarea antioxidanților în tratamentul pancreatitelor acute și cronice au fost efectuate de Braganza și coaut. la Manchester Royal Infirmary [15, 16]. În pofida numeroaselor cercetări, efectuate ulterior, tratamentul PC rămâne o dilemă a gastroenterologiei. Modificarea raportului sistemului de peroxidare lipidică (POL) și SAO, în dependență de etiologia PC și mecanismul lor de implicare în diferite forme clinice de PC, cu utilizarea în aplicarea tratamentului a substanțelor antioxidante, necesită un studiu serios în continuare.

Material și metode

Studiul a inclus 30 de pacienți cu PC asociată cu insuficiență exocrină, divizați în 2 loturi. Lotul I l-au constituit 18 pacienți cu PC, formă dură cu insuficiență exocrină, dintre ei – 8 femei (44,5%) și 10 bărbați (55,5%) cu vârsta medie de 42 ± 1,32 ani și durata medie a bolii de 7 ± 2,4 ani. Lotul II a fost format din 12 pacienți cu PC, formă latentă cu insuficiență exocrină – dintre ei 7 femei (58,3%) și 5 bărbați (41,7%), cu vârsta medie de 44 ± 1,15 ani și durata bolii de 8 ± 1,62 ani. Lotul de control a fost alcătuit din 30 de persoane sănătoase.

Argumentarea diagnosticului de PC s-a efectuat în baza datelor anamnezei, clinice și paraclinice (hemoleucograma, urograma, analiza biochimică a sângelui: glucoza, bilirubina, ALAT, AsAT, FA, GGTP, proteina totală, albumina, markerii hepatitelor virale B și C (HbsAg, antiHbcor sumar, anti-HBs, anti VHC), Fe, Ca, K, Na, Cl; USG organelor abdominale, CT abdominal, FEGDS). Insuficiența exocrină a pancreasului a fost confirmată prin investigarea α-amilazei, lipazei serice, a α-amilazei urinei, coprogramei, elastazei-1 în materiile fecale.

Pacienții cu PC, formă doloară cu insuficiență exocrină (n = 18) au administrat suplimentar în tratament, pe parcursul unei luni, preparatul antioxidant Trioovit (beta-carotenum – 10 mg, vit. E – 40 mg, cit C – 100 mg, Se – 50 mg).

Pentru estimarea activității sistemului de peroxidare lipidică a fost determinat nivelul de dialdehidă malonică (DAM), diene conjugate, triene conjugate, baze Schiff, iar activitatea sistemului antioxidant a fost apreciată prin determinarea nivelului de catalază, glutationreductază (GR) și activitate antioxidantă totală în ser în Laboratorul Biochimic al LCCȘ USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezultate și discuții

Analiza grupului de pacienți investigați a relevat afectarea pancreasului preponderent la bărbați – 15 vs – 12 femei de vârstă tânără. Majoritatea pacienților au recunoscut că întrebunțează alcool ocazional sau zilnic în cantități diferite și fumează tutun (tab. 1).

În rezultatul studiului efectuat s-a constatat că la toți pacienții cu PC are loc intensificarea proceselor de peroxidare lipidică

(tab. 2), fapt demonstrat prin creșterea veridică a dienelor conjugate, preponderent la pacienții cu PC formă doloară cu insuficiență exocrină: (15,36 ± 0,37, p < 0,001), vs 13,80 ± 0,28 la pacienții cu PC formă latentă cu insuficiență exocrină; valorile trienelor conjugate, bazelor Schiff au fost, la fel, majorate, dar statistic nesemnificativ. La pacienții cu PC, formă latentă cu insuficiență exocrină, valorile DAM au fost apropiate de cele ale pacienților din lotul martor. Analiza valorilor medii ale enzimelor SAO a stabilit o scădere statistic semnificativă a GR (4,46 ± 0,22, p < 0,001) la pacienții cu PC, formă doloară vs (4,65 ± 0,22 p < 0,001) la pacienții cu PC formă latentă; activitatea antioxidantă totală a fost scăzută veridic semnificativ la pacienții cu PC formă latentă (6,63 ± 0,40, p < 0,01). După administrarea în tratament a preparatului antioxidant Trioovit s-au ameliorat sindroamele doloare și dispeptice, s-a diminuat SO, fiind exprimat prin scăderea nivelului de diene conjugate până la 14,36 ± 0,42 în lotul 1 și, respectiv, 12,80 ± 0,36 în lotul 2; și prin creșterea GT până la 5,49 ± 0,27 în lotul 1 și până la 5,95 ± 0,62 – în lotul 2.

