

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLARAK L-ARGINİN İLE OLUŞTURULAN AKUT
PANKREATİT MODELİNDE SİLDENAFİL SİTRATIN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Barış GÜLTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Refik AYTEN**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Refik AYTEN

Danışman

Uzmanlık sınavı juri üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN, Prof. Dr. Osman DOĞRU, Prof. Dr. Ziya ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Nurullah BÜLBÜLLER, Doç. Dr. Cemalettin Camcı, Doç. Dr. Erhan AYGEN, Doç. Dr. Refik AYTEN, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL, Yrd. Doç. Dr. Mustafa GİRGİN, Yrd. Doç. Dr. Koray KARABULUT'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında her konuda benden anlayış ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Refik AYTEN'e, deneyler esnasında yardımcı olan Histoloji Anabilim Dalı Uzmanı Uzm. Dr. Tuncay KULOĞLU'na, patolojik incelemelerde yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı üyesi Prof. Dr. İbrahim ÖZERCAN'a, biyokimyasal parametrelerin ve sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı üyesi Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluk ve arkadaşlıklarını hiçbir zaman unutmayacağım asistan arkadaşlarım, klinik ve ameliyathane hemşire, teknisyen, personel, sekreter arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Sadece uzmanlık eğitimim boyunca değil doğduğum andan itibaren hep yanımda olan, desteklerini ve inançlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz ve karşılıksız fedakârlık timsali olan aileme saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Akut Pankreatit günümüz tıpdaki tüm gelişmelere rağmen önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olarak yerini korumaktadır. Bu hastalığın nedenine yönelik olarak birçok araştırma yapılmasına rağmen fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Dolayısı ile Akut Pankreatit ve komplikasyonlarının tedavisinde günümüzde halen kullanılabilecek spesifik ve etkili bir farmakolojik ajan bulunamamıştır. AP'in kliniği değişken olup, hafif karın ağrısından çoklu organ yetmezliğine ve ölüme kadar değişen geniş bir klinik tabloyu kapsamaktadır. Ülkemizde pankreatitin insidansı ile ilgili bir çalışma yapılmamakla birlikte ABD'de yapılan bir çalışmada; ABD'de her yıl AP bağlı olarak yaklaşık 4000 kişinin hayatını kaybettiği, AP ve komplikasyonlarına bağlı yaklaşık 2 milyon dolar tedavi masrafının yapıldığı tespit edilmiştir. 1998 yılından itibaren erektil disfonksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan farmakolojik ajan olan Sildenafil Sitrat; fosfodiesteraz Tip 5 (PDE 5) inhibitörü olup, son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı güçlü bir kardiyoprotektif etkisinin olduğu yine serbest oksijen radikallerinin (SOR) inhibisyonu ile güçlü bir antiinflamatuar etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Sildenafil Sitrat'ın akut pankreatit üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada; ağırlıkları 185-230 gr arasında değişen, Wistar-Albino cinsi 21 adet erkek rat 3 eşit gruba bölündü. Grup1(n=7)'e intraperitoneal %0,9 NaCl enjeksiyonu yapıldı. Grup2 (n=7) ve Grup3(n=7)'e birer saat aralıklar ile iki kez 100 mg/100 gr dozunda intraperitoneal L-Arginin verilerek akut pankreatit oluşturuldu. Grup3 (n=7)'e akut pankreatit oluşturulduktan 30 dakika ve 12 saat sonra Sildenafil Sitrat 10mg/kg/gün olacak şekilde iki eşit doz halinde intraperitoneal olarak verildi. Tüm ratlar 24 saat sonra genel anestezi altında karınları ve thoraksı açıp pankreas ve akciğer dokusu çıkarılıp, Hemotoksilen-Eozin ile boyanıp, histopatolojik inceleme yapıldı. Kan alınarak serum amilaz, AST, ALT, LDH, IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO ve ADMA düzeylerine bakıldı.

Tedavi grubunda biyokimyasal paramaterelerden Amilaz, AST, ALT, LDH, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve NO ile histopatolojik olarak pankreas ve akciğer dokusunda ödem, perivasküler enflamasyon düzeyi çalışma grubuna göre belirgin olarak düşük

izlendi($p<0,001$).ADMA düzeyi ise tedavi grubunda kontrol ve çalışma grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Tedavi grubunda asiner hücre nekrozu ve hemoraji izlenmedi. Ancak çalışma grubunda asiner hücre nekrozu ve hemoraji yeterli düzeyde oluşturulmadığı için aradaki fark anlamlı kabul edilmedi.

Sonuç olarak; Sildenafil Sitrat akut pankreatitin erken döneminde kullanıldığında bazı biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri belirgin şekilde gerileterek pankreatik dokuyu korumaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, L-Arginin, Sildenafil

ABSTRACT

THE EFFECTS OF SILDENAFİL SITRAT IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF ACUTE PANCREATITIS WHICH IS FORMED BY L- ARGININE

Acute pancreatitis is still an important reason of morbidity and mortality though the whole development in medicine. Despite presence of many investigations on pathophysiology of pancreatitis it is still unclear. Consequently a specific and effective pharmacological agent is unavailable in treatment of acute pancreatitis and its complications at the present time. The clinic of acute pancreatitis is variable, it comprises a clinical picture that changes from abdominal pain to multiorgan failure and death. A study on incidence of pancreatitis is available in our country. In a study carried out in United States, it is determined that every year 4000 persons die because of acute pancreatitis and the annual cost of treatment of acute pancreatitis and its complications is approximately 2 billion dollars. Sildenafil citrate which is a pharmacological agent that has been commonly used in erectile dysfunction, is an inhibitor of phosphodiesterase Type 5 (PDE 5). In recent experimental studies it is demonstrated that sildenafil has a strong cardioprotective effect against ischemia-reperfusion and has a strong anti-inflammatory effect by inhibition of free oxygen radicals. In this study we aimed to investigate the effects of sildenafil citrate on acute pancreatitis. 21 Wistar-Albino type rats changing from 185 to 230 gr weight divided into three equal groups. Intraperitoneal 0.9% NaCl injection applied to group 1 (n=7). In group 2 (n=7) and group 3 (n=7) acute pancreatitis constituted by administration of 100mg/100gr L-arginine intraperitoneally two times in one hour interval. In group 3 30 minutes and 12 hours after constitution of acute pancreatitis sildenafil citrate administered intraperitoneally in two equal doses of 10 mg/kg/day. After 24 hours in general anesthesia laparotomy and thoracotomy performed in all rats and after resection of their pancreas and livers, these tissues dyed with hematoxylin-eosin and histopathological examination performed.

In treatment group the biochemical parameters of amylase, AST, ALT, LDH, IL-1b, IL-6, TNF-alpha, NO and histopathological edema and perivascular inflammation level of pancreas and livers tissue was significantly low in comparison

with study group($p<0,001$). On the other hand ADMA level was significantly increased in treatment group according to study group. In treatment group acinar cell necrosis and hemorrhage did not observed. However, as it was not possible to constitute adequate acinar cell necrosis and hemorrhage the difference was not accepted as significant.

In conclusion, when sildenafil citrate is used in early period of acute pancreatitis it significantly reduces some biochemical and histopathologic changes and protects pancreatic tissue.

Keywords: acute pancreatitis, L- arginine, sildenafil.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgi ve Tarihsel Gelişim	1
1.2. Pankreas Embriyolojisi	2
1.3. Pankreas Histolojisi	3
1. 4. Pankreas Anatomisi	5
1.4.1. Pankreasın Bölümleri	5
1.4.2. Pankreasın Damarları	6
1.4.3. Pankreasın Lenfatikleri	7
1.4.4. Pankreasın Sinirleri	8
1.4.5. Pankreasın Kanalları	8
1. 5. Pankreasın Fizyolojisi	9
1.6. Akut Pankreatit	11
1.6.1. Akut Pankreatitte Etyolojik faktörler	11
1.6.1.2. Alkol Kullanımı	14
1.6.1.3. İlaç Kullanımı	14
1.6.1.4. Enfeksiyonlar	15
1.6.1.5. Cerrahi Müdahaleler	15
1.6.1.6 Metabolik Hastalıklar	16
1.7. Pankreatit Patogenezi	16
1.7.1. Ortak kanal Teorisi	20
1.7.2. Obstrüksiyon-Sekresyon Teorisi	20

1.7.3. DuodenalReflü	20
1.7.4. Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması	20
1.7. 5. Enzim Otoaktivasyonu	21
1.7.6. Pankreatik İskemi	21
1. 8. Pankretit Patolojisi	21
1.8.1. Akut Ödematöz Pankreatit	22
1.8.2. Akut Nekrotizan Pankreatit	22
1.9. Klinik Bulgu ve Semptomlar	22
1.10. Tanı	24
1.10.1. Laboratuar Bulguları	24
1.10.2. Radyolojik Bulgular	26
1. 11. Prognostik Kriterler	27
1.12. Tedavi	28
1.13. Komplikasyonlar	30
1.13.1. Lokal komplikasyonlar	30
1.13.2. Sistemik Komplikasyonlar	33
1.13.3. Akut pankreatitin Akciğer komplikasyonları	34
1.14. Serbet Oksijen Radikalleri (SOR)	34
1.14.1. Organizmanın SOR'ne karşı Savunma Mekanizmaları	35
1.14.2. Akut Pankreatit ve SOR'i	36
1.15. Sildenafil Sitrat	37
1.16. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri	39
1.16.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği	39
1.16.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit	39
1.16.3. Duktus Obstrüksiyonu	39
1.16.4. Arteriyel Obstrüksiyon, İskemi	39
1.16.5. Duktal Perfüzyon Modeli	39
1. 16. 6. SekresyonunArtırılması	40
2. GEREÇ VE YÖNTEM	42
2. 1. Deneklerin Hazırlanması	42
2.2. Deneklerin grublara ayrılması	42
2.3. Yöntem	42

2.4. Örneklerin Alınması	42
2.5. Sonuçların Değerlendirilmesi	43
2.6. İstatistiksel Yöntem	43
3. BULGULAR	45
3.1. Biyokimyasal Bulgular	45
3.2. Sitolojik Bulgular	45
3.3. Patolojik Bulgular	47
4. TARTIŞMA	56
5. KAYNAKLAR	61
6. ÖZGEÇMİŞ	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri	13
Tablo 2. Akut pankreatite yol açan ilaçlar	15
Tablo 3. Pankreatite yol açabilen enfeksiyonlar	15
Tablo 4. Ranson kriterleri	28
Tablo 5. Histopatolojik Skorlama Sistemi	44
Tablo 6. Biyokimyasal parametreler	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Pankreasın embriyolojik gelişimi	3
Şekil 2. Normal Pankreas histolojisi	4
Şekil 3. Pankreasın komşulukları	5
Şekil 4. Pankreas arterleri	7
Şekil 5. Pankreas venleri.	7
Şekil 6. Pankreasın Kanalları	9
Şekil 7. Akut Pankreatit Fizyopatolojisi	17
Şekil 8. IL-1 β Düzeyi	46
Şekil 9. IL-6 Düzeyi	46
Şekil 10. TNF- α Düzeyi	47
Şekil 11. Pankreatik Dokuda Ödem Düzeyi	47
Şekil 12. Pankreatik Doku Hemoraji Düzeyi	48
Şekil 13. Pankreatik Doku Nekroz Düzeyi	48
Şekil 14. Pankreatik Doku İnflamasyon Düzeyi	49
Şekil 15. Akciğer Dokusu Ödem Düzeyi	49
Şekil 16. Akciğer Dokusu İnflamasyon Düzeyi	50
Şekil 17. Akciğer Dokusu Hemoraji Düzeyi	50
Şekil 18. Normal Pankreas dokusu (Kontrol grubu) (HEX200)	51
Şekil 19. Pankreatit oluşturulan grup (Çalışma grubu) (HEX200)	52
Şekil 20. Tedavi verilen grup (Tedavi grubu)(HEX200)	53
Şekil 21. Normal akciğer dokusu (kontrol grubu) (HEX200)	53
Şekil 22. Pankreatit oluşturulan grup akciğer dokusu (Çalışma grubu) (HEX200)	54
Şekil 23. Tedavi Grubu Akciğer dokusu (HEX200)	55

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP	: Akut Pankreatit
ARDS	: Adult Respiratuar Yetmezlik Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CMV	: Sitomegalo Virüs
CRP	: C-Reaktif Peptit
CVP	: Santral venöz Basınç
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ERCP	: Endoskopik Retrograde Kolanjiopankreatografi
H&E	: Hemotoksilen Eozin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HCO₃	: Bikarbonat
İL	: İnterlökin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDA	: Malonildialdehit
MODS	: Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu
MR	: Manyetik Rezonans
N.	: Nervus
NO	: Nitrik Oksit
O₂⁻	: SüperOksit Anyon
OH⁻	: Hidroksil
PAF	: Platelet Aktive Edici faktör
PDE	: FosfoDiesterez Enzimi
PMNL	: Polimorfo nüveli Lökosit
SIRS	: Sistemik İnflanmatuar Cevap Sendromu

SOD	: Süper Oksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TNF-α	: Tümör Nekrosiz Faktör Alfa
TPN	: Total Parenteral Nütrüsyon
yy.	: Yüzyıl

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgi ve Tarihsel Gelişim

Akut pankreatit; Pankreasın kendi enzimlerinin parankim içerisine sızması ve aktive olması ile bezin sindirimi(otodigesyon) sonucu gelişen, klinik ve histolojik olarak gerileyebilen bakteriyel olmayan akut inflamasyondur (1). Günümüz tıptaki tüm gelişmelere rağmen akut pankreatit (AP) mortalite ve morbidite kaynağı olarak önemini korumaktadır. Zira akut pankreatit ve komplikasyonlarının tedavisinde etkin bir yöntem henüz ortaya konulamamıştır. Halen AP. te organ yetmezlikleri ve ağır metabolik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlar vakaların %20 sinde ortaya çıkmakta ve bunların morbidite ve mortalitesi % 40 gibi yüksek oranlara ulaşabilmektedir (2). AP. te pankreas ile birlikte peripankreatik doku ve uzak organlarda değişik derecelerde olaya dahil olduğu gösterilmiştir. Morfolojik görünüm hafif akut pankreatitte intertisyel ödemden, ciddi akut pankreatitte görülen hemoraji ve nekroza kadar değişebilir (3-5). Birçok ciddi formunda mortalite oranı % 20 ile %40 arasında değişim göstermektedir (6). Şiddetli AP'li olguların % 20'sinde adult respiratuar distres sendromu (ARDS) görülmektedir. AP. de ilk hafta içerisindeki mortalitenin %60'ı akciğer disfonksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (7-8).

1579 yılında ilk kez Pare tarafından akut ve kronik pankreatitin tanımı yapılmıştır. Nikolas Senn 1856'da akut pankreatitin farklı formlarının klinikopatolojik tanımlamasını yaparak, pankreatik gangren ve pankreatik abse tedavisinin cerrahi olabileceğini göstermiştir (9). 1887'de Friedreich alkolle akut pankreatit arasındaki bağlantıya dikkati çekmiştir (10). 1901 yılında Opie safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Ampulla, koledok ve wir sung anatomisini ve bunların obstrüksiyonun pankreatite neden olduğunu göstermiştir (11). Merlin K. Duval 1954'de pankreatik kanal obstrüksiyonuna bağlı kronik pankreatit tedavisinde kaudal pankreatikojejunostomi tekniğini uygulamıştır. 1958 yılında Puestow, Duval'in çalışmasını geliştirerek bir grup kronik pankreatitli hastada longütidinal pankreatikojejunostomi yapmıştır(12). Akut pankreatit tedavisinde 20. yy'ın ilk yarısında cerrahi tedavi öne çıkmıştır. Bu yıllarda akut pankreatitin tanısı primer klinik bulgulara dayandığı için ağır vakalarda cerrahi tanı ve eksplorasyon uygulanmaktaydı ancak bu vakaların yaşam süreleri oldukça kısa

olmaktaydı bu nedenle ikinci yarıda cerrahi yaklaşım terk edildi. 1980'lerin ortalarında dinamik bilgisayarlı tomografi ve C reaktif protein (CRP) ile nekrotizan pankreatitin cerrahi eksplorasyon olmadan tanımlanması gerçekleşti. Bu dönemde Beger ve arkadaşları tarafından yeni bir cerrahi yaklaşım geliştirildi. Beger geniş rezeksiyondan ziyade nekrotik dokuların debritmanı yöntemini uyguladı. 1989'dan başlayarak uzun prospektif çalışmalar yapılmaya başlandı. Ödematöz pankreatitli ve steril nekrotizan pankreatitli hastalar cerrahi dışı yöntemler ile tedavi edildi. Sadece iğne aspirasyonunda bakteri pozitif olanlar ameliyat edildi. Bu çalışmalarda pankreatik nekrozun kesin cerrahi endikasyon olmadığı anlaşıldı. % 90-95 başarı elde edildi(13).

Ancak günümüzde AP. in ve komplikasyonlarının tedavisinde kullanılacak spesifik bir ajan bulunmamaktadır. Bu konu ile ilgili olarak birçok deneysel çalışma yapılmış ancak hiçbir farmakolojik ajan tek başına yeterli etki sağlamamıştır. Biz bu çalışmamızda; AP. in ve komplikasyonlarının özellikle akciğere ait komplikasyonların tedavisinde klinikler de yaygın bir şekilde kullanabilecek, kolay temin edilebilir, ucuz, toksitesi düşük bir farmakolojik ajan olan Sildenafil Sitratın etkinliğini araştırmayı amaçladık. Çünkü AP. de özellik ile ilk bir hafta içerisinde görülen ölümlerin % 40'ında akciğer komplikasyonları (ARDS) sorumlu tutulmaktadır. Daha önce yapılan deneysel pankreatit modellerinde genellikle cerulein infüzyonu kullanılmıştı, biz ise L-Arginin ile pankreatit geliştirip, tedavi grubuna 10 mg/kg/gün Sildenafil Sitrat intraperitoneal olarak verip, tedavi grubunda çalışma grubuna göre oluşan biyokimyasal, histopatolojik değişiklikleri belirleyerek Sildenafil Sitrat'ın AP. ve komplikasyonlarının tedavisindeki etkinliğini araştırdık.

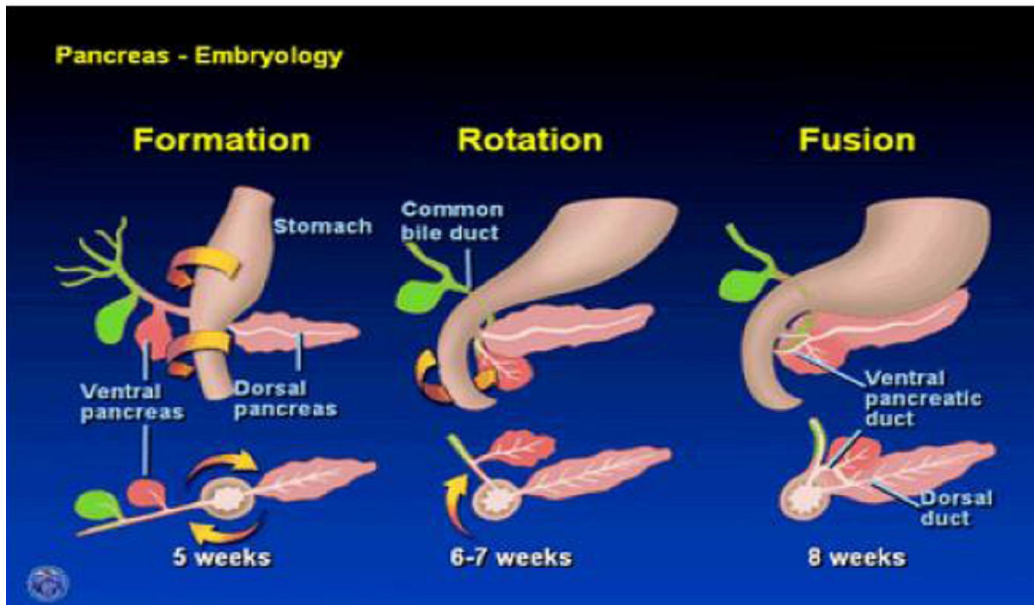
1992 Atlanta sempozyumunda pankreas nekrozu, enfekte ve steril nekroz, pankreas flegmonu, pankreas absesi, pankreatik sepsis, pankreas çevresi sıvı birikimleri, pseudokist ayrı ve özgül kavramlar olarak son bir kez tanımlanmıştır (14).

1.2. Pankreas Embriyolojisi

Pankreas, fetal hayatın 4. haftasında duodenumun iç yüzünü döşeyen endodermden iki tomurcuk halinde gelişir. Dorsal(Arka) pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içinde yer alırken, ventral (Ön) pankreas tomurcuğu koledoğa çok yakın bir yerleşim gösterir. Duodenum sağa rotasyon yapar ve C şeklini alırken, ventral

pankreas tomurcuğu da arkaya doğru göç eder. Ve sonuçta ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen arkasında ve altında yer alır. Daha sonra ventral ve dorsal pankreas tomurcuklarının parankim ve kanal sistemleri birbirleri ile birleşir. Ventral tomurcuk unsinat uzantıyı ve pankreas başının inferior kısmını oluşturur iken pankreas bezinin diğer kısımları dorsal pankreas tomurcuğu tarafından oluşturulur. Ana pankreas kanalı(Wirsung) dorsal pankreas kanalının distali ve ventral pankreas kanalının tümünün birleşmesi ile meydana gelir. Dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı ya tümü ile oblitere olur veya aksesuar pankreas kanalı(Santorini) adı verilen küçük bir kanal halinde kalır.

Ana pankreas kanalı, koledokla birlikte duodenuma major papilla yoluyla açılır. Olguların % 10'nun da ise aksesuar pankreas kanalı, ana pankreas kanalı ile birleşmeden minor papilla yoluyla duodenuma açılır.(15)(Şekil-1)



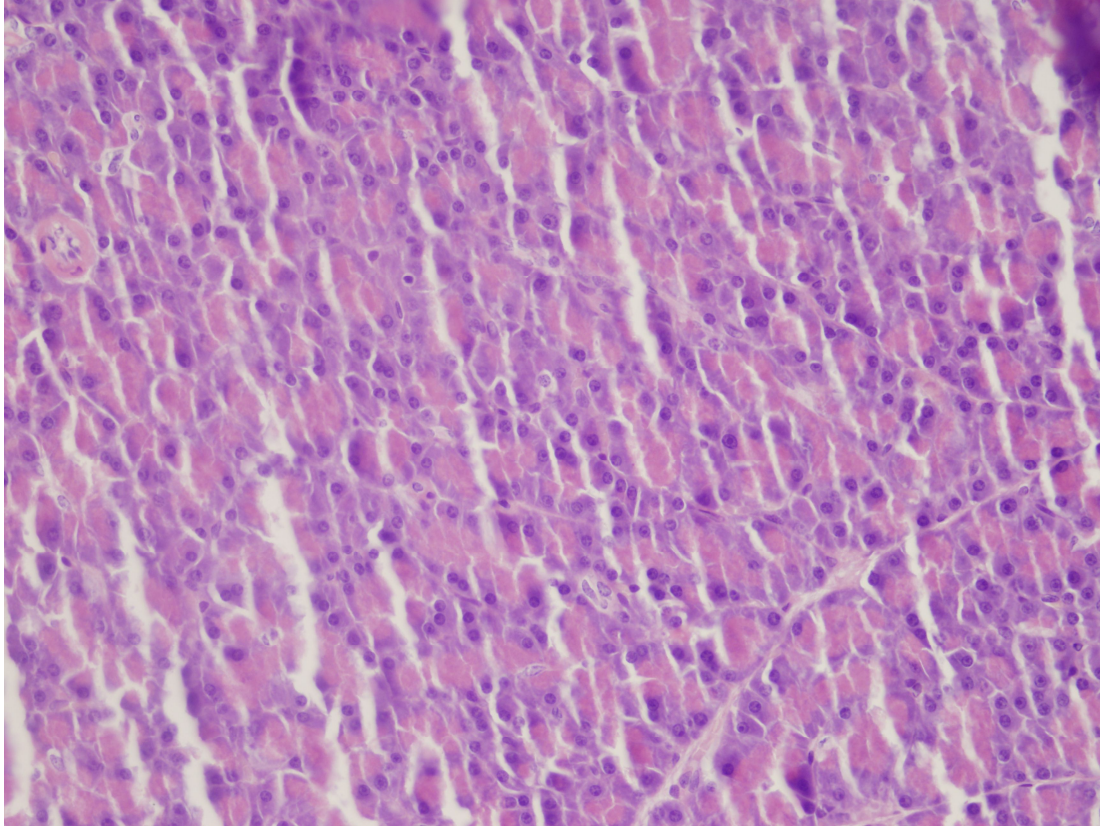
Şekil 1. Pankreasın embriyolojik gelişimi

1.3. Pankreas Histolojisi

Pankreas sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir dış(ekzokrin) ve iç(endokrin) salgı organıdır. Bezin büyük bir kısmını oluşturan asini bölümü sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından sorumludur. Pankreasın diğer kısmı Langerhans adacıkları adı verilen endokrin hücre gruplarından oluşur. Langerhans adacıkları endokrin salgılardan sorumludur. Pankreasın dış salgı ünitesi dıştan

gevşek ve ince bir kapsül ile sarılı birleşik tübuloalveoler biçimli olup, günlük yaklaşık olarak 1500-2000 cc kadar saf seröz salgı yapar. Bazal sitoplazma ribozomdan zengin olup bazofilik boyanırken, salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanırlar ve asidofilik olarak boyanırlar. Asinüsü takip eden interkalar duktus tek katlı kübik epitel ile kaplıdır.

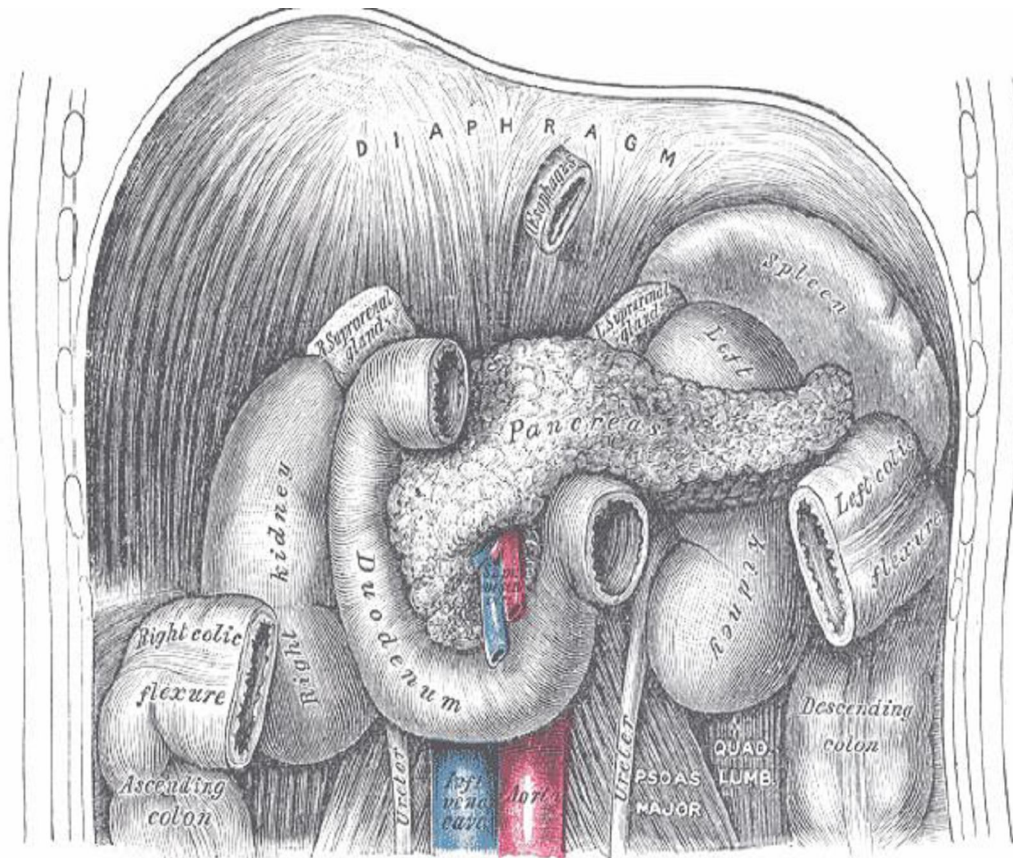
Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin membranları arasında zonula okludens, zonula adherens desmozom tipi bağlantı kompleksleri bulunur. Ana pankreas kanalı (Wirsung) ve aksesuar pankreas kanalı (Santorini) yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitel ile döşeli olabilir. Arada Goblet hücreleri ve enteroendokrin hücrelerde bulunabilir. Pankreasın ekzokrin ünitesi su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri, proenzimler ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgırlar (16-18). Şekil 2



Şekil 2. Normal Pankreas histolojisi

1. 4. Pankreas Anatomisi

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. Lomber vertebra seviyesinde üzeri ince bir periton ile örtülü, çoğunlukla hareketsiz retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin bir insanda ortalama 90-120 gr. ağırlığında olup, 10-15 cm uzunluğunda, 3cm eninde ve 1-1, 5 cm kalınlığındadır. Duodenum kıvrımı içinde dalağa kadar enine olarak uzanır. Rengi sarımtırak ve hafif kırmızı olup endokrin ve ekzokrin bir organdır. Organ üstte bursa omentalis, önde transvers mezokolon ve aşağıda omentum majus ile ilişkilidir (19).(Şekil-3)



Şekil 3. Pankreasın komşulukları

1.4.1. Pankreasın Bölümleri

Pankreas bezi anatomik olarak baş, uncinat process, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 5 bölüme ayrılır.

Baş: Pankreasın baş kısmı 2. lomber vertebranın sağında yer alır. Arkasında distal koledok, sağ böbreğin damarları ve vena kava inferior yer alır. Portal venden superior mezenterik vene uzanan hayali bir plan baş kısmını boyun kısmından ayırır.

Processus Uncinatus: Uncinat process her insanda olmayabilir. Portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır.

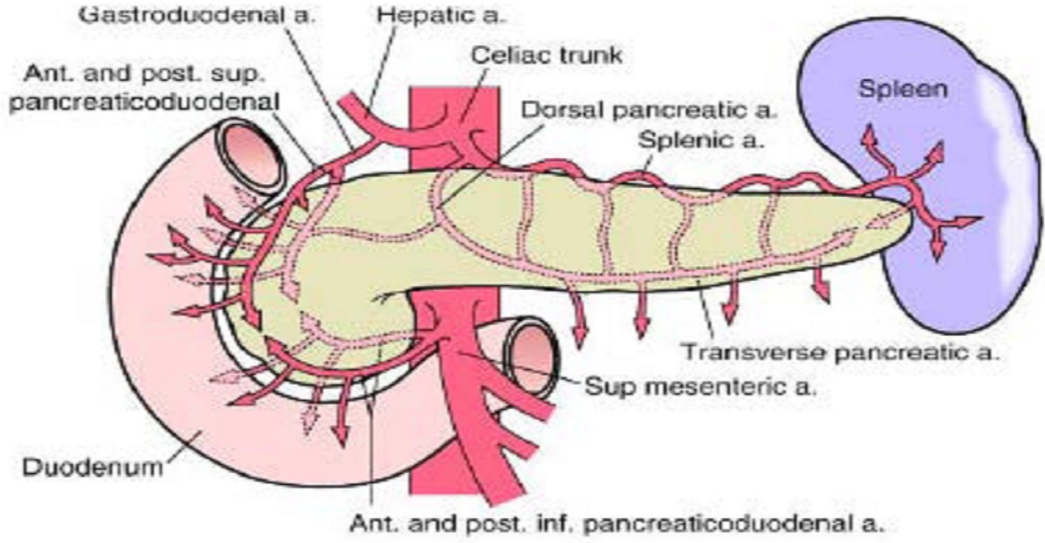
Boyun: Üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta vena porta, süperior mezenterik ve splenik ven bulunur.

Gövde: Pankreasın gövde kısmı süperior mezenterik damarların solunda yer alır. Duodenumun 4. kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar ve transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Yine gövdenin üst kenarı sağda çöliyak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift peritoneal tabakası ile örtülüdür. Bu tabakanın transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır. Bu tabaka iki yaprağa ayrılır. Bir yaprağı ön yüzeyi diğer yaprağı arka yüzeyi kaplar. Arka yüzeyi aort, süperior mezenterik arter çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasiya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur.

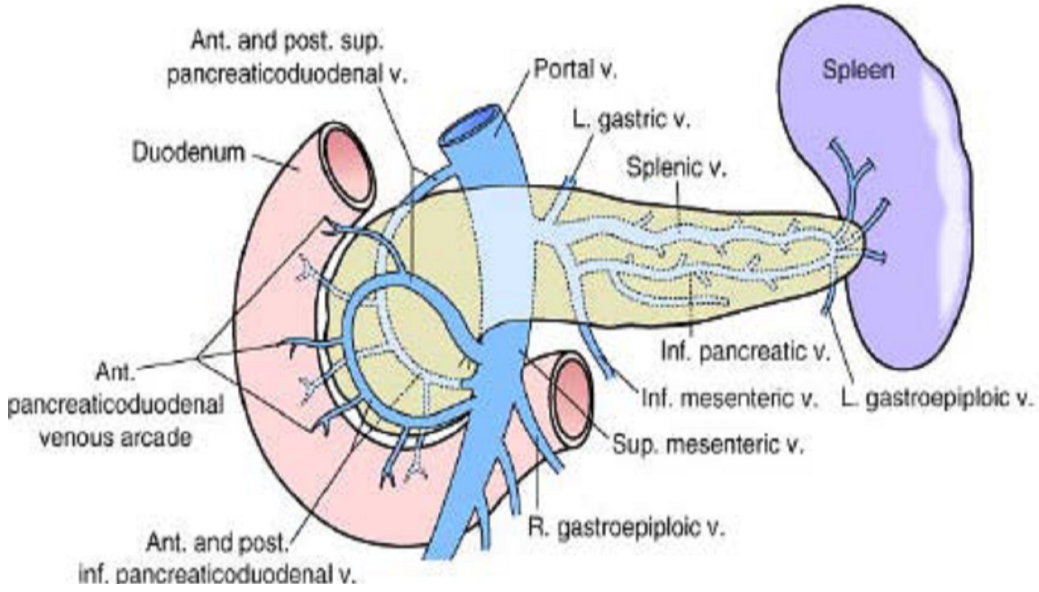
Kuyruk: Splenorenal ligamanın içinde yer alır. Dalak hilusuna kadar uzanır. Ve göreceli olarak mobildir (19).

1.4.2. Pankreasın Damarları

Pankreasın arterleri gastroduodenal arter, superior mezenterik arter ve splenik arterin dallarıdır. Baş kısmı yukarda gastroduodenal arterden çıkan superior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler ve aşağıda superior mezenterikarterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterden beslenir. Bezin gövde ve kuyruk kısmı splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenir(Şekil-4). Pankreasın venleri arterlerle yandaştırılır ve aynı isimleri alarak vena porta'ya dökülürler (19) (Şekil-5).



Şekil 4. Pankreas arterleri



Şekil 5. Pankreas venleri.

1.4.3. Pankreasın Lenfatikleri

Pankreasın lenfatik kanalları sıklıkla damarlara paralel olarak seyir ederler. Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatikoduodenal lenf bezlerine daha sonra pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına

ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresindeki lenf bezlerine ulaşırlar. Bazı lenfatik kanallar ise doğrudan lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir.

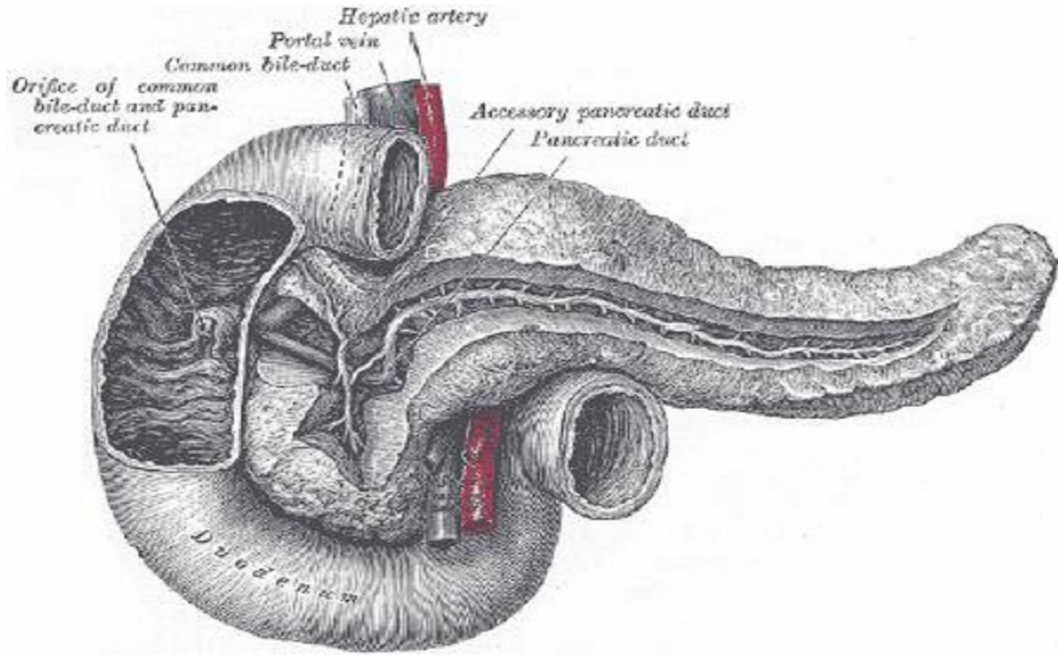
1.4.4. Pankreasın Sinirleri

Pankreas sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Çöliyak ganglion hem sempatik hemde parasempatik innervasyon merkezidir.

1.4.5. Pankreasın Kanalları

Ana pankreatik kanal olan Wirsung kanalı pankreasın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde boyun ve baş kısmını geçerek duodenumun 2. parçasının duvarına girdikten sonra 1.5 cm kadar aşağı iner ve koledok ile birleşerek papilla duodeni majöre açılır. Yaklaşık olarak 15-20 cm uzunluğunda olup, 3-3.5 mm çapındadır. 15-20 kanalcık bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar pankreatik kanal ise sadece baş kısmını drene eder ve daha kısadır. Aksesuar kanal papilla duodeni majörün 2 cm kadar üzerinde bulunan papilla duodeni minöre açılır. % 60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. % 30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır iken, santorini kör uçla sonlanır. %10 vakada ise santorini tüm sekresyonları taşır, wirsung küçük veya yoktur. Ancak bu anatomik yapının çeşitli varyasyonları olabilir.

Koledok ve duktus pankreatikus genellikle ile ampulla hepatopankreatikus (Ampulla Vateri) denilen bir odacığa ortak olarak açılırlar. Ampullanın etrafındaki kas düzenine oddi sfinkteri denir. Bu sfinkter pleksus hepaticus ve sağ nervus vagusun her ikisinden de gelen ayrı bir n. Gastroduodenalis tarafından innerve edilir (19-21) (Şekil-6).



Şekil 6. Pankreasın Kanalları

1. 5. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas hem ekzokrin hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Pankreas bezinin % 80'ini ekzokrin doku, % 2'sini endokrin doku, %18'ini kanal, sinir, damar ve bağ dokusu oluşturur. Bezin endokrin sekresyonu Langerhans adacıkları tarafından salgılanır. Langerhans adacıkları morfolojik ve boyanma özellikleri ile birbirinden ayrılan 3 tip hücreden oluşur. Bu hücreler glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan insulin ve glukagon hormonlarını salgırlar (22).

Alfa Hücreler → Adacıkların % 10-20'sini oluştururlar, Glukagon salgırlar,

Beta Hücreler→ Adacıkların % 60-80'nini oluştururlar, İnsulin salgırlar,

Delta Hücreler→Adacıkların %10'unu oluştururlar, Somatostatin salgırlar (23).

Pankreasın sindirim sıvısı incebarsağın üst bölümündeki kimusun uyarısı ile salgılanır. Kimusta bulunan besin maddelerinin tipi bir dereceye kadar bu salgının niteliklerindeki belirler. Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak izotonik ve alkali (PH:8, 0-8, 3) ekzokrin salgı yapılır. Salgılanam proteolitik enzimler tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz ve elastazdır. Bu enzimler inaktiftripsinojen, kemotripsinojen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz olarak salgılanırlar. Enzimler barsağa dökülünceye kadar inaktif haldedir ve bunu

sağlayan tripsin inhibitörüdür. Proteolitik enzimleri salgılayan hücreler tripsin inhibitörünü de beraber salgırlar. Herhangi bir nedenle pankreas zedelenirse bezden ve kanaldan dışarıya çıkan tripsin aktive edilir bu durumda tripsin inhibitörü yetersiz kalır. Sonuç olarak pankreas salgısı aktive olur, bir kaç saat içinde tüm pankreas dokusu sindirilebilir, akut pankreatit gelişir (22).

Akut pankreatitte daha etkin mekanizmanın aktive olmuş pankreas enzimlerinden çok aktif hale gelmiş polimorf nüveli lökositlerden salınan mediyatörler ve sitokinler olduğu düşünülmektedir. Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Normal dokularda bulunmazlar. Dış kaynaklı bir uyarı hücreyi sitokin üretmek için uyarır. Ortaya çıkan sitokin kendisinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini artırır. Akut pankreatite rol oynadığı düşünülen sitokinler; İnterlökin-1 (İL-1), İL-6 ve TNF (Tümör Nekrosiz Faktör) alfa olup ayrıca İL-2, İL-10, NO (nitrik oksid) ve serbest oksijen radikalleride akut pankreatitte oluşan lokal doku hasarı ve multipl organ yetmezliğinden sorumlu tutulmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda pankreatitte bu sitokinlerin etkinliğinin azaltılması veya oluşumunun engellenmesi ile uzak organ işlev bozukluğu azaltılabılmış, sağkalım uzamıştır(24-27).

Pankreasdan salgılanan tripsinojenin tripsin haline dönüşmesinde duodenum mukoza hücrelerinden salgılanan enterokinaz rol oynar. Duodenumda bulunan enterokinaz enzimi tripsinojeni aktif tripsine dönüştürür. Aktif hale geçen tripsinde kemotripsinojeni aktif kemotripsine dönüştürür. Bu iki enzim endopeptidazdır ve proteinleri peptitlere ayırır. Bir ekzopeptidaz olan karboksipeptidaz ise peptitleri aminoasitlere parcalar. Karbonhidratlar pankreatik amilaz tarafından sindirilir. Pankreatik lipaz ise kolesterol esteraz ve fosfolipaz enzimleri ile birlikte yağ sindiriminde rol alırlar. Nükleik asitleri yıkan enzimler ise ribonükleaz ve deoksiribonükleaz enzimleridir. Pankreas sindirim sıvısında bu enzimlerin yanısıra su ve bikarbonat iyonları salgıda yer alan iki önemli elemandır (22).

Pankreas salgısını düzenlenmesi hem nöral hemde hormonal yol ile olur. Sinirsel uyarıdan N. vagus sorumludur. Mide sekresyonunun sefalik ve gastrik fazı ortaya çıktığında N. Vagus yolu ile pankreas uyarılır. N. Vagus direkt uyarı ile enzimden zengin düşük volüm salgıya neden olur. N. Vagus aynı zamanda mide asit salgısını artırarakta indirekt olarak ekzokrin salgı üzerine etki eder. Hormonal yol ise besinlerin ince barsağa geçişi ile oluşan intestinal duvar gerilmesi ile salgılanan

sekretin ve kolesistokinin aracılığı ile başlar. Sekretin ile pankreastan bol miktarda bikarbonat ve su salgılanırken kolesistokinin ile sindirim enzimi salgılanır.

Pankreas ekzokrin sekresyonu esas olarak kolesistokinin tarafından uyarılır, ancak bir kaç diğer nöroendokrin ajanda bu uyarıda rol oynarlar. Bunlar asetilkolin, vazoaaktif intestinal polipeptit, gastrin salgılatıcı polipeptit, substans p olarak sayılabilir. Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu ise Somatostatin tarafından sağlanır (28).

1.6. Akut Pankreatit

Pankreas cerrahların gerekli olmadıkça dokunmaktan bile çekindikleri insan vücudundaki belki de en kötü şöhretli organıdır (29). Akut pankreatit; Pankreas bezinde sentezlenen sindirim enzimlerinin bez içerisine sızmasıyla başlayan, bezin sindirimi (otodigesyonu) sonucu oluşan bakteriyel olmayan inflamasyonudur. Tipik olarak karın ağrısıyla başlayan, kan ve idrarda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır (30). Akut pankreatitin kliniği değişken olup, hafif karın ağrısından çoklu organ yetmezliğine ve ölüme kadar değişen geniş bir klinik tabloyu kapsamaktadır. En sık karşılaşılan semptomlar karın ağrısı, bulantı ve kusmadır (31). Ancak akut pankreatitli hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran sepsis, şok, solunum ve renal yetmezlik gibi ek komplikasyonlar gelişebilir. Ülkemizde akut pankreatitin insidansı ile ilgili yeterli çalışmalar mevcut olmamakla birlikte ABD’de yapılan bir çalışmada her yıl %10-20’si ciddi olan ve 3000’den fazlası ölüm ile sonuçlanan 300 000 yeni vaka görülmektedir. Pankreatit ABD de her yıl 4000 ölümden sorumlu olmakla beraber yıllık maliyeti iki milyon dolardan fazladır. Bu hastalığın altında yatan nedenlere yönelik yapılan oldukça fazla sayıdaki araştırmaya rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Dolayısı ile tedavisinde de henüz etkin bir yöntem geliştirilememiştir. Akut pankreatit halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır (32).

1.6.1. Akut Pankreatitte Etiyolojik faktörler

Akut pankreatitin etyolojisi oldukça karışıktır. Çünkü bu hastalığın birçok sebebi olabileceği gibi kimi zamanda hiçbir neden bulunamayabilir. En sık neden olarak safra taşları ve alkol karşımıza çıkmaktadır. Bu iki etyolojik faktör tüm akut

pankreatitli vakaların % 80-90'nın da sorumludur. Akut pankreatit etyolojisi tablo-1 de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Ülkemizde AP'in en sık sebebi safra yolu taşları olup, 1996-2006 yılları arasında kliniğimizde takip edilen 129 AP'li hastanın %64,3 de etyolojiden safra yolu taşları sorunlu iken bunu, % 4,7 ile ilaç kullanımı, %2,3 ile alkol kullanımı ve %2,3 ile hiperlipidemi izledi. % 26,4'de ise sebep bulunamadı(33).

1. 6. 1. 1. Safra Yolu Taşları

Ülkemizde AP'in en sık sebebi safra yolu taşlarıdır. Safra taşı varlığında AP oluşma riski erkeklerde daha fazla olmasına rağmen, safra taşları kadınlarda daha fazla görüldüğü için safra taşlarına bağlı pankreatit kadınlarda daha fazla görülmektedir. Safra taşlarına bağlı gelişen AP'de pankreatit oluşumu ile taşın büyüklüğü arasındaki ilişkide önemlidir. Safra taşının çapı 5 mm. den küçük ise AP daha kolay gelişmektedir. Bu küçük taşların sistik kanaldan geçip ampullada obstrüksiyon yapmaları ile ilişkilidir (34).

Biliyer sludge (safra çamuru); 5 mm. den küçük taşları bulunduran kesedeki visköz bir süspansiyondur. Hastalar genellikle ile asemptomatiktir. Bu hastaların safralarında genellikle ile kolesterol monohidrat kristalleri ve kalsiyum bilirubin granülleri görülür. Safra çamuru fonksiyonel veya mekanik safra stazlarında ortaya çıkmaktadır. Ancak safra çamuru ile AP arasındaki ilişki ispatlanamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda safra çamuru bulunan pankreatitli hastalar da yapılan kolesistektomilerin daha sonraki pankreatit ataklarını önlemede faydalı olduğu gösterilmiştir (35).

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri (Norton, Surgery, 2000) (28)

<u>NedenGörülme</u>	<u>Oranı</u>
• Safra taşları	% 40
• Alkol	% 30
• Idiopatik	% 15
• Metabolik	% 5
Hiperlipidemi	
Hiperkalsemi	
Kistik fibrozis	
• Anatomik ve fonksiyonel nedenler	< %5
Pankreatik kanal darlıkları veya tümörleri	
Ampuller stenoz veya tıkanıklık	
Oddi sfinkter disfonksiyonu	
• Mekanik nedenler	< %5
Künt karın travması	
Intraoperatif yaralanma	
ERCP	
• İlaçlar	< %5
Azotiyopürin, tiazid diüretikler, pentamidin,	
Furosemid, sulfonamid, kortikosteroidler, dideoksiinozin	
• Enfeksiyon ve toksik nedenler	< %5
Kabakulak, viral hepatit, CMV, askariazis, akrep zehri	
Antikolinesteraz böcek ilaçları, Clonorchiazis	
• İskemi Nadir	
Kardiyak cerrahi	
Vaskülit	
• Herediter Nadir	
• DiğerOlgu sunumu	
Doğum travması	
Uzun mesafe koşu	
Peptik ülser penetrasyonu	

1.6.1.2. Alkol Kullanımı

Akut pankreatit etyolojisi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. ABD, Güney Afrika Cumhuriyeti ve Avustralya gibi aşırı alkol tüketilen ülkelerde AP. nin etyolojisinde % 50'den fazla alkol rol oynamaktadır (36, 37). Yine yapılan çalışmalarda kronik alkolliklerin yaklaşık olarak %10-15'inde AP gelişmektedir (38). Alkolik pankreatitlerde mortalite oranları biliyer pankreatitlere nazaran daha düşüktür. Alkolün AP.e nasıl yol açtığı henüz tam olarak tespit edilememiştir. Alkol, asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin sentezini artırabilir. Yine alkolün oddi sfinkter fonksiyonunu bozarak etki edebileceği ileri sürülmüştür. Diğer bir teoride ise alkolün yada bir metabolitinin doğrudan pankreas üzerine zararlı etkilerinin olabileceğidir (39, 40).

Alkole bağlı akut pankreatitlerin kronik pankreatit zemininde gelişebileceği bilinmektedir. Migliori'nin yapmış olduğu bir çalışmada pankreatik nekroz nedeni ile cerrahi uygulanan akut alkolik pankreatitli 6 hastanın pankreaslarının histolojik incelemelerinde hem akut hemde kronik pankreatite ait değişiklikler tespit edilmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise akut alkolik pankreatit geçiren hastaların bir kısmında ise alkol alımı devam etmesine rağmen daha sonraki dönemlerde pankreatit atağı oluşmadığı ve kronik pankreatitinde gelişmediği izlenmiştir (41).

1.6.1.3. İlaç Kullanımı

Akut pankreatitlerin gelişmesinde ilaçların rolü düşük olup yapılan bir çalışmada %1,4 olarak bulunmuştur(42). 2007 yılında kliniğimizde yapılan retrospektif bir çalışmada ise bu oran % 4,7 olarak bulunmuştur (33). İlaçlara bağlı gelişen AP. de prognoz iyidir, mortalite nadirdir. Vakaların çoğu % 86'sı histopatolojik olarak intertisyel formdadır.

Pankreatitin ilaçla bağlı olduğunu söyleye bilmek için aşağıdaki kriterleri içermelidir;

- Pankreatit ilaç kullanımına başladıktan sonra ortaya çıkmış olmalıdır.
- Pankreatitin başka belirgin bir nedeni bulunmamalıdır.
- İlaç kesilince klinik ve histolojik tablo düzelmelidir.

- İlaç yeniden başlanınca nüks gelişmelidir.

Akut pankreatite yol açtığı ispatlanmış olan ilaçlar tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2. Akut pankreatite yol açan ilaçlar

• Sülfonamidler	• Tetrasiklinler
• Oral kontraseptifler	• Mercaptopurine
• Azathioprine	• 2', 3'- dideoxynosine
• Furosemide	• Thiazideler
• Valproic asit	• Ethanol
• Methanol	• Pentamidine
• Organophospate insektisitler	• ACE inhibitörleri

1.6.1.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz ajanlarla oluşan pankreatitin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Pankreatite yol açtığı tespit edilen enfeksiyöz ajanlar tablo 3'de yer almaktadır.

Tablo 3. Pankreatite yol açabilen enfeksiyonlar

Virüsler	Bakteriler	Funguslar	Parazitler
Kabakulak	Mycoplasma	Aspergillus	Toxoplasma
Coxsackievirüs	Legionella		Criptosporidium
Hepatit B	Leptospira		A. lumbricoides
CMV	M. avium		
Varicella Zoster	Tbc		
Herpes simplex	Salmonella		
HIV			

1.6.1.5. Cerrahi Müdahaleler

Pankreasa komşu organları ilgilendiren operasyonlar (gastrektomi, safra yolu cerrahisi, splenektomi), kardiyopulmoner by-pass operasyonları, torasik operasyonlar ve renal transplantasyonlardan sonra görülebilmektedir. Perioperatif pankreasa doğrudan olan travmalar, pankreas kan dolaşımının bozulması, perioperatif peryotta oluşan hipotansiyon ve pankreatik sıvıdaki tripsin inhibitör seviyelerinin azalması

patogenezde rol oynayabilir. Cerrahi müdahalelerden sonra gelişen AP. de asıl problem tanı koymadaki zorluktur. Postoperatif dönemde kullanılan ilaçlardan dolayı karın ağrısı gibi klinik semptomlar olmayıp fizik muayene bulgularıda silikleşmiştir. Dolayısı ile tanı gecikmekte ve mortalite de yüksek oranda olmaktadır. Yapılan bir çalışmada mortalite oranı %17 olarak bulunmuştur (43).

1.6.1.6 Metabolik Hastalıklar

Hipertrigliseridemi: Serum trigliserit konsantrasyonunun 1000mg/dl'yi aşması AP ataklarına neden olabilmektedir. Patogenezi açık olmamakla birlikte, pankreatik lipazın trigliseritleri serbest yağ asitlerine dönüştürdüğü ve açığa çıkan serbest yağ asitlerinin pankreatik dokuya zarar vermesi muhtemel görünmektedir. Ayrıca serbest yağ asitleri pankreas mikrosirkülasyonunu bozarak pankreatik dokuda iskemiye neden olabilmektedir (39). Hipertrigliseridemiye bağlı gelişen AP. ler tüm AP. lerin %1,3-3,8'ini oluştururlar. Yine bazı lipoprotein bozukluklarında özellikle Frederickson tip-I, tip-IV ve tip-V hiperlipoproteinemilerde pankreatit gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir(44).

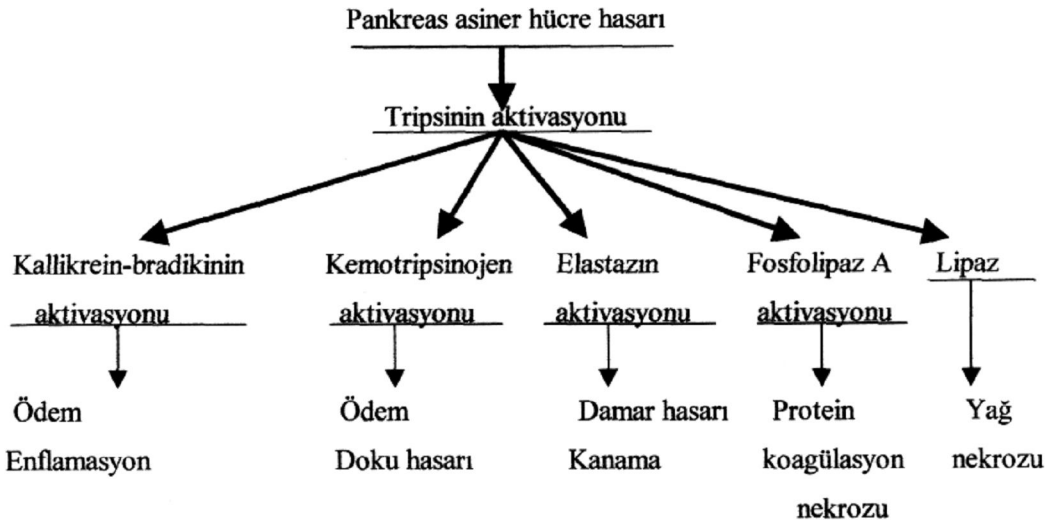
Hiperkalsemi: Hiperkalsemiye yol açan nedenler (Hiperparatiroidizm, Paratiroid adenomu, myeloma, aşırı D vitamini alımı, Familyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi, TPN, kalsiyum karbonat içeren antiasitlerin uzun süreli kullanımı) AP. de yol açabilmektedir. Patogenezde kalsiyumun pankreatik kanalda birikmesi ve parankim içinde tripsinojenin kalsiyum tarafından aktive edilmesi ileri sürülmektedir. Hiperparatiroidisi olan hastalarda AP gelişme insidansının % 0,2-1,5 olduğu gösterilmiştir(38). Akut pankreatitli 1475 hastayı kapsayan bir çalışmada hiperparatiroidi oranı % 0,4 olarak bulunmuştur (45).

1.7. Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatitin patogenezi ile ilgili birçok teori olmasına rağmen patogenezi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. En çok kabul gören görüş, pankreas içerisindeki inaktif proenzimlerin aktif hale geçmeleri ve bezin kendi kendini sindirmesi olayıdır.

Bu enzimler ya doğrudan beze zarar verirler, yada oluşturdukları inflamatuvar olayın sistemik yansımaları sonucunda şoka, respiratuvar distrese, böbrek yetmezliğine, kadriyak aritmilere ve ölüme neden olurlar (41). Daha önce sunulan

etyolojik faktörler tripsinojenin tripsine aktivasyonuna ve tripsinin etkisiyle fosfolipaz A, elastaz, lipaz gibi diğer proenzimlerin aktive olmasına yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tripsinin ve diğer proenzimlerin aktivasyonunda pankreas asiner hücre içerisindeki lizozomal enzimlerin rol oynadığı bildirilmiştir (46). Aktive olan enzimler safra asitlerinin deterjan etkisi ile birlikte hücre membranlarını, kan damarlarının elastik liflerini sindirmekte; vasküler harabiyet ile birlikte intertisyel ödem, kanama ve pankreas ve çevre dokularda yağ nekrozu gelişmektedir. Tripsinin etkinleştirdiği kallikrein-bradikinin sisteminin etkisiyle damar permabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur. Bu vazoaktif peptitlerin dolaşımında artması sonucunda hipotansiyon ve şok meydana gelir. Tripsinin aktive ettiği protein parçalayıcı bir enzim olan elastaz ve lipid parçalayıcı enzim olan fosfolipaz A parankim ve vasküler yapılarda yıkıma neden oldukları gibi dolaşıma karışarak sistemik etkilerde neden olurlar (47-48). Lipaz safra asitlerinin varlığında yağ nekrozuna yol açarak pankreasın kendi kendini sindirmesinde rol oynar (49-50). Dolaşıma katılan fosfolipaz A akciğerlerde surfaktan hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuar Distress Sendromu'na (ARDS) neden olur(47). AP. de ayrıca pıhtılaşma, fibrinoliz ve kompleman sistemleride aktive olur (51).



Şekil 7. Akut Pankreatit Fیزیopatolojisi

Tripsinin aktif forma nasıl geçtiği bilinmemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında oluşturulan pankreatitlerde tripsin duodenal enterokinaza ihtiyaç duymadan aktif hale geçmiştir, ancak hangi mekanizma ile aktif forma geçtiği açık değildir (52). Katepsin B ve tripsinojen dahil diğer sindirim enzimleri gibi lizozomal enzimlerin kolokalizasyonu asiner hücrelerdeki unstable vakuollerde meydana gelir. Asiner hücrelerde bu iki grubun enzim golgi aygıtında ayrı tutulur. Pankreatitin erken döneminde katepsin B asiner vakuoller içinde tripsinojenden, tripsinojen aktivasyon peptidini ayırarak tripsinin intrapankreatik aktivasyonuna yol açar. Sonra vakuoller rüptüre olur ve aktif tripsin salınır. Salınan tripsin fazla miktarda olduğundan pankreasın normal defans mekanizmalarının kapasitesi aşılır. Sonuçta pankreatik dokuda hasar oluşur.

Tripsinin intrapankreatik salınımı, daha fazla tripsin ve diğer pankreatik enzimlerin (elastaz, kemotripsin ve fosfolipaz) salınımına yol açar. Tripsin aynı zamanda diğer enzim sistemlerini de (kompleman, kallikrein-kinin, koagulasyon, fibrinoliz) aktive eder. Elastaz damar duvarındaki bağ dokusunu tahrip ederek kanamaya yol açar. Lipaz safra asitleri varlığında trigliseridleri parçalayıp yağ nekrozuna yol açar. FosfolipazA ise hücre duvarındaki fosfolipidlerden lesitin, izolesitin, lizosefalini ortaya çıkarıp, koagulasyon nekrozuna yol açar. Bradikinin-kallikrein vasküler permeabiliteyi artırarak vazodilatasyon, ödem ve şok gelişimine katkıda bulunurlar.

Aktif pankreatik enzimlerin intrapankreatik salınımı pankreatik otosindirimi başlatarak kısır döngüye yol açar. Böylece harabiyet pankreas bezi boyunca ve peripankreatik dokulara doğru yayılır. AP. de asiner hücre ölümü hem nekroz hem de apoptosiz ile gerçekleşmektedir. Asiner hücre ölümünün şekli AP. in ciddiyetini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Yapılan deneysel pankreatitlerde apoptosizin indüksiyonunun pankreatitin şiddetini azalttığı, inhibisyonunun ise şiddetini artırdığı tespit edilmiştir (53, 54).

Salaju ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel bir çalışmada E 64-d (güçlü spesifik ve irreversibl bir katepsin B inhibitörü) kullanılarak cerulein ile oluşturulan tripsinogen aktivasyonunun önlenmesi tespit edilmiştir. Bu çalışmada katepsin B inhibisyonunun pankreatitin önlenmesinde ve tedavisinde rolü olabileceği gösterilmiştir (55). Buna karşın Halangk arkadaşlarının yapmış oldukları

deneysel bir çalışmada spesifik bir tripsin inhibitörü kullanılarak tripsinogenin tripsine dönüşümü tamamen inhibe edilmiş, buna rağmen yine de AP oluşturulmuştur. Halangk ve arkadaşları bu deneyin sonucunda tripsinogen aktivasyonunun intrapancreatik proteolitik kaskadın başlatıcı bir faktörü olmadığını ileri sürmüşlerdir (56).

Akut pankreatitte en erken olaylar asiner hücreler içerisinde başlamaktadır. Asiner hücre hasarı ile birlikte pankreasta otodigestyon başlamakta, pankreasdaki lokal inflammatuar reaksiyon belirgin ise sistemik inflammatuar cevap sendromu (SIRS) ortaya çıkmaktadır. SIRS ise uzak organlarda hasara ve multiple organ disfonksiyon sendromuna (MODS) yol açmaktadır. MODS ise pankreatitteki morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir.

Son zamanlarda AP. in patogenezi çeşitli hayvan deneylerinde oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır (57). AP. de mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize enflanmatuar cevabın başlamasını da santral rol oynadığı tespit edilmiştir. AP. in indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda özellik ile akciğer ve kolonda endotelial bariyerin bozulmasına neden olur. Akut akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, MODS gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar enterik endotel disfonksiyonu ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, platelet aktive edici faktör, lökotrienler, oksijen radikalleri diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve sonuçta pankreatik nekroz gelişir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelik ile tümör nekrosiz faktör alfa salgılanır. Daha sonra tümör nekrosiz faktör alfanın etkisiyle İnterlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) salgılanır. Bu mediyatörler sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. İnterlökin-10 (IL-10) ve indüklenebilir nitrik oksit(INOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar (58-59- 60-61). Akut pankreatitin patogenezi ile ilgili birçok teori oluşturulmuştur. Bunlardan bazılarını inceleyecek olursak;

1.7.1. Ortak kanal Teorisi

Safra yolu taşlarının vater ampullasını(ortak kanal) tıkayarak pankreatik kanalda safra reflüsüne neden olduğu öne sürülmektedir. Safra dekonjuge safra tuzlarını ve lesitini içermektedir. Pankreatik sıvıda bulunan fosfolipaz A enzimi safra tuzlarının ortamda bulunması ile aktive olmakta lesitini, izolesitine çevirmektedir. Sonuçta pankreatik kanalın mukozal bütünlüğünün bozulduğu ve aktive olan pankreatik enzimlerin pankreas içerisine sızdığı ileri sürülmüştür. AP geçirmiş hastaların % 20'sin de yapılan radyolojik incelemelerde % 52-67 oranında safranın pankreas kanalı içerisine geçtiğinin gösterilmesi bu teoriyi desteklemektedir (62).

1.7.2. Obstrüksiyon-Sekresyon Teorisi

Duktal basınç artışı ve buna bağlı olarak duktal kanalın yırtılması neticesinde pankreatik enzimlerin parankime sızması ile olmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda pankreatik kanalın tam obstrüksiyonu ödematöz pankreatite yol açarken kanalın kısmi obstrüksiyonu pankreatik hipersekresyona yol açarak daha şiddetli pankreatite neden olmaktadır (62).

1.7.3. DuodenalReflü

Duodenal içeriğın ampulla vaterden pankreatik kanala reflüsü ile duodenal enterokinazlar pankreatik kanala geçmekte böylece duodenumda aktive olması gereken pankreatik proenzimler pankreasta aktive olmakta ve pankreatite yol açmaktadır. Duodenum içi basıncın arttığı durumlarda yine oddi sfinkter yetersizliği veya disfonksiyonu söz konusu olduğu durumlarda duodenal içeriğın pankreatik kanala reflüsü görülebilmektedir. Bunun klinikteki örneği; subtotal gastrektomi ve Billroth II tipi ameliyat geçirmiş hastalarda postoperatif dönemde görülen akut pankreatitlerdir (62).

1.7.4. Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması

Akut alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanalın geçirgenliğinin artması sonucu pankreatit gelişmektedir. Ancak burada pankreatik enzimlerin nasıl aktive oldukları tam olarak bilinmemektedir.

1.7. 5. Enzim Otoaktivasyonu

Mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

1.7.6. Pankreatik İskemi

Pankreasın dolaşım bozukluğunda inflammatuvar bir cevap ile pankreatit gelişebilmektedir. Yapılan deneysel akut pankreatit modellerinde AP. in erken evrelerinde mikrosirkulatuvar değışiklikler (vazokonstrüksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progressiv iskemi) gösterilmiştir. Bu değışiklikler vasküler permeabilityyi artırmakta ve pankreasta ödeme yol açmaktadır. Oluşan vasküler hasar, lokal mikrosirkulatuvar yetersizliğe buda pankreatik hasarın daha da artmasına yol açmaktadır. Hasarlı dokuların reperfüzyonu; serbest oksijen radikallerinin(SOR) ve inflammatuvar sitokinlerin dolaşıma salınımına buda daha ileri bir hasara yol açabilmektedir (38).

1. 8. Pankreatit Patolojisi

Patolojik olarak incelendiğinde pankreasda ilk olarak, pankreasın intertisyel septumu boyunca yer alan yağ dokusunda nekroz ve az miktarda PNL infiltrasyonu şeklinde oluşur. Başlangıçta asiner hücreler sağlamdır. Pankreas intertisyumda ödem ve hücre infiltrasyonu ile karakterize histopatolojik değışiklikler oluşur. Bu tablo ödematöz pankreatit olarak adlandırılır. AP olgularının % 70-80'inde patoloji bu haliyle sınırlı kalma eğilimi gösterir. Bu aşamadan sonra olaya glandüler hücreler ve yağ dokusunun koagülasyon nekrozu eklenirse nekrotizan pankreatit tablosu gelişir. Nekroz pankreasın tümünü uniform olarak tutmayabilir. Nekrotik alanlar arasındaki sağlam bölgeler pankreasa benekli bir görünüm kazandırır. Damar duvarlarının aktive elastaz nedeni ile tahrip olması sonucu hemorajik pankreatit gelişir. Hemoraji cilt altına kadar ulaşabilir. Nekrotik dokular, pankreatik sıvı, kan ve yağ damlacıkları pankreas içinde veya kenarında birikerek psödokistlere neden olurlar. Aktive olmuş pankreas enzimleri ve inflammatuar hücrelerin peritona irritatif etkileri sonucu sıvı koleksiyonları oluşur. Bu sıvı sıklıkla omentum minusta olmak üzere intraperitoneal (asit), diyafragmatik lenfatikler yoluyla intraplevral (plevral effüzyon) olabilir. AP. bağlı plevral effüzyon sıklıkla sol tarafda görülür. Nekrotik materyal ve pankreas sıvısı içeren koleksiyonların enfekte olması sonucu pankreas abseleri meydana

gelebilir. Pankreatit seyri sırasında uzak doku ve organ lezyonları da gelişebilir. Bunlar; yağ nekrozu, subkutan ve intramedüller osseoz, aseptik epifiziyel nekroz olarak sayılabilir.

Akut pankreatitte neden olan etyolojik faktör ne olursa olsun patolojik seyir benzerdir. Akut pankreatit patolojik olarak iki gruba ayrılır.

1.8.1. Akut Ödematöz Pankreatit

Akut intertisyel pankreatit olarak da adlandırılır. Etiyolojisi ne olursa olsun tüm akut pankreatitlerin % 80'i bu formdadır. Pankreas makroskopik olarak büyük, etraftaki mezenter ve omentumda beyazımsı gri renkli sertçe yağ nekrozu alanları dikkati çeker. Yağ nekrozu ödematöz pankreatitte çok fazla değildir. Karın içinde genellikle ile açık pembe renkli bir sıvı vardır. Pankreatik inflamasyon hafif olup, kendi kendini sınırlar parankimal hasar minimaldir. Nadiren hafif intertisyel fibrosiz vardır. Seyrek olarak minimal yağ nekrozu bulunabilir. İnflamasyonun düzelmesinin ardından, pankreas çoğu kez sekel bırakmadan iyileşir (38).

1.8.2. Akut Nekrotizan Pankreatit

Tüm akut pankreatitlerin % 20'sini oluşturur. Makroskopik olarak bez ödemli ve büyümüştür. Retroperitoneal alanda duodenum, kolon ve mide komşu organlarda belirgin ödem vardır. Yaygın yağ nekrozu saptanır. Retroperitoneal bölgede ağır olgularda kolon mezosunda ve dalak pedikülünde kanamalar saptanır. Mikroskopik olarak bezin tümü nekroze olabileceği gibi arada sağlam pankreas dokuları da kalabilir. Nekroz için sabit bir bulgu, asini lobüllerini besleyen kapiller arteriol ve venüllerindeki tıkanmalardır. Prelobüller damarların tıkanması nekroz için tipiktir. Mikroskopik olarak nekroz alanlarının yanında ödemli mononükleer hücre infiltrasyonu alanları da görülür (63).

1.9. Klinik Bulgu ve Semptomlar

Akut pankreatitte hastaların ilk ve en önemli şikâyetleri karın ağrısıdır. Karın ağrısı genellikle ile epigastriumdan başlayıp sırta doğru yayılan, kuşak tarzında, künt ya da batıcı tarzda sürekli bir ağrıdır, bazen sol omuza da yayılabilir. Hafif pankreatitli olgularda ağrı genellikle ile 1-3 gün devam eder, daha uzun süren ağrı pankreatitin şiddetli olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Ağrı genellikle ağır bir

yemeği veya alkol alımlını takiben ortaya çıkar. Epigastrik hassasiyet ve rahatsızlık hissi akut pankreatitin değişmez bulgusudur. Hastalar genellikle fetal pozisyonda hareketsiz yatmayı tercih ederler.

Pankreasın retroperitoneal yerleşimli olması nedeni ile hastalığın başlangıcında şiddetli karın ağrısı olmasına rağmen fizik muayenede hassasiyet ve defans olmayabilir.

Defans ve rebound %30-40 hastada görülür. Bu nedenle akut karın ağrısı olan ancak fizik muayenede karın muayene bulguları normal olan hastalarda akut pankreatit ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Karında hafif bir distansiyon vardır. Pankreatik flegmon, apse, psödokist gibi durumlar yok ise ele gelen bir kitle-dolgunluk yoktur. Barsak sesleri azalmıştır veya yoktur. Bulantı, kusma ve öğürme hastaların %80' ninde vardır. Bu hastalara nazogastrik tüp takılması bulantı ve kusmaları azaltmaktadır. Yine hastaların %60-90'ında ateş mevcuttur. Ateş sıklıkla subfebril olup enfeksiyon anlamına gelmez. Yüksek ateş varlığında ise; infekte pankreatik nekroz, abse, pnömoni ve kolanjit gibi septik olaylar tabloya eklenmiş olabilir. Akut pankreatitli hastalar da sarılık, ciltte periumblikal bölgede (Cullen belirtisi), lomber boşluklarda(Grey Turner belirtisi), inguinal ligamentin altında(Fox belirtisi) mavimsi-mor ekimotik lezyonlar görülebilir. Bu cilt lezyonları peripankreatik alandan retroperitoneal bölgeye ve buradan fasiyal tabakalar boyunca subkutan alana kan veya kanlı asidin yayılması oluşan, nadir rastlanan hemorajik pankreatiti gösteren cilt lezyonlarıdır (64-65).

Akut pankreatitli olguların % 20-40'ında inflammatuar olayın diyafragmatik lenfatikler aracılığı ile thoraksa geçmesi ve sistemik dolaşımdaki toksik maddelerin akciğerlerdeki harabiyetine bağlı pulmoner semptom ve bulgular görülebilir. Hastaların % 30'unda solda daha sık olmak üzere her iki diyafragmada elevasyon, yine solda daha sık olarak plevral effüzyon, akciğer alt loblarında infiltrasyon ve ateletazi akut pankreatite eşlik eden bulgulardır. Akut pankreatitli hastalarda %20 oranında ARDS gelişir. ARDS hastalığının şiddeti ile paralel olup, kötü prognoz işaretidir (66, 67).

Akut pankreatitli hastalarda hipotansiyon ve taşikardiden ağır şoka kadar değişen derecelerde kardiyovasküler depresyon oluşabilir. %30-40 oranında görülen bu duruma; kusma, retroperitoneal alana plazmanın kaçışı, hemorajiler ve atonik

barsak lümeninde sıvı birikmesi neden olur.

Hastalarda kötü prognozu gösteren diğer bir bulgu hipokalsemik tetanidir. %1 oranında da görülür (68). Sarılık hastaların %30'unda görülür. Subkutan yağ dokudaki nekroza bağlı olarak eritema nodozum benzeri lezyonlara hastalığın ileri evrelerinde rastlanabilir. Akut antral gastrit ve duodenite bağlı minor mukozal kanamalar olguların %20' sinde görülebilir. Abse veya psödokistin gastrintestinal kanala veya safra yollarına fistülizasyonu sonucu melena gelişebilir. Ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirecek şiddette kanamaya neden olurlar (69).

Ağır pankreatitte %40 oranında psödokist gelişir. Psödokistler %30 oranında ele gelen kitle şeklinde kendini gösterirler. Hastaların % 3-7'sin de pankreas absesi gelişir. Pankreas absesinin mortalite oranı %25-35 olup, psödokist ve nekrotik alanların enfekte olması sonucu geliştiği kabul edilir. Pankreas nekrozu bölgesel veya yaygın, yüzeysel veya parankimal olabilir. Akut atakların ortalama 7-10 gün sonrasına kadar nekrotik alanlar % 60 sterildir. Pankreas absesi geç komplikasyon olup, 1-4 hafta sonra gelişir (70).

Hastaların % 80'nin de oligüri, proteinüri ve lökositüri görülebilir. % 20-25 oranında akut böbrek yetmezliği görülebilir ve bu durum % 50 fatal seyreder. Yine renal ven trombozu ve renal kortikal nekroz nekrotizan pankreatitin fatal komplikasyonlarıdır (71) . Akut pankreatitte klinik bulgular genellikle ile doğru tanı için yönlendirse de bunu laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile desteklemek gerekir. Yaklaşık % 5 hastada doğru tanı laparotomi ile konabilir. Çocuk hastalarda genellikle aile hikayesi veya travma öyküsü vardır. Ailesel pankreatit olgularında ağrı atakları genellikle 10 yaşın altında görülür. Genç erişkinlerde genellikle alkol alımı, 40-70 yaş arası popülasyonda ise genellikle safra taşı öyküsü vardır (28, 52, 72).

1.10. Tanı

1.10.1. Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatit tanısı için klinik bulgular esas alınır. Tanı laboratuvar ve radyolojik bulgular ile doğrulanır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Ucuz, hızlı, basit pek çok yerde bakılabiliyor olması amilazı değerli kılmaktadır. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği olan hastaların sadece %

65'inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların % 95'inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur (28, 52, 72).

Serum amilaz düzeyi akut pankreatit atağının başlaması ile birlikte ilk 6 saat içerisinde normalin 2,5-3 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. Serum amilaz değeri 1000 IU/dl'nin üzerinde olduğunda bu biliyer pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değer in altında olduğunda ise alkolik pankreatitten şüphe edilmelidir. Hiperlipidemiye bağlı olan akut pankreatitlerde ise amilaz değeri normal olabilmektedir. Pankreatit atağının başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klirensi yükselir, bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle serum amilaz değeri normal olarak bulunabilir. Bu durumda idrar amilaz düzeyini ölçmek daha yararlı olacaktır. İdrar da günlük 5000 IU/24h'in üzerinde amilaz değeri pankreatit için anlamlı olacaktır. Yine kronik pankreatitte önemli oranda parankim fibrozisine bağlı olarak amilaz sentezi yetersiz olduğundan, serum amilaz düzeyi akut atak sırasında normal olarak bulunabilir.

Bunun yanında yükselmiş olan amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Yine akut pankreatitte amilazın renal klirensi önemli oranda artmaktadır. Pankreatitin şiddeti ile serum amilaz düzeyi arasında bir korelasyon yoktur (28, 52, 58, 72).

$$\text{Amilaz Klirensi} = \frac{\text{İdrar amilazı} \times \text{Serum kreatinini}}{\text{İdrar kreatinini} \times \text{serumamilazi}} \times 100$$

Normal değer : %1-4

Aku pankreatiede : >% 6

Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük bezi(s-tip) kaynaklı olmak üzere iki tip izoenzimi vardır. Pankreatik izoamilazı akut ve kronik pankreatitte, pankreas psödokist ve apsesinde, pankreatik asit, pankreas tümörleri, pankreas travması, ERCP sonrası, koledokolitiazis, duodenal ülser perforasyonu, mezenterik iskemi, ileus, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde yüksek saptanabilir. Tükrük izoamilazı ise kabakulak, sialodenit gibi tükrük bezi kökenli enfeksiyon, alkolizim, radyasyon, over kaynaklı kist ve tümörlerde, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazemi, intrakranial hemoraji,

HİV enfeksiyonların da yüksek saptanabilir.

Tükrük izoamilazının molekül büyüklüğü fazla olduğundan serumda yüksek olduğu durumlarda idrar klirensi, glomerüller filtrasyona uğramayacağı için düşüktür. Bununla birlikte hastanın serum amilaz düzeyi yüksek ancak pankreatit ile uyumlu bir klinik tablosu yoksa elektroforezle enzim tipine bakılabilir.

Akut pankreatit tanısında kullanılan diğer bir laboratuvar parametresi Lipazdır. Lipaz sadece pankreatik kaynaklı olduğunda akut pankreatitin tanısında daha güvenli görünmektedir. Ancak ölçümü uzun sürdüğü için ve her yerde ölçülme olanağı olmaması nedeni ile rutin laboratuvar tetkiki olarak sık kullanılmamaktadır. Lipaz amilazdan farklı olarak akut pankreatit atağının başlangıcından 2-3 gün sonra yükselmeye başlar. Lipazda amilaz gibi pankreatit dışındaki bazı patolojilerde yükselebilir. Bunlar; Kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi patolojilerdir (52, 74).

Akut pankreatide eşlik eden diğer laboratuvar bulguları; lökositoz, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, elastaz, immünoreaktifripsin, fosfolipaz A2, C-reaktif protein, pankreatik spesifik protein gibi serum belirleyiciler yüksek bulunabilir. Yapılan bir çalışmada serum alanin transaminaz düzeyinin 150 IU/l'nin üzerinde olmasının, %96 oranında biliyer pankreatitle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Yine akut pankreatitte serum kalsiyum düzeyinde, serum albumini ile eş zamanlı azalma gözlenir, ancak iyonize kalsiyum düzeyi çoğunlukla normaldir(28, 52, 74).

1.10.2. Radyolojik Bulgular

a)-Direkt karın ve akciğer grafileri: En sık görülen bulgu direkt karın grafisinde pankresa komşu barsak anslarında peristaltizimin azalması ve dilatasyondur. Buna ' sentinel loop' denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolonda ani bir kesilme görülebilir. Bu bulgu enflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadiren pankreas kalsifikasyonu ve safra taşları görülebilir. Yine akciğer grafisinde sol diafragmada elevasyon, sıklıkla sol veya bilateral plevral effüzyon görülebilir (28, 52, 72).

b)-Ultrasonografi: Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın

kolon gazının arkasında kalması görüntülemeyi zorlaştırır. Özellikle safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Ultrasonografi akut pankreatitte ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonunu ve psödokisti gösterebilir (28, 52, 76).

c)-Bilgisayarlı Tomografi (CT): Pankreatitin tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en önemli yöntemdir. Akut atağın başlangıç dönemindeki değerlendirmede klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda çekilmelidir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespitinde, perkutan iğne aspirasyonunda ve bazen tedavi de oldukça faydalıdır. Akut pankreatitte komplikasyon gelişen hastalarda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespiti, tedavi için oldukça önemlidir (58, 61, 76).

d)-Manyetik rezonans (MR):MR akut pankreatitin tanı ve evrelemede başarı oranı yüksek non invazif bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Özellikle iyotlu kontrast maddeye karşı allerji ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda tercih edilmelidir. CT ile aynı başarı oranlarına sahiptir (76).

e)-Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatikografi (ERCP): Pankreatitte ERCP hem tanı hemde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Özellikle idiyopatik pankreatitte, duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin araştırılmasında kullanılır. İdiyopatik pankreatitli hastalarda ERCP ile % 30-50 oranında etyoloji tespit edilebilmektedir. Ayrıca koledokolitiazis bağlı biliyer pankreatitte, kolanjitin eşlik ettiği pankreatitte erken dönemde ERCP yapılarak tedavi amaçlı sfinkterotomi yapılarak kanalda var olan taşlar temizlenebilmektedir. Yine ERCP biyopsi yapılmasında imkân sağlamaktadır (28, 74, 76).

1. 11. Prognostik Kriterler

Akut pankreatitli hastaların takiplerinde hastalığın başlangıç döneminde şiddetinin belirlenmesinde, komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastaların erken tanısı ve bağlı olarak uygun tedavi planlama bilmesi için bazı prognostik kriterler geliştirilmiştir. Günümüzde bu prognostik kriterler içerisinde en sık olarak kullanılan, bizimde kliniğimizde kullandığımız uygulaması kolay ve güvenilir olan

Ranson kriterleridir. 1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları tarafından pankreatitin klinik gidişatını belirlemek için belirlenen bazı kriterleri içermektedir.

Ranson skorlama sistemini hasta ilk kliniğe başvurduğunda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Toplam 11 faktör içermektedir. Başlangıçta yaş, lökosit sayısı, glukoz, LDH, AST olmak üzere 5 kriter, 48 saat sonra hematokrit, Ca, BUN, parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği, ve sıvı defisiti olmak üzere 6 kriter esas alınır. İlk önceleri Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatitli olguları da değerlendirmek üzere modifiye edilmiş, 70 yaş ve üzeri hastalar için bazı kriterlerde ayrıcalık vurgulanmıştır. Ranson skorlama sisteminde pankreatite bağlı mortalite oranı pozitif olan faktör sayısı ile orantılı olarak artmaktadır (Tablo 4).

Yine ödematöz ve nekrotizan pankreatit ayırıcı tanısında kullanılan bazı spesifik biyokimyasal parametrelerde araştırılmıştır. Bunlar; C-Reaktif Protein(CRP) non spesifik bir akut faz reaktanı olup, nekrotizan pankreatitte yükselir. Nekrotizan pankreatit olgularında serum alfa 2 makroglobülin seviyesi ve tripsin bağlama kapasitesi düşer iken alfa 1 proteaz inhibitörü ve kompleman C3 ve C4 seviyesi yükselir (28, 52, 58, 77, 78). Akut pankreatitte amyloid A, prokalsitonin, üriner tripsinojen aktive edici peptid, methemalbumin yeni tespit edilen diğer prognostik kriterlerdir (78- 81).

Tablo 4. Ranson kriterleri (31) (Shchwartz, Principles OfSurgery, 1999)

Başvuru anı	İlk 48 saat	Skor	Mortalite
1- Yaş>55	1-Hematokrit düşmesi >% 10	0-2	% 2
2- Lökosit >16000/μL	2-BUN artışı> 5 mg/dl	3-4	% 15
3- Kanşekeri>200 mg/dl	3-Serum Ca< 8 mg/dl	5-6	% 40
4- SerumLDH>350 IU/L	4-Arteryel PO ₂ <60 mmHg	7-8	% 100
5- SGOT(AST) >250 IU/L	5-Baz açığı > 4 mEq/L		
	6- Sıvı sekestrasyonu > 6 lt		

1.12. Tedavi

Akut pankreatitte tedavinin esası medikaldir. Hastalar özellikle ilk 24-48 saat yoğun bakım ünitesinde yakından takip edilmeli, intravenöz sıvı desteği sağlanmalı, elektrolit dengesine dikkat edilmeli ve varsa düzeltilmeli, pankreasın sekretuar

fonksiyonu inhibe edilmelidir. Ancak akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen özellik ile nekrotizan pankreatit olgularında mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Neyse ki akut pankreatit olgularının çoğu klinik olarak hafif seyreder. Klinik tablonun hafif olduğu, kusma ve ağrısı fazla olmayan hastalar dışında nazogastrik sonda birçok hastaya takılmalıdır. Gastrointestinal motilite düzelinceye kadar oral beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz düzeyi normale geriliyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu hastalara ağızdan beslenme yeniden başladığında iyi tolere etikleri görülmüştür. Akut pankreatitli hastalarda ağrı en önemli semptom olup, iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir.

Akut pankreatitte öncelikle reteoperitona olmak üzere, dolaşıma geçen sitokinlerin etkisi ile vasküler permabilite artışına bağlı olarak üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olacaktır. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/h'in üzerinde tutulmalıdır. İdrar çıkımı problemlili olan hastalarda gerekirse santral kateter takılıp CVP takip yapıp, CVP sonucuna göre sıvı replasmanı yapılmalıdır. Erken resüstasyonun en önemli basamağı sıvı replasmanıdır. Şok nedeni ile pankreatik perfüzyonun bozulması pankreatit tablosunun kendiliğinden ilerlemesine neden olacaktır. Kusma nedeni ile dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Eğer hastanın nazogastrik sondası mevcutsa buradan olan drenaj mutlaka verilen sıvıya eklenmelidir. Çoğunluk ile hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi görülebilir. Hipokalsemi kardiyak aritmilere yol açabilir, bu nedenle hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir. Yine özellik ile alkolik hastalarda daha sık olmak üzere hipomagnezemi görülebilir. Hastaların %30'unda arteriyel hipoksi görülür ve oksijen desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı hastalarda ise ARDS gelişir ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulur (28, 52, 72).

Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını savunurken bazıları da bunun enfeksiyon riskini daha da artıracakını savunmaktadırlar (57, 58, 72, 82, 83). Nekrotizan pankreatit ve biliyer pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı önerilmektedir (28, 52). Pankreatik sekresyonu

azaltmak için kullanılan atropin, antikolinergikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H2 reseptör blokörleri, proteolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların büyük bir yararı olmadığı anlaşılmıştır. Parantral beslenmenin üstünlüğü olmamakla birlikte, uzun süreli oral beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir (28, 52, 72).

Biliyer pankreatitte etyolojide rol oynayan taş genellik ile kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirubin düzeyi 4 mg/dl'den yüksek, alkelen fosfataz değeri yüksek ve hastanın klinik bulguları 24-36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer ERCP yapılamıyorsa uygun hastalara cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatitli hastalarda ek olarak kolanjit mevcut ise erken ERCP önerilmektedir. Biliyer pankreatit olgularında klinik bulgular genellik ile 2 veya 3 günde düzelir. Bu hastalara erken dönem de laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6-8 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içerisinde enflamasyon yatıştıktan sonra düşük mortalite ve morbitite ile kolesistektomi yapılması önerilmektedir (28, 52).

Laparotomi sırasında hafif ödematöz pankreatit ve safra taşları tespit edilmiş ise kolesistektomi yapılabilir ve kolanjiografi çekilebilir. Eğer distal koledokta taş tespit edilirse taş çıkarılır. Laparotomi sırasında şiddetli pankreatit ve safra taşı tespit edilmiş ise kolesistektomiye T-tüp drenaj ilave edilmelidir. Komplike olmayan non biliyer pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir, medikal tedavi ve etyolojiye yönelik tedavi yapılmalıdır. Nekrotizan pankreatitli hastalarda nekrozun enfeksiyonu veya apseleşmesi cerrahi için endikasyondur. Steril nekroz durumunda medikal tedavi yapılır. Nekrotizan pankreatitte nekrozun enfeksiyonu BT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir. Yine enfeksiyon durumlarında C-reaktif protein yüksekliğinde kullanılabilen diğer bir parametredir (28, 52, 58).

1.13. Komplikasyonlar

1.13.1. Lokal komplikasyonlar

a) Pankreatik nekroz: Akut pankreatitlerde pankreasın dolaşımının bozulmasına bağlı olarak nekroz gelişebilir. Nekroz sadece pankreas ile sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Gelişen nekroz steril olabileceği

gibi intestinal bakterilerle enfekte olup kliniğin bozulmasına, morbitite ve mortalitenin artmasına neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin % 40-70'inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriyel spektrum intestinal floraya benzer; gram negatif bakteriler çoğunluktadır. Ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler (58, 84, 85).

Pankreatik nekrozun gelişmesi ile birlikte hastaların klinik tabloları bozulur. Ancak objektif tanı yöntemleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Dinamik kontrastlı Batın tomografisi en uygun tanı yöntemidir. Bunun yanında klinik kullanımı sınırlı olan C reaktif protein, polimorfonükleer nötrofil elastaz, tripsinogen aktive edici peptid gibi biyokimyasal serum belirleyicileri de nekroz tanısında kullanılabilir (52, 78, 79, 84).

Makroskopik olarak fokal yada diffüz şekilde pankreatik parankim veya peripankreatik yağ nekrozu görülür. Pankreatik ve peripankreatik dokuda hemoraji olabilir. Nekroz tüm pankreası nadiren tutar, genellikle merkezde korunmuş bir alan bulunur. Nadiren loküle olabilen yağ nekrozu, psödokist veya steril apse gibi yanlış tanılara yol açabilir (22, 58, 84).

Akut pankreatitte azalmış barsak motilitesi, mukozal bariyer hasarı ve baskılanmış immün sisteme bağlı olarak barsak lümeninden nekrotik pankreatik dokuya bakteri translokasyonu oluşmaktadır. Sonuçta nekrotik pankreas dokusu enfekte olmaktadır. Yine ağızdan beslenmenin kesilmesi ve uzun süreli total parenteral nutrisyon ile beslenmenin barsak mukozasında atrofiye neden olması ve aynı zamanda beslenme olmadığı için mikrosirkülasyonun bozularak iskemiye neden olması barsak duvarından bakteri translokasyonunu artırmaktadır. Bakteriyel translokasyon dışında nadiren akciğer, üriner sistem, safra yolları, duodenum ve santral venöz kateterler nedeni ile enfeksiyon oluşabilir (28, 58, 84-86).

b)Pankreatik abse: Genellikle enfekte nekrozdaki septik odaklardan tespit edilir. Klinik şikayetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar genel olarak septik görünürler. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Püy varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdaki ayırmada yardımcıdır. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (28, 52, 58, 72, 84, 85). Bilgisayarlı tomografi sıvı koleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamaz. Enfekte nekrozda olduğu gibi sıvı içinde gaz bulunması enfeksiyonu

destekler ancak sıvı aspirasyonu ve bunun gram boyaması ve kültürü tanı için gereklidir. Bakteriyoloji enfekte nekroz ile benzerdir. Eğer aspire edilen sıvı düşük yoğunlukta ve az partiküllü ise perkütan drenaj yeterli olabilir. Ancak aspire edilen sıvı yüksek yoğunlukta ve partiküllü ise, perkütan drenajı takiben hızlı düzelme olmuyor veya BT bulgusu olarak apseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık % 20 oranındadır (52, 75).

c) Psödokist: Akut pankreatitli hastaların % 6'sında görülür. Psödokist oluşumu için atağın başlangıcından itibaren genellikle ile 4 hafta veya daha uzun süre gereklidir. Bu nedenle 4 haftadan daha kısa sürede oluşmuş ve kapsülü olmayan sıvı koleksiyonları akut sıvı koleksiyonu olarak tanımlanmalıdır. Psödokistlerin 1/3'ü pankreas baş kısmında, 2/3'ü gövde ve kuyruk ta oluşur (28, 52, 58, 84, 85). Psödokist klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, abdominal kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, vena cava'ya bası nedeniyle bacaklarda massif ödem, transvers kolona basıya bağlı ileus ve enterik fistüle neden olabilir. Laboratuarda ise inatçı amilaz yüksekliği görülür (28, 52, 72).

Psödokist olgularında tanı için radyolojik olarak ultrasonografi ve tomografi kullanılır. Ameliyat öncesi sarılığı olan hastalarda psödokist ile safra yolları arasındaki komşuluğun belirlenmesi amacıyla rutin olmamakla birlikte ERCP yapılabilir. Akut pankreatit geçiren hastalarda inatçı karın ağrısı, bulantı ve kusma mevcut ise ve bu hastalarda biyokimyasal olarak amilaz düzeyi sürekli yüksek seyir ediyorsa mutlaka psödokisten şüphe edilmelidir (52, 75).

Psödokistler % 40 oranda spontan olarak geriler. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'in altında ise ve komplikasyon gelişmemiş ise cerrahi endikasyon yoktur. Bu hastalar 3-6 aylık aralıklar ile Ultrasonografik olarak takip edilirler. Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişmesi cerrahi gerektirir. Cerrahi girişim planlanan hastalarda psödokistin maturasyonu için en az 4-6 hafta beklenmelidir. Psödokistlerde cerrahi tedavide genellikle tercih edilen yöntem internal drenajdır. Bunun için kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi yapılabilir. Eğer kist enfekte ise kistogastrostomi tercih edilmelidir. Ancak cerrahi teknik olarak kist internal drenaj için uygun değil ise eksternal drenaj uygulanmalıdır. Psödokist mide ve duodenuma komşu ise endoskopik olarak transpapiller veya transenterik yolla drenaj uygulanabilir (28, 52, 72, 76,)

1.13.2. Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankreatitli hastalarda ARDS ile seyreden solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, myokard fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Akut pankreatitin en sık ve en erken görülen komplikasyonu sıvı elektrolit imbalansıdır. Pankreas sekresyonlarının renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu gelişen akut böbrek yetmezliği akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonudur. Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multi organ yetmezliğinin ilk işaretidir.

Multi organ yetmezliği pankreasın sekonder enfeksiyonu veya sepsisin sistemik etkileri sonucu gelişir. Yine kolondan bakteri translokasyonu, endotoksinlerin absorpsiyonu ve bunların sistemik etkileri önemlidir. Ayrıca inflamasyon gösteren pankreastan salınan ve sistemik dolaşıma geçen pankreatik proteazların, fosfolipaz Aa, Tümör nekrozis faktör alfa, İnterlökin 1 (IL-1), intelökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), platelet aktive edici faktör(PAF) gibi enflamatuvar sitokinlerin de sistemik komplikasyonlara katkısı bulunur. İşte peritoneal lavajın önemi, bu lokal salınan ve sistemik etki yapan sitokinlerin ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Akut pankreatit olgularında görülen mortalite sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir. Nekrotizan pankreatit olgularında solunum yetmezliğinin bulguları semptomların başlamasından birkaç saat sonra görülebilir. Bunların dışında hiperglisemi, hipomagnezemi, hipokalsemi gibi metabolik ve elementer komplikasyonlarda görülebilir. Bazı hastalarda sekonder kalıcı diabet gelişebilir (28, 52, 58, 72, 84).

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alana yayılabilir. Bu durumda retroperitoneal yada intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalar oluşabilir. Ancak pankreatite bağlı intraabdominal kanama oldukça nadirdir. Pankreatitli bir hastada trombosit sayısı düşüyorsa bunun en sık sebebi V. splenika trombozudur. Böyle hastalarda V. Splenika mutlaka radyolojik olarak görüntülenmelidir. Akut pankreatitte kalsiyum düzeyi 8.0 mg/dl'nin altına inmedikçe veya semptom vermedikçe tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Kalsiyum infüzyonuna rağmen hipokalsemi bulguları düzelmiyorsa veya kalsiyum seviyesi yükselmiyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, asidoz ve hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalseminin düzeltilemeyeceği bilinmelidir.

Periton içerisindeki pankreatik sekresyon retroperitoneal alandan yada transdiyafragmatik olarak plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon gelişir. Akut pankreatite bağlı plevral efüzyon daha sık olarak sol toraksda oluşur. Torasentez ile alınan plevral sıvıda amilaz bakılması ile kesin tanı konur. Bu efüzyonun en önemli özelliği sıvı geçişinin sürekli olması nedeni ile bu hastaların geçici tüp torakos tomiden fayda görmemeleridir. Akut pankreatit tamamen düzelmeden bu klinik tabloda tamamen düzelmez (52, 58, 72).

1.13.3. Akut pankreatitin Akciğer komplikasyonları

Akut pankreatit sistemik bir hastalıktır. Hastaların % 20'sinde ekstapancreatik komplikasyonlar gelişir. Bu komplikasyonların başında ARDS' ye bağlı gelişen solunum yetmezliği ve ikinci sırada akut böbrek yetmezliği gelmektedir. Gelişen bu komplikasyonlar hastalığın prognozunu oldukça olumsuz etkilemektedir (87-88). Akut pankreatitin mortalite oranı % 10-15 olarak bilinirken, bu oran akut nekrotizan olgularda % 20-30' a çıkmaktadır. Şiddetli akut pankreatit olgularının % 20'sinde ARDS gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada 400 vakalık bir otopsi serisinde akut pankreatit sonrası erken ölümlerin esas sebebi olarak akciğer ödemi (olguların %95'i) gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise; akut pankreatitte ilk hafta içerisindeki mortalitenin % 60' ı akciğer disfonksiyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (7, 8, 89).

Akut pankreatitte nötrofiller tarafından salınan serbest oksijen radikallerinin akciğer hasarı patogenezinde rol oynadıkları ileri sürülmüştür. Oluşturulan deneysel pankreatit olgularında serbest oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe eden farmakolojik ajanların akciğer hasarına karşı koruyucu rol oynadıkları gösterilmiştir (90, 92).

1.14. Serbet Oksijen Radikalleri (SOR)

Dokularda; iskemi, postiskemik reperfüzyon, oksijen toksisitesi, radyasyon, kimyasal karsinogenesis, çeşitli inflamatuvar reaksiyonlar gibi doku hasarlanmasına neden olan süreçlerde SOR'nin önemli mediatörler olduğu ortaya konmuştur (93-97). Oksijenin normal hücreler için toksik olabileceği ve doku hasarına yol açabileceği fikri ilk 1878'de ortaya atılmıştır (99). Bu gün SOR'nin idantifiye edilmesi ve sitotoksik etkilerinin gösterilmesi ile Bert hipotezi doğrulanmıştır. Normal koşullar

altında, biyolojik sistemlerdeki moleküller oksijenin % 95'i mitokondriyal sitokrom oksidaz sisteminde dört elektron daha alarak tetravalan indirgenmeyle suya dönüşür (98). Kalan moleküller oksijen univalan indirgenmeyle süperoksit anyon (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve yüksek derecede reaktif olan hidroksik radikali(OH) gibi SOR'ne dönüşür. Süperoksit anyonu moleküller oksijene tek bir elektron eklenmesiyle, hidroksil radikali ise süperoksit radikalın hidrojenperoksit ile bazı metal iyonları varlığında reaksiyona girmesi ile oluşur (100).

Hidroksil radikali hücre membranları içinde lipid peroksidasyonu olarak bilinen reaksiyonları başlatabilir. Lipit peroksidasyonunda; poliansatüre yağ asitleri suda eriyebilir maddelere yıkılır bu da membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur (100). Lizozomal memebranların perosikdasyonu ise lizozomal hidrolazların sitoplazmaya salınmasına yol açarak hücre ölümüne neden olurlar (101). Ayrıca SOR'leri hücre DNA'da mutasyonlar yapabilir, hyaluronik asit ve ilgili makromolekülleri depolimerize edebilirler (102).

1.14.1. Organizmanın SOR'ne karşı Savunma Mekanizmaları

Vücut SOR 'ne karşı antioksidan enzimler ile kendini korumaya çalışır. Dokularda SOR'nin oluşturmuş olduğu oksidatif hasara karşı primer savunma sistemini; Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri oluşturur. Süperoksit dismutazın bilinen tek biyolojik etkisi sitotoksik olan süperoksit anyonlarının hidrojen peroksit (H_2O_2) ve O_2^- ye katalitik dismutasyonudur. Oluşan H_2O_2 'de potansiyel olarak sitotoksik bir ajandır. Fakat katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi intraselüler enzimler bu bileşiği H_2O 'ya katabolize etmektedirler (94, 96, 103, 104). Antioksidan bir enzim olan katalaz bir hemoproteindir. Ve H_2O_2 'nin suya dekompozisyonunu katalize eder. Glutatyon peroksidaz ise selenyum içeren sitoplazmik bir enzimdir. H_2O_2 'nin veya organik peroksitlerin suya ve kendine uyan organik alkole dekompozisyonunu katalize eder (105).

Dokularda SOR'nin oluşturmuş olduğu hasara karşı diğer bir savunma sistemi ise; askorbik asit, sistein gibi suda eriyen maddeler ve alfa-tokoferol, beta-karoten gibi yağda eriyen maddelerdir. Bu maddeler antioksidan fonksiyon görürler (105).

1.14.2. Akut Pankreatit ve SOR’i

Deneysel olarak yapılan birçok çalışmada SOR’nin AP. patogenezinde rol oynadığı, tedavide kullanılan antioksidan ajanların ise AP bağlı oluşan morbitite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Sanfey ve arkadaşları köpek pankreasında yapmış oldukları deney modelinde; iskemi reperfüzyon, pankreas kanalının parsiyel obstruksiyonu ve sekretin stimülasyonu gibi çeşitli yöntemler kullanarak AP modelleri oluşturmuşlar ve SOR’ni elimine eden antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz ve katalaz gibi) kullanmışlardır. Yapılan deneyler sonucunda kullanılan antioksidan enzimlerin köpek pankreasında AP gelişimine karşı koruma sağladığını göstermişlerdir (97, 106).

Guice ve arkadaşlarının ratlarda serulein ile yapmış oldukları AP modelinde süperoksit dismutaz ve katalazın yaralı etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada ratlar iki gruba ayrılmış, bir gruba sadece serulein infüzyonu yapılmış, ikinci gruba ise serulein infüzyonunu takiben süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz kombinasyonunu uygulanmış, sonuçta sadece serulein verilen grub ile karşılaştırıldığında antioksidan verilen ratlarda pankreas ağırlığında anlamlı azalma ve pankreas histopatolojisinde iyileşme olduğu tespit edilmiştir (90). SOR’i asiner hücreler üzerine direkt toksik etki gösterebileceği gibi pankreatik dokuda antioksidanların kaybına neden olarak iskemi-reperfüzyona bağlı asiner hücre hasarına katkıda bulunabilirler.

Yine yapılan çalışmalarda hasarlı dokuların reperfüzyonunun; SOR’nin ve inflammatuar sitokinlerin oluşumuna bunun da dokuda hasara neden olduğu gösterilmiştir. Schoenberg ve arkadaşlarının serulein infüzyonu ile yapmış oldukları AP modelinde; serulein infüzyonundan 30 dk sonra pankreas dokusunda konjuge diens ve malonildialdehit düzeyinin arttığı ancak serulein infüzyonuna başlamadan hemen önce ve sonra uygulanan SOD ve katalaz infüzyonlarının lipit peroksidasyonunu, zimogen degranülasyonunu ve doku nekrozunu önlediğini, bununla beraber doku ödemi ve inflammatuar cevabın etkilenmediğini bildirmişlerdir (99). Dabrowski ve arkadaşlarının serulein infüzyonu ile gerçekleştirdikleri AP modelinde ise; serulein infüzyonunun 3. saatinde pankreas dokusunda SOD aktivitesi düşük olarak ölçülürken, malonildialdehit düzeyini (MDA) aktivitesini yüksek olarak ölçmüşlerdir. İnfüzyonun 12. saatinde ise SOD aktivitesi ölçülemedi, MDA aktivitesi ise daha da artmış olarak ölçülmüştür (107). Bu konu ile ilgili olarak daha

çok deneysel çalışmalar yapılmakla birlikte klinik çalışmalarda yapılmaktadır. Ancak bu konuda yapılan klinik çalışmalar yeterli olmamakla birlikte şiddetli AP atağı geçiren hastalarda antioksidan ajanlar verilerek hastalığın seyrinde olumlu gelişmeler izlenmiştir (108). Kuklinski ve arkadaşlarının yapmış oldukları klinik çalışmada ise; Akut pankreatitli hastalarda serum MDA düzeyleri yüksek olarak saptanırken, 24 saat içerisinde selenyum tedavisi yapılan hasta larda MDA artışının yapılmayanlara göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada sodyum selenit tedavisi yapılan akut nekrotizan pankreatitli sekiz hastada mortalite olmamışken, kontrol grubundaki dokuz hastanın sekizinin öldüğü izlenmiştir (109). Kendi kliniğimizde 2008 yılında yapılan L-Arginin ile indüklenen deneysel pankreatit modelinde ise ratlara tedavi dozunda antioksidan ve antiiskemik etkili Trimetazine verilmiş, sonuçta tedavi grubunda sitolojik ve histopatolojik olarak tedavi verilmeyen gruba göre olumlu değişikliklerin olduğu izlenmiştir.

1.15. Sildenafil Sitrat

Sildenafil sitrat bir fosfodiesteraz Tip 5(PDE-5) inhibitörü olup, tüm dünyada erektil disfonksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilk oral preparattır. Sildenafil sitrat erektil disfonksiyonların tedavisinde kullanımının yanı sıra günümüzde çeşitli medikal endikasyonlarda da kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak FDA'nın Mart 1998'de oral olarak alınan sildenafil sitrat kullanımına izin vermesinden sonra milyonlarca insan bu ilacı kullanmıştır (110). Fosfodiesteraz enziminin (PDE) 11 alt tipi vardır. PDE-5 kavernoza cisim düz kas hücrelerinde bulunan protein yapıda bir enzim olup, aktif siklik Guanizon Monofosfatı (cGMP) inaktif guanozon monofosfata dönüşümünü katalize ederek kavernoza cisim düz kas hücrelerinde iyonize kalsiyum miktarını artırır. Buna bağlı olarak kavernoza cisim düz kas hücresi relaksasyon sürecinden çıkarak kontraksiyon sürecine girer. Seksüel stimulusla nonadrenarjik ve nonkolinerjik terminal sinir uçlarından ve endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit (NO) kavernoza cisim düz kas hücrelerinde guanilat siklaz enzimini aktive eder ve cGMP miktarını artırır. Artan cGMP'de protein kinaz-G enzimini aktive ederek kavernoza cisim düz kas hücrelerindeki intra sitoplazmik kalsiyum miktarını azaltır ve kavernoza cisim düz kas hücresi relaksasyonu için gerekli relaksasyon sürecini başlatır. İşte PDE-5 inhibitörü olan sildenafil sitrat cGMP'yi metabolize eden PDE-5

enzimini inhibe ederek cGMP'nin birikimine sonuçta düz kas relaksasyonunun artmasına ve hedef dokuda kan akımının artışına neden olur (111). PDE-5 mezenterik arter, pulmoner arter ve diğer vasküler yapılarda bulunur. Yine PDE-5'in beyin, kalp, böbrek, mesane, prostat, üretra, penis ve uterusu yaygın bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir (112).

Sildenafil PDE-5'e affinitesi diğer PDE izoformlarına göre 80-8500 kat daha yüksektir. Bununla birlikte yüksek dozlarda diğer PDE formlarında etki ederek sistemik etki gösterir. Sildenafil istenmeyen etkilerinin büyük çoğunluğundan vazodilatör etki sorumludur. Örneğin baş ağrısı, Flushing, nazal konjesyon sayılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda diğer PDE inhibitörleri gibi sildenafilde trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda insan trombositlerinin 6, 3 nm konsantrasyonda sildenafil ile % 50 oranında inhibe edilen PDE-5 taşıdığı tespit edilmiştir. Fakat sildenafil sitrat kanama zamanı üzerine etkili değildir (147).

Sarifakioğlu N. ve ark (148) yapmış oldukları bir deneysel çalışmada; Sildenafil sitratın fleb yaşamı üzerine etkisi araştırılmış, deney sonucunda sildenafil sitratın fleb yaşamını artırdığı tespit edilmiştir. Sildenafil sitratın iki karakteristik özelliğinden dolayı fleb yaşam süresini artırdığı bildirilmiştir. Bunlardan ilki; trombosit agregasyonunu azalttığı için kan damarlarında potansiyel trombozisi azaltmasına, ikincisi ise vasküler düz kastaki vazodilatör etkisi ile kan akımını artırmasına bağlıdır. Sildenafil bu etkilerle doku dolaşımının bozulmasını engeller. Doku hipoksisini ve iskemisini azaltarak oluşan hasarı azaltır. Hipoksi ve iskemi inflamasyonun ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde önemlidir. Dolayısı ile sildenafil inflamasyonun şiddetini azaltabilir.

Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, sildenafil sitratın iskemi-reperfüzyon hasarlarına karşı güçlü bir kardiyoprotektif etkisinin olduğu belirtilmiştir. Sildenafil ayrıca serbet oksijen radikallerinin inhibisyonu ile antiinflamatuvar etkisinin olduğuda gösterilmiştir (113-115). Das ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada antiapoptotik özelliğini kalp dokusunda araştırmışlar, sonuçta; Sildenafil yetişkinlerin kardiyak miyozitlerini nekroz ve apoptozisten koruduğunu göstermişlerdir (116). Rodriguez-Iturbe ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir deneysel çalışmada ise; ratlarda böbrek ablasyon modeli oluşturarak

erken dönemde sildenafil sitrat tedavisinin başlanması b6brek dokusunu apoptozis ve ilerleyici hasardan koruduğunu g6stermişlerdir (117). Yine T6rkiye’de Turgay Akg6l ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel çalışmada ratlarda tek taraflı kısmi 6reter obstr6ksiyonun d6zertilmesini takiben kullanılan sildenafil sitratın gelişecek t6b6ller apoptozis 6zerine koruyucu etkisinin olduğu g6sterilmiştir (118).

1.16. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri

1.16.1. Kapalı Duodenal Loop Tekniği

Duodenumun pankreatik kanalının açıldığı kısmının distal ve proksimalinin bağlanması şeklinde uygulanır. Duodenumda aktif hale geçen pankreas enzimlerinin intraduodenal basıncı artışıyla pankreatik kanala refl6 olmasıyla pankreatit oluşturulur (119).

1.16.2. Diyetle Oluşturulan Pankreatit

Etiyoninden zengin, kolinden fakir diyet uygulaması ile ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Etiyonin asiner h6crelere karşı toksik etki g6stermektedir (120, 121).

1.16.3. Duktus Obstr6ksiyonu

Pankreatik kanalın bağlanması pankreatite neden olmadan asiner h6crelerin atrofisine neden olmaktadır. Ancak bereberinde sekretin ile stim6lasyon olursa ileri d6zeyde 6dem ve yağ nekrozu g6r6lmektedir (122-124).

1.16.4. Arteriyel Obstr6ksiyon, İşkemi

İşkemi, akut pankreatiti başlatmak için veya şiddetini artırmak için kullanılabilir. K6pekte mikron çaplı polietilen mikrok6reler kullanılmış ve bu y6ntemle 11. Saatte hemorajik nekroz oluşturulmuştur (125).

1.16.5. Duktal Perf6zyon Modeli

Pankreatik kanalın permabilitesinin artırılması pankreatite neden olabilecek bazı maddelerin parakime geçmesiyle sonuçlanmaktadır. Pankreatik kanalın permabilitesini; enfekte safra, aspirin (PH:2, 3), HCL (PH:2, 3), etanol (% 5-10) ve sekonder safra sitleri bozabilirler (126, 127).

1. 16. 6. Sekresyonun Artırılması

Cerulein kolesistokininin-pankrezozimin analogudur. Pankreas asiner hücrelerinin kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi cisimçığı tarafından kullanılacakları yere göre ayrılmaktadır. Sindirin enzimleri ve zimojenler, inaktif formlarında sekresyon için hazırlanmakta, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içerisine yerleştirilmektedir. Cerulein bu aşamaları bozmakta ve her iki enzim grubu büyük immatür vakuoller içerisinde toplanmaktadır. Lizozomal bir enzim olan katepsin B'nin tripsinojeni aktive ederek sindirim enzimlerinin aktivasyonuna nedem olabileceği düşünülmektedir (128, 129).

Sitoplazma içerisinde bulunan granüller içeriklerini lizozomlara boşaltırlar. Buna krinofaji denilmektedir. Sonuçta yaygın enflanmasyon ve pankreatit görülmektedir. Cerulein intraperitoneal verileceği zaman 5-200 ug/kg doz aralığında ve birer saatlik intervallerle tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (130, 131). Schoenberg ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel pankreatit modelinde ratları serulein infüzyonunda sonra 30. dakika, 3, 5 saatten sonra ve 12. saatte sakrifiye etmişler, 30. dakikada histopatolojik hasar görülmemiş, 3, 5 saatten sonra intertisyel ödem, granülositlerin intravasküler migrasyonu, zimogen degranulasyonu ve asiner hücre nekrozu tespit edilmiştir. Ödem 12. saatte yaygınlaşmakta PMNL infiltrasyonu ve yağ nekrozu artmaktadır (97, 99, 129).

Yine deneysel pankreatit modeli olarak: izole exvivo perfüzyon modeli, retrograd infüzyon modeli, exvivo duktal perfüzyon modeli, intraparakimal sodyum taurokolat enjeksiyonu ve çeşitli infüzyon modelleri kullanılabilir. Bu modeller yapılacak olan çalışmaya göre kombine edilebilir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız L-Arginin modelinde ise; temel aminoasitlerin yüksek dozda rat pankreasında hasar oluşturarak akut pankreatit tablosunun gelişmesine neden oldukları yapılan deneysel çalışmalar sonucunda tespit edilmiştir. L-argininin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben pertoneal makrofajların uyarılması ve şiddetli pankreas hasarında makrofaj/ monositlerin aktive olmasının rol oynadığı ileri sürülmektedir. Czako ve ark. (132) yapmış oldukları deneysel çalışmada; L-argininin intraperitoneal enjeksiyonunu takiben geri dönüşlü akut nekrotizan pankreatit geliştiğini gösterdiler. Ancak L-Argininin pankreasta yaptığı değişikliğin patolojik mekanizmasını tam olarak açıklayamamışlardır. Arginin

verilmesini takiben serum amilaz seviyesinin yükselmeye başlayarak 24'ü saate en üst seviyeye ulaştığı ve takip eden saatlerde tedrici olarak düşüş kayıtları edip 48'i saatte kontrol grubu ile aynı değerlere indiği tespit edildi.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deneklerin Hazırlanması

Bu çalışma lokal etik kurul onayının alınmasını takiben Fırat Üniversitesi Tıp fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında (FÜDAM) yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 185-230 gr arasında değişen, Wistar-Albino cinsi 21 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar deney sonuna kadar yedişerli gruplar halinde kafeslerde tutuldu. Ratların bakımında standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Ratlar sabit sıcaklık ve rutubet altında konuldu ve tüm ratlar cerrahi işlemden 12 saat öncesinde aç ve susuz bırakıldı.

2.2. Deneklerin gruplara ayrılması

Denekler her biri yedişerli rattan oluşan 3 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol grubu, n=7): İntraperitoneal %0, 9 NaCL verilen grup.

Grup 2 (Çalışma grubu, n=7): İntraperitoneal %0, 9 NaCL ile hazırlanmış L-Arginin (Sigma Chemical, St. Louis, MO. ABD) verilerek akut pankreatit oluşturulan grup.

Grup 3 (Tedavi grubu, n=7): Akut pankreatit oluşturulduktan sonra Sildenafil Sitrat (Pfizer laboratuvarı, ABD) tedavisi uygulanan grup.

2.3. Yöntem

Bu çalışmada; birinci grupta ki ratlara intraperitoneal olarak 5 ml %0, 9 NaCL solüsyonu uygulandı. İkinci grupta ki ratlara akut pankreatit oluşturmak için 100 mg/100gr dozunda % 20'lik 0, 15 M NaCL ile hazırlanmış L-Arginin (Sigma Chemical, St. Louis, MO. ABD) bir saat ara ile iki kez intraperitoneal olarak verildi. Üçüncü grupta ki ratlara ise ikinci gruptaki ratlar gibi akut pankreatit indüklendikten 30 dakika ve 12 saat sonra olmak üzere iki doz 10mg/kg/gün sildenafilin sitrat (Pfizer laboratuvarı, ABD.) intraperitoneal olarak verildi. Daha sonra ratlar 24 saat takip edildikten sonra genel anestezi oluşturularak cerrahi örnekleme yapıldı.

2.4. Örneklerin Alınması

Genel anestezi oluşturmak amacı ile her biri 0, 25ml/100 gr. vücut ağırlığı dozunda olmak üzere 50 mg/ml konsantrasyonunda Ketamin HCL (Ketalar Flakon, Eczacıbaşı) ve 20 mg/ml konsantrasyonunda Xylazine HCL(Rhompon Flakon,

Bayer) ratların sağ bacağından İntramusküler olarak uygulandı. Anesteziden sonra karın traşları yapılarak hayvanlarda operasyon sahası % 10 povidon iyot ile temizlendi. Yanlızca insizyon uygulanacak saha açık kalacak şekilde steril olarak örtüldü. Tüm ratlarda orta hat karın insizyonu ile cilt, cilt altı, linea alba ve periton açılarak batına girildi. Pankreas dokusu tümü ile çıkarıldı. Daha sonra thoraks açılarak akciğerler çıkarıldı. Biyokimyasal inceleme için kan alındı. Örnekleme yapıldıktan sonra ratların dekübitasyonla hayatlarına son verildi. Pankreas dokusu ve akciğer dokusu histopatolojik inceleme için %6'lık formaldehit solüsyonunda sakalandı. Alınan kesitler Hemotoksilen-Eozin boyası ile boyandı. Alınan kan örnekleri seruma ayrıldıktan sonra AST, ALT, LDH, Amilaz, IL-1, IL-6, TNF-alfa, NO ve ADMA düzeylerine bakıldı.

2.5. Sonuçların Değerlendirilmesi

Ratların çıkarılan pankreas dokusu ve akciğer dokusu Schmidt ve arkadaşlarının kullandığı skorlama sistemine göre histopatolojik olarak değerlendirildi (Tablo-5) (133). Akciğer ve pankreas dokusundan alınan örnekler parafine bırakıldıktan sonra alınan kesitler Hemotoksilen–Eozin boyası ile boyandı. Histopatolojik inceleme ışık mikroskopunda ve aynı patolog tarafından ancak denek grupları bilinmeden yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede; Pankreas dokusundaki ödem, asiner hücre nekrozu, hemoraji ve inflamasyonun derecesi Schmidt ve ark. kullandığı skorlama sistemine göre, akciğer dokusundaki ödem, inflamasyon ve hemorajinin derecesi ise 0-3 arasında skorlanarak bakıldı.

Ratların kan örneklerinde serum AST, ALT, LDH, Amilaz düzeyleri ticari kitler kullanılarak Olympus-600 otoanalizatöründe, serum IL-1, IL-6, TNF-Alfa, NO ve ADMA düzeylerinin tayini ise Biosourche marka ticari kitler kullanılarak ELiSA yöntemi ile tespit edildi.

2.6. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen sonuçlar ortalama +/- standart sapma olarak verildi. Çalışmada istatistiksel değerlendirme için kullanılan veriler, grup sayısı ikiden fazla olduğu için tek yönlü varyans analiz testi (Anova) seçildi. Grupların ikili karşılaştırılmasında ise Man Whitney U testi kullanıldı. P<0, 05 değeri en düşük anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

Tablo 5. Histopatolojik Skorlama Sistemi

ÖDEM
0 Yok
1 İnterlobler septalarda fokal genişleme
2 İnterlobler septalarda diffüz genişleme
3 İnterlobler septalarda diffüz, interasiner septalarda fokal genişleme
4 İnterlobler septalarda diffüz, interasiner septalarda diffüz genişleme
5 + hücreler arası mesafede genişleme

ASİNER HÜCRE NEKROZU
0 Yok
1 1-4 nekrotik hücre
2 5-10 nekrotik hücre
3 11-16 nekrotik hücre
4 >16 nekrotik hücre

HEMORAJİ
0 Yok
1 Bir alanda
2 İki alanda
3 Üç alanda
4 Dört alandan daha fazlasında

İNFLAMASYON VE PERİVASKÜLER İNFİLTRASYON
0 0-1 intralobüler veya perivasküler lokosit
1 2-5 intralobüler veya perivasküler lokosit
2 6-11 intralobüler veya perivasküler lokosit
3 12-20 intralobüler veya perivasküler lokosit
4 >20 lokosit veya yaygın mikro apseler

3. BULGULAR

3. 1. Biyokimyasal Bulgular

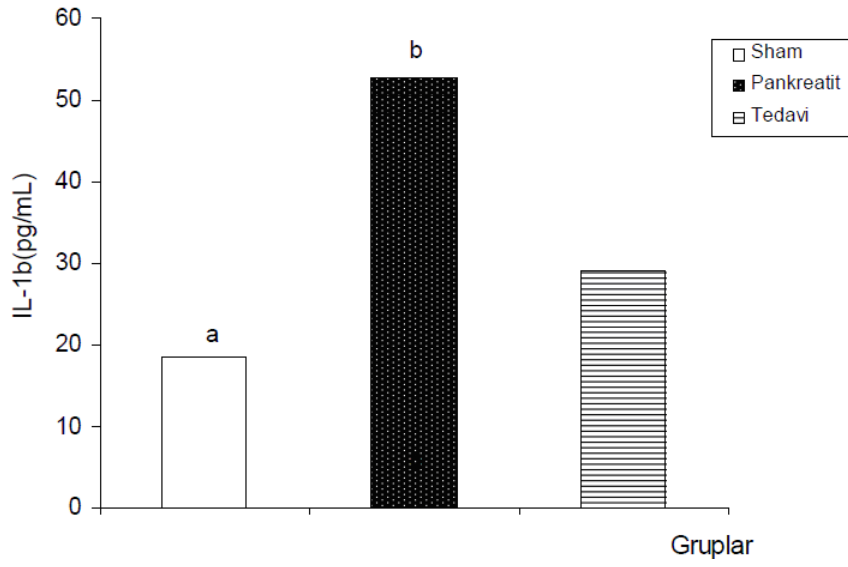
Çalışmada elde edilen biyokimyasal, sitolojik ve patolojik bulgular anlamlı olup biyokimyasal parametreler Tablo-6'da gruplarıyla birlikte karşılaştırılmıştır. Tablo-6'da görüldüğü üzere tedavi grubu ile çalışma grubu karşılaştırıldığında; Amilaz, AST, ALT, LDH ve NO düzeylerinde anlamlı azalma tespit edilirken, ADMA düzeyinde ise artış izlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 6. Biyokimyasal parametreler

Parametre	Grup 1 (Kontrol) n=7	Grup 2 (Çalışma) n=7	Grup 3 (Tedavi) n=7	P
AST (U/L)	202.75±13.32 ^a	324.80±68.30 ^b	275.40±30.96	a-grup 1-2 p<0.01 b-grup 2-3 p<0.01
ALT (U/L)	64.25±13.96	74.00±19.28 ^a	71.00±16.56	a-grup 1-2 p<0.01
LDH (U/L)	1988.50±142.83 ^a	2469.20±301.00	2134.40±175.23	a-grup 1-2 p<0.01
Amilaz (U/L)	2220.25±161.97 ^a	2706.60±279.44 ^b	2451.20±261.40	a-grup 1-2 p<0.01 b-grup 2-3 p<0.01
NO (µmol/L)	148.25±26.64 ^a	159.07±11.76 ^b	135.96±11.33	a-grup 1-2 p<0.01 b-grup 2-3 p<0.01
ADMA (µmol/L)	1.83±1.05 ^a	6.25±2.17	6.41±3.11	a-grup 1-2 p<0.01

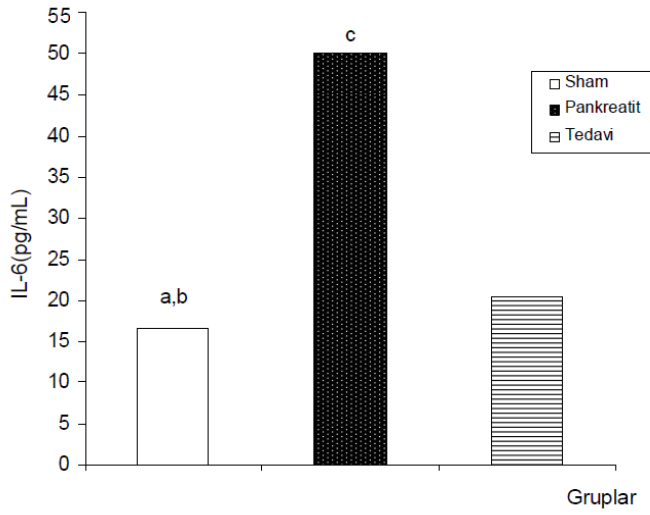
3.2.Sitolojik Bulgular

Sitolojik parametrelerden İL-1β, İL-6 ve TNF-α düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı. İL-1β düzeyinin gruplar arasındaki değişimi Şekil-8'de gösterilmiştir. İL-1β düzeyi tedavi grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak izlendi.



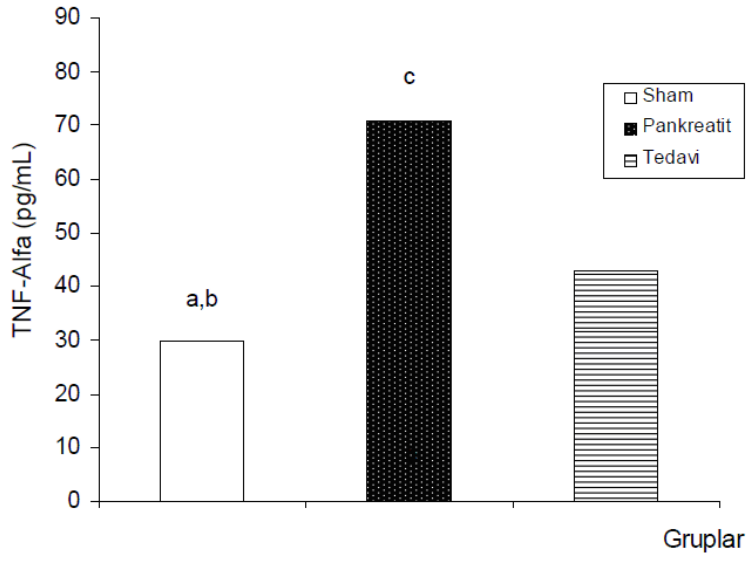
Şekil 8. IL-1 β Düzeyi

Bir diğer proinflanmatuar sitokin olan İL-6 düzeyinin gruplar arasındaki değişimi Şekil-9’da gösterilmiştir. İL-6 düzeyi tedavi grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak izlendi.



Şekil 9. IL-6 Düzeyi

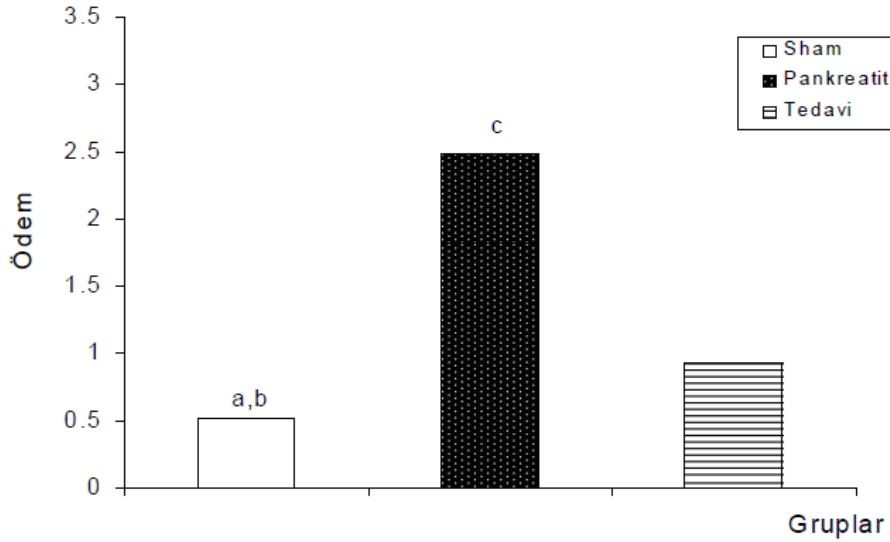
TNF- α düzeyinin gruplar arasındaki değişimi Şekil-10’da gösterilmiştir. TNF- α düzeyi tedavi grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak izlendi.



Şekil 10. TNF- α Düzeyi

3.3. Patolojik Bulgular

Gruplar pankreas dokusunda patolojik olarak ödem açısından değerlendirildiğinde; şekil-11’de görüldüğü gibi tedavi grubunda çalışma grubuna göre ödem düzeyinde anlamlı azalma izlendi ($p < 0,01$).

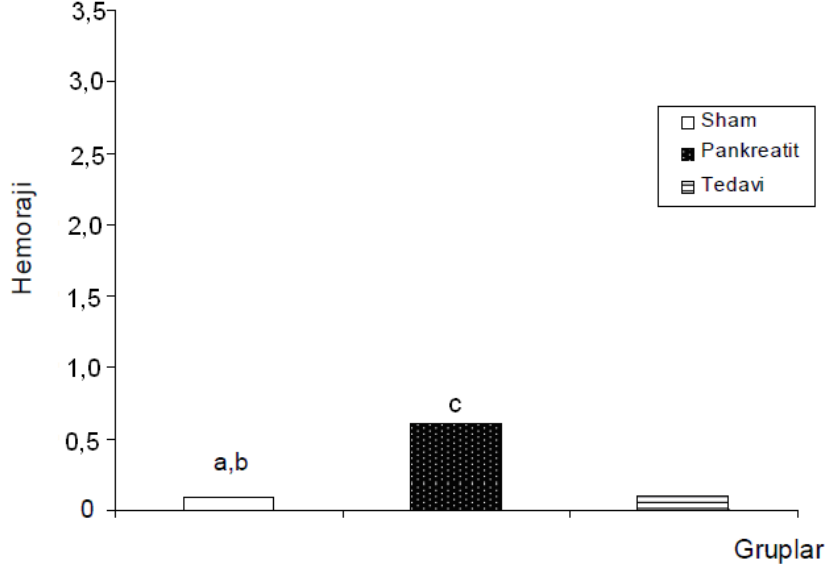


a-grup 1-2, $p < 0,01$
b-grup 1-3, $p < 0,001$
c-grup 2-3, $p < 0,01$

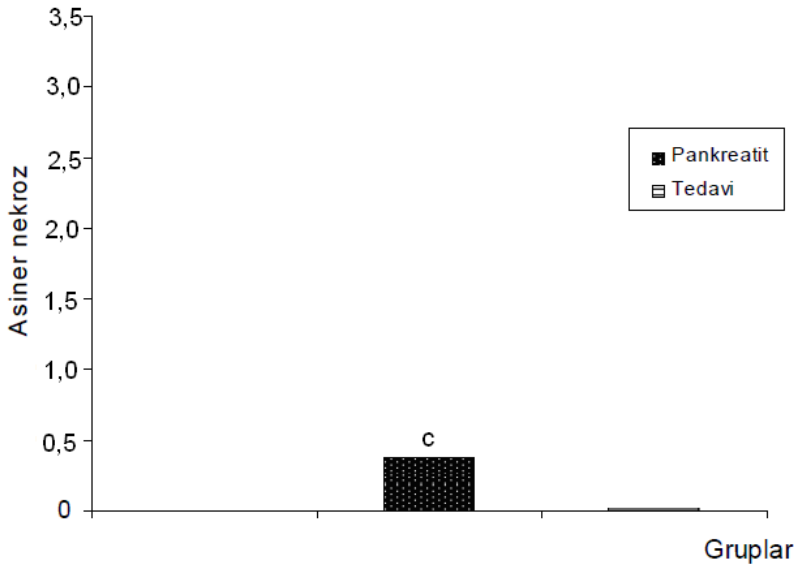
Şekil 11. Pankreatik Dokuda Ödem Düzeyi

Yapılan patolojik inceleme sırasında pankreatit oluşturulan grup da çok az miktarda asiner hücre nekrozuna ve hemorajiye rastlanırken, kontrol grubunda ve

tedavi grubunda ise nekroza ve hemorajiye rastlanmadı. Şekil-12,13’ de görüldüğü gibi pankreatit grubunda yeterli miktarda nekroz ve hemoraji oluşturulamadığı için tedavi grubu ile çalışma grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

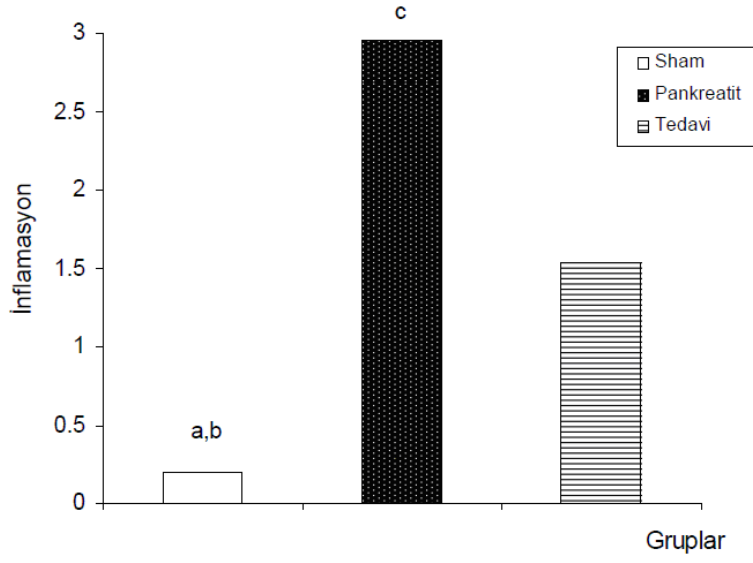


Şekil 12. Pankreatik Doku Hemoraji Düzeyi



Şekil 13. Pankreati Doku Nekroz Düzeyi

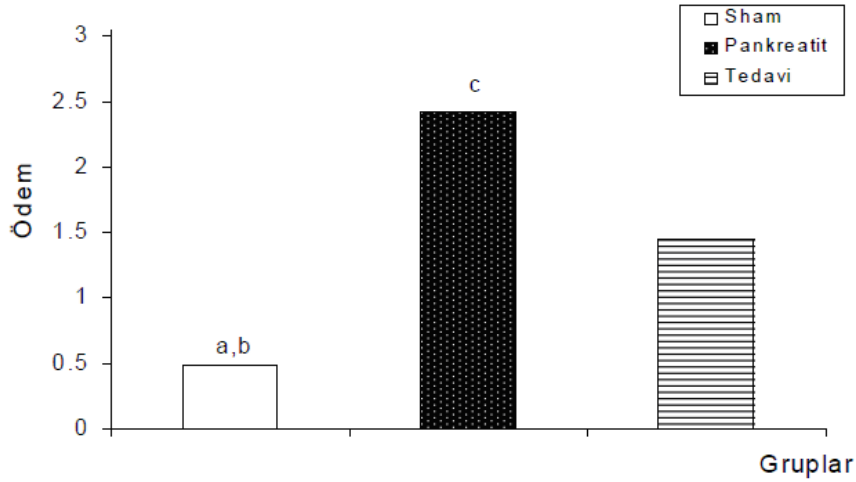
Gruplar pankreas dokusunda patolojik olarak perivasküler inflamasyon açısından karşılaştırıldıklarında; Şekil-14’de görüldüğü gibi tedavi grubunda inflamasyon düzeyi pankreatitli gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P < 0.01$).



a-grup 1-2, $p < 0,001$
 b-grup 1-3, $p < 0,001$
 c-grup 2-3, $p < 0,01$

Şekil 14. Pankreatik Doku İenflanmasyon Düzeyi

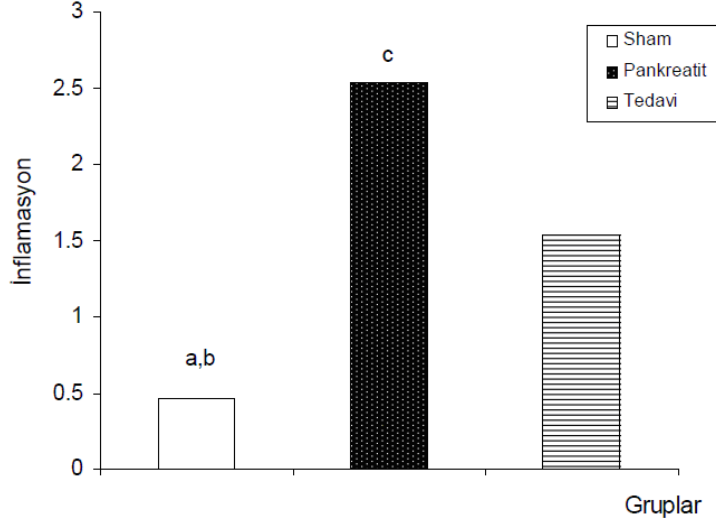
Gruplar akciğer dokusunda patolojik olarak ödem açısından karşılaştırıldıklarında; Şekil-15’de görüldüğü üzere sham grubunda ödem görülmezken, tedavi grubunda ödem düzeyi çalışma grubuna göre anlamlı düzeyde daha az bulundu($p < 0,01$).



a-grup 1-2, $p < 0,001$
 b-grup 1-3, $p < 0,01$
 c-grup 2-3, $p < 0,01$

Şekil 15. Akciğer Dokusu Ödem Düzeyi

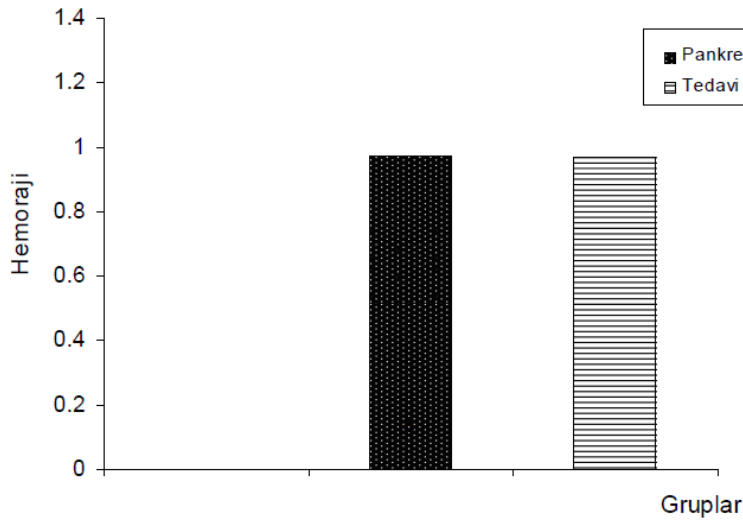
Gruplar patolojik olarak akciğer dokusunda enflamasyon açısından karşılaştırıldıklarında; Şekil-16'da görüldüğü üzere pankreatitli gruba nazaran tedavi grubunda enflamasyonda anlamlı azalma tespit edildi.



a-grup 1-2, $p < 0,001$
b-grup 1-3, $p < 0,01$
c-grup 2-3, $p < 0,01$

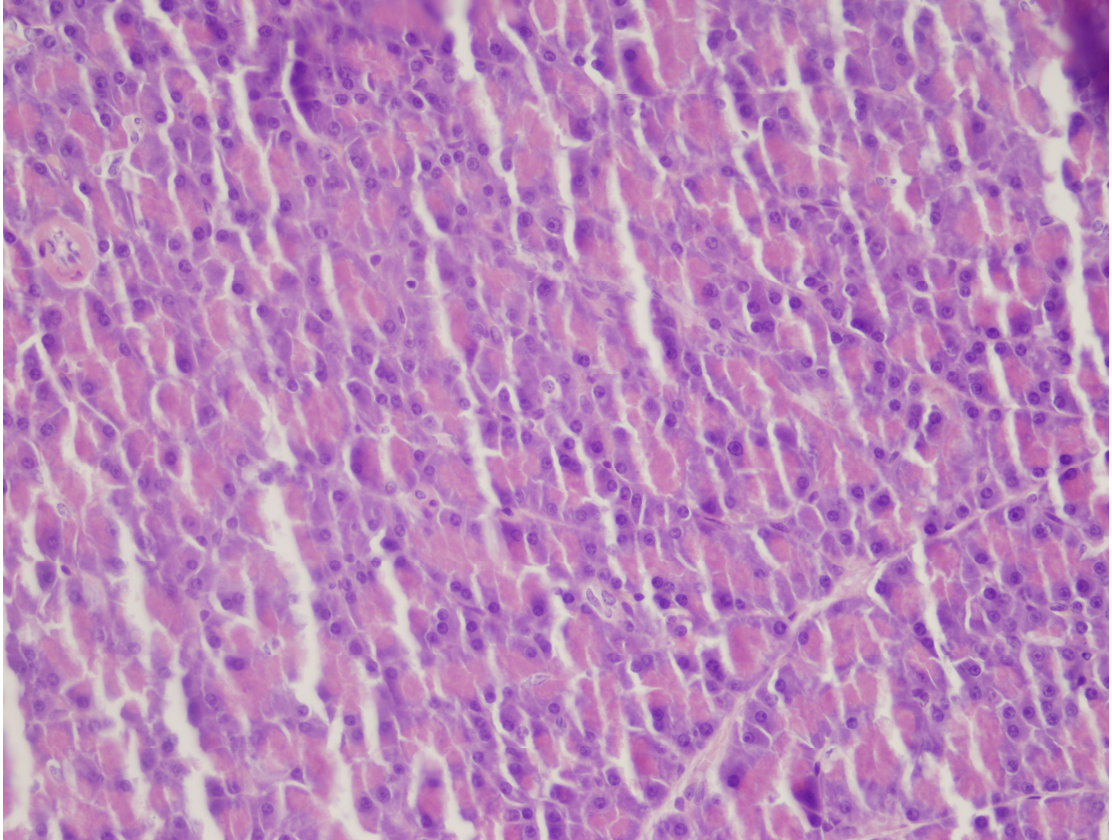
Şekil 16. Akciğer Dokusu İnflamasyon Düzeyi

Gruplar patolojik olarak akciğer dokusunda hemoraji açısından karşılaştırıldıklarında; Şekil 17'de görüldüğü üzere sham grubunda hemoraji izlenmezken, pankreatitli grupta ve tedavi grubunda ise aynı oranda hemorajiye rastlanıldı. İki grup arasında fark yoktu.

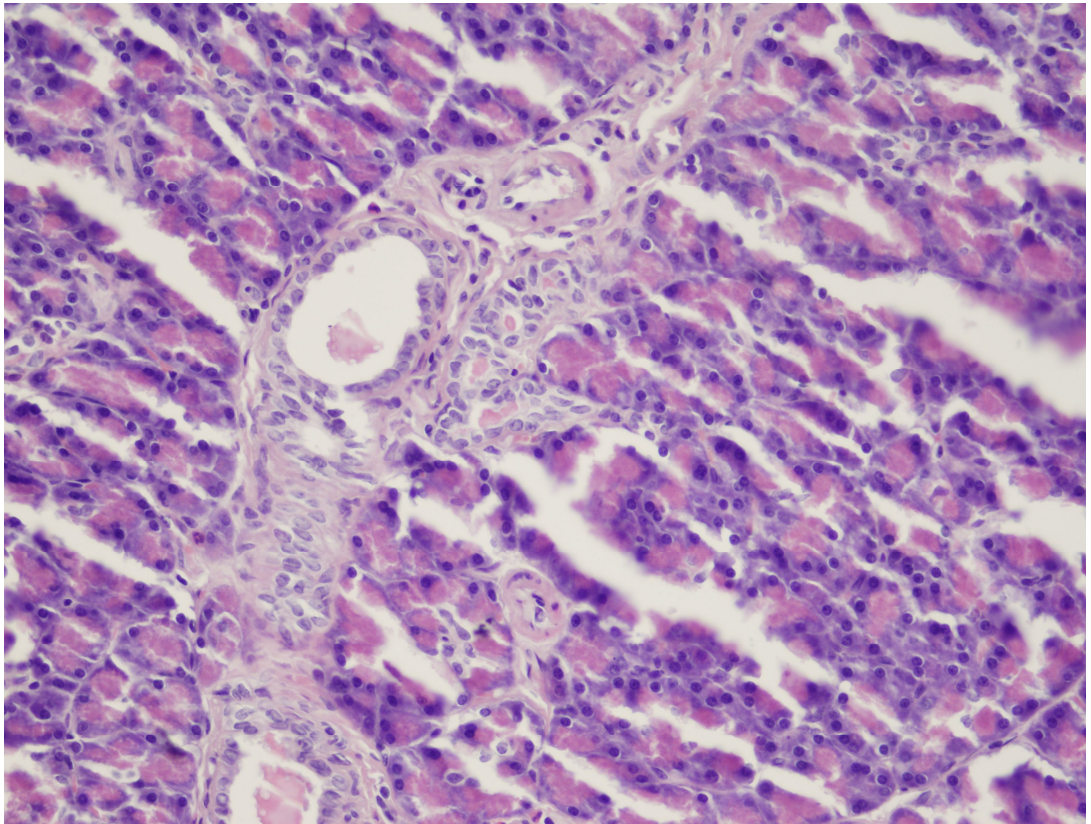
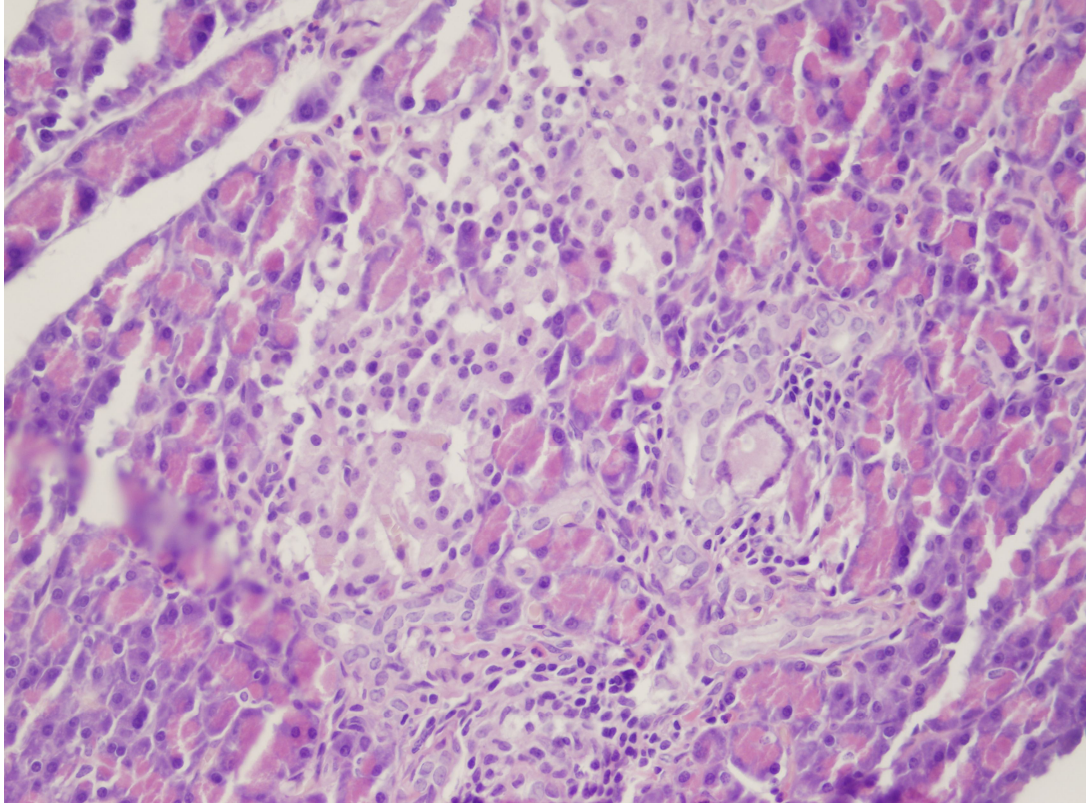


Şekil 17. Akciğer Dokusu Hemoraji Düzeyi

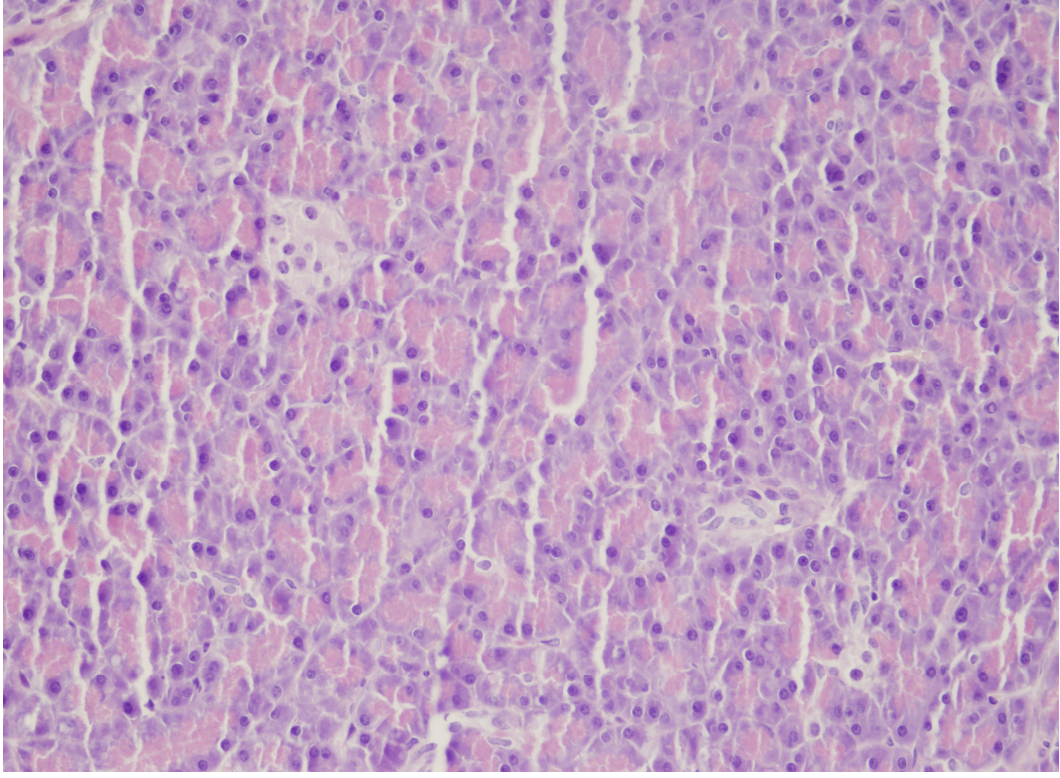
Şekil 18, 19, 20, 21, 22, 23,'de görüldüğü üzere patolojik olarak incelendiğinde pankreas dokusunda ödem ve infiltrasyon düzeyi tedavi grubunda pankreatitli gruba göre belirgin olarak azalmış izlendi. Pankreatitli grupda yeterli miktarda asiner hücre nekrozu ve hemoraji oluşmazken, sham grubunda ve tedavi grubunda ise asiner hücre nekrozu ve hemorajiye rastlanmadı. Pankreatitli grupda yeterli miktarda asiner hücre nekrozu ve hemoraji oluşmadığı için tedavi grubu ile pankreatitli grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Akciğer dokusu patolojik olarak incelendiğinde ise; tedavi grubunda pankreatitli gruba göre ödem ve infiltrasyon bakımından anlamlı azalma izlendi, hemoraji ise sham grubunda izlenmezken pankreatitli grupda ve tedavi grubunda aynı oranda izlendi.



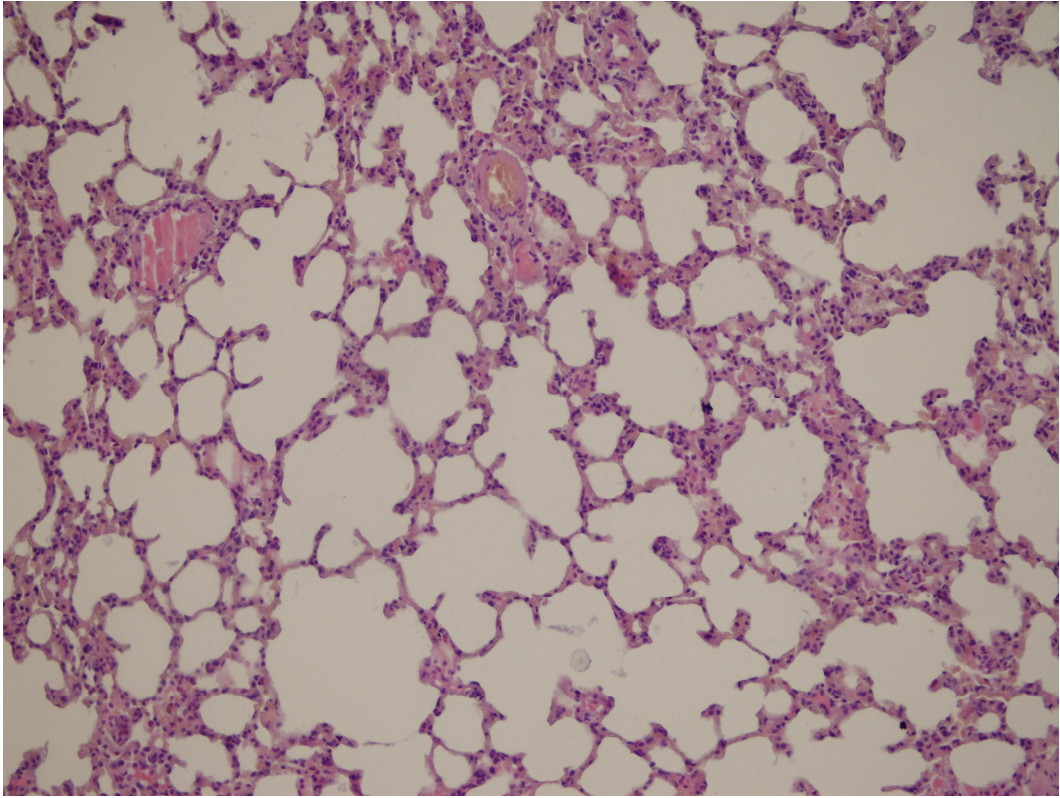
Şekil 18. Normal Pankreas dokusu (Kontrol grubu) (HEX200)



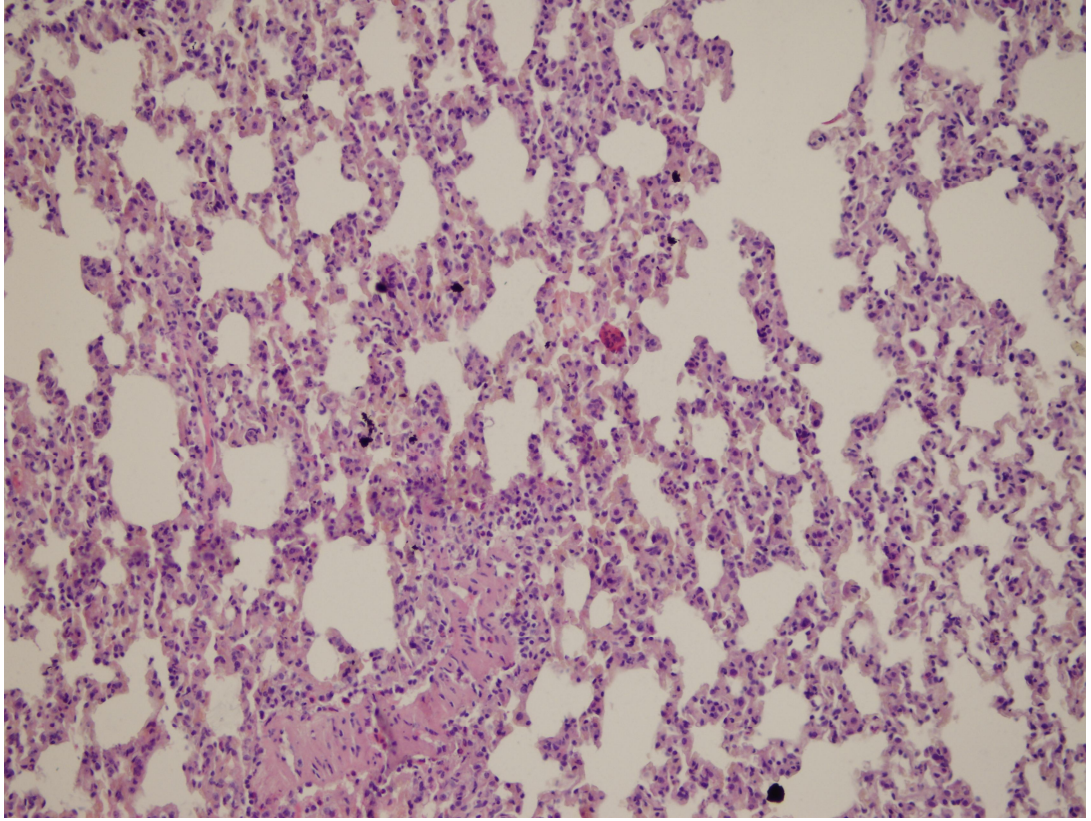