Tabelul 1

Caracteristicile generale ale pacienților cu PC din lotul de studiu

Date generale		Lot 1 n = 18	Lot 2 n = 12	Lotul martor n = 30
Gen, n (%) masculin	feminin	8 (44,4)	7 (58,3)	15
	10 (55,5)	5 (41,7)	15	
Vârstă, ani (M ± m)		42 ± 1,12	44 ± 1,15	27 ± 2,11
Durata bolii (ani)		7 ± 2,4	8 ± 1,63	–
Consum de alcool %	Neagă consumul	5 (27,7)	4 (33,3)	24 (80)
	< 20 gr/zi	6 (33,3)	4 (33,3)	6 (20)
	20-80 gr/zi	3 (16,6)	3 (25)	–
	> 80 gr/zi	4 (22,2)	1 (8,33)	–
Tabagism n (%)		12 (66,6)	9 (75)	12 (40)

Tabelul 2

Indicii peroxidării lipidice și ai sistemului antioxidant la pacienții cu PC cu insuficiență exocrină

Indice, unități de măsură	Lotul I (n = 18)	Lotul II (n = 12)	Lotul III (n = 30)
AAT – hexan, mMDPPH/s.l (AAT – activitatea antioxidantă totală)	7,25 ± 0,24	6,63 ± 0,40**	8,32 ± 0,36
AAT – izopr, mM/s.l	9,26 ± 0,64	8,53 ± 0,73	9,83 ± 0,65
hpl – timp – hexan, uc/ml (diene conjugate)	15,36 ± 0,37***	13,80 ± 0,28	12,96 ± 0,46
hpl – interm – hexan, uc/ml (triene conjugate)	5,02 ± 0,72	4,14 ± 0,25	4,06 ± 0,49
hpl – tardiv – hexan, uc/ml (bazele Schiff)	2,85 ± 0,91	1,69 ± 0,20	1,99 ± 0,40

hpl – timp – izopr, uc/ml	12,71 ± 0,12***	12,55 ± 0,19*	11,97 ± 0,12
hpl – interm – izopr, uc/ml	5,93 ± 0,12	6,20 ± 0,14	5,87 ± 0,14
hpl – tardiv – izopr, uc/ml	1,06 ± 0,09	1,16 ± 0,11	1,25 ± 0,15
DAM, μM/kl	19,76 ± 2,64	18,32 ± 1,32	18,4 ± 2,39
Catalaza, μM/s.l	10,28 ± 1,19	10,06 ± 1,72	10,71 ± 0,84
GR, μM/s.l	4,46 ± 0,22***	4,65 ± 0,22***	6,71 ± 0,16

Nota: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 – diferență statistic veridică, comparativ cu lotul III (martor), p-coeficientul semnificației diferenței indicilor bolnavilor cu PC în comparație cu lotul martor.

Modificările remarcate la pacienții studiați ar putea fi explicate prin diferite mecanisme. Alcoolul, fiind unul din factorii de risc major în dezvoltarea PC, a fost prezent și la pacienții incluși în studiu. Mecanismul exact prin intermediul căruia alcoolul ar

putea afecta țesutul pancreatic nu este complect elucidat. Unele studii efectuate pe animale au demonstrat că pancreasul poate metaboliza etanolul pe cale oxidativă și non-oxidativă, generând acetaldehida și, respectiv, esterii grași ai acidului etilic (FAEE's). Acetaldehida provoacă afectare tisulară prin genotoxicitate, imunotoxicitate. Metabolizarea alcoolului în ficat cu ajutorul citocromului P450 2 E1 generează formarea radicalilor liberi de oxigen, care pot iniția afectarea tisulară a pancreasului prin activarea factorului nuclear kappa β (NF-Kβ) și creșterea nivelului de citochine proinflamatorii, activarea trombocitelor și sistemului complementar, activarea intracelulară a enzimelor. Există studii care demonstrează că citocromul P450 2 E1 este prezent și în pancreas și poate fi indus de consumul cronic de alcool. Consumul acut de alcool crește nivelul de compuși, formați în rezultatul reacției radicalilor liberi de componente membranare, produsele peroxidării lipidice [9, 17, 28, 29]. S-a demonstrat că radicalul peroxil RO₂ poate inactiva alcool-dehidrogenaza (Kittidje și Willson, 1984) sau antiproteinaza umană [20]. În PC, indusă de alcool, se pot produce SRO și în rezultatul activării leucocitelor polimorfonucleare sau a fenomenului de ischemie/perfuzie. În această situație, ca antioxidanți intervin glutatión- peroxidaza seleniu-dependentă, care cuplează ionii metalici și compușii neenzimatici (Vit. E, C, β-carotenu, bilirubina, acidul uric, cisteina, și glutatiónul redus). Seleniul plasmatic, în această situație, este redus ca rezultat al SO, provocat de alcool. Braganza și coaut., în 1993, au sugerat că SO în PC, produs la nivelul celulelor acinare, se soldează cu hipersecreția de lactoferină și mucină, în rezultat se formează dopuri de proteine, care servesc drept „nuclee” pentru calcifierile intraductale. SRO sunt de asemenea implicate și în generarea sindromului dolo în PC [21].

Fumul de tutun este un aerosol extrem de complex, format din câteva mii de produse chimice, distribuite între particulele gazoase și solide; substanțe organice, ce includ hidrocarburi saturate și nesaturate, alcooli, aldehide, cetoni, acizi carboxilici, eteri, fenoli, nitriți, terpenoizi și alcaloizi (Baker 1999; Dube și Gree, 1982; Hoffmann ș.a. 2001). Componentele fumului de țigară cresc sarcina oxigenului, micșorează protecția antioxidantă sau rezultă în generarea de specii reactive de oxygen (SRO) și specii reactive de nitrogen [22].

Deoarece majoritatea pacienților, incluși în studiu, au remarcat consumul cronic de alcool și tabagismul, SO poate fi, în mare parte, de origine exogenă și disbalanța sistemului de lipo-peroxidare și antioxidant la pacienții cu PC cu sindrom dolo și insuficiență exocrină, exprimate prin valori crescute ale DAM și scăderea SOD și catalazei, ar putea fi explicat prin SO prelungit, datorat consumului cronic de alcool, subnutriție, maldigestie, malabsorbție de vit. E, C, deficit de seleniu prin necesități crescute, datorate consumului de etanol (Van Gossom și coaut., 1996). Dar interacțiunea diferitor factori exogeni și endogeni în declanșarea și susținerea SO în PC necesită o studiere mai amplă.

Reieșind din considerațiile teoretice referitor la rolul SO în dezvoltarea PC și rezultatele obținute în studiul respectiv, este logic să se caute mijloace pentru a obține echilibrul dintre SO și mecanismele antioxidante defensive, reducerea peroxidării lipidelor și, indirect, stoparea sau reducerea leziunilor la nivelul pancreasului.

Concluzii

1. La pacienții cu PC cu insuficiență exocrină se determină majorarea activității indicilor sistemului de peroxidare lipidică și

scăderea activității sistemului antioxidant, fiind în corelație directă cu gravitatea evolutivă a afectării pancreatice.

2. Studiul a relevat modificări mai evidente la pacienții cu PC, formă dolo, asociată cu insuficiență exocrină, exprimate prin majorarea nivelului de diene conjugate și scăderea nivelului de glutatiónreductază și a activității antioxidante totale.
3. Includerea antioxidantilor în tratamentul complex al pancreatitei cronice contribuie la ameliorarea stării clinice și diminuarea stresului oxidativ.
4. Pentru diminuarea SO la pacienții cu pancreatită cronică este necesară excluderea factorilor ambientali, care induc SO și suplimentarea tratamentului cu preparate antioxidante.

Bibliografie

1. Shoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr.* 1965;62:13065-13145.
2. Sies H. Oxidative stress. London: Academic Press, 1985;1.
3. Dejica D. Stresul oxidativ în bolile interne. București: Ed. Casa cărții de știință, 2000;500 .
4. Exploring Oxidative stress and Nitrosative Stress with Oxisresearch. http://www.oxisresearch.com/oxidative_stress-complete.
5. Basso D, Panozzo MP, Fabris C, et al. Oxygen derived free radicals in patients with chronic pancreatic and other digestive diseases. *J Clin Pathol.* 1990;43(5):403-405.
6. Olinescu R. Radicalii liberi în fiziopatologia umană. București, 1994.
7. Tache S. Stresul oxidativ. În: Dejica D. Stresul oxidativ în bolile interne. 2000;77-130.
8. Barclay L. Antioxidants Reduce Pain, Oxidative Stress in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136:149-159.
9. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am. J. Med.* 1991;91(suppl. 30):29-135.
10. Cullen JJ, Mitros FA, Oberlev LW. Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas.* 2003;26(1):23-7.
11. Monfared SSMS, Vahidi AH, Abdolghaffari AH, et al. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERSP pancreatitis: A systemic review. *World J Gastroenterol.* 2009;15(36):4481-4490.
12. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: An Evidence- Based Review of Past Theoris and Recent Developments. [http:// www.medifocus.com/quide](http://www.medifocus.com/quide). Updated. 01/08/2006: 22-29.
13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:44-84.
14. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47-95.
15. Uden S, Schofield D, Miller PF, et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6:229-240.
16. Uden S, Bilton D, Nathan L, et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol Ther.* 1990;4:357-371.
17. Altomare E. Acute ethanol administration induces oxidative changes in rat pancreatic tissue. *Gut.* 1996;38:742-746.
18. Talukdar R, Saikia N, Singal DK, et al. Chronic pancreatitis: evolving paradigms. *Pancreatology.* 2006;6:440-449.
19. Defeng Wu, Cederbaum AI. Alcohol, Oxidative stress, and Free Radical Damage. 2004; http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh_27-4/277-284.htm.
20. Aruoma OI. Free radicals and antioxidant strategies in sports. *J Nutr Biochem.* 1994;5:370-379.
21. Hacket T, Werner J. Antioxidant therapy in acute pancreatitis: experimental and clinical evidence. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2011;15(10):2767-77.
22. Wooten JB, Chouchane S, McGrath TE. Tobacco Smoke Constituents Affecting Oxidative Stress. In: Halliwell BB, Poulsen HE. Cigarette smoke and oxidative stress. 2006;5-47.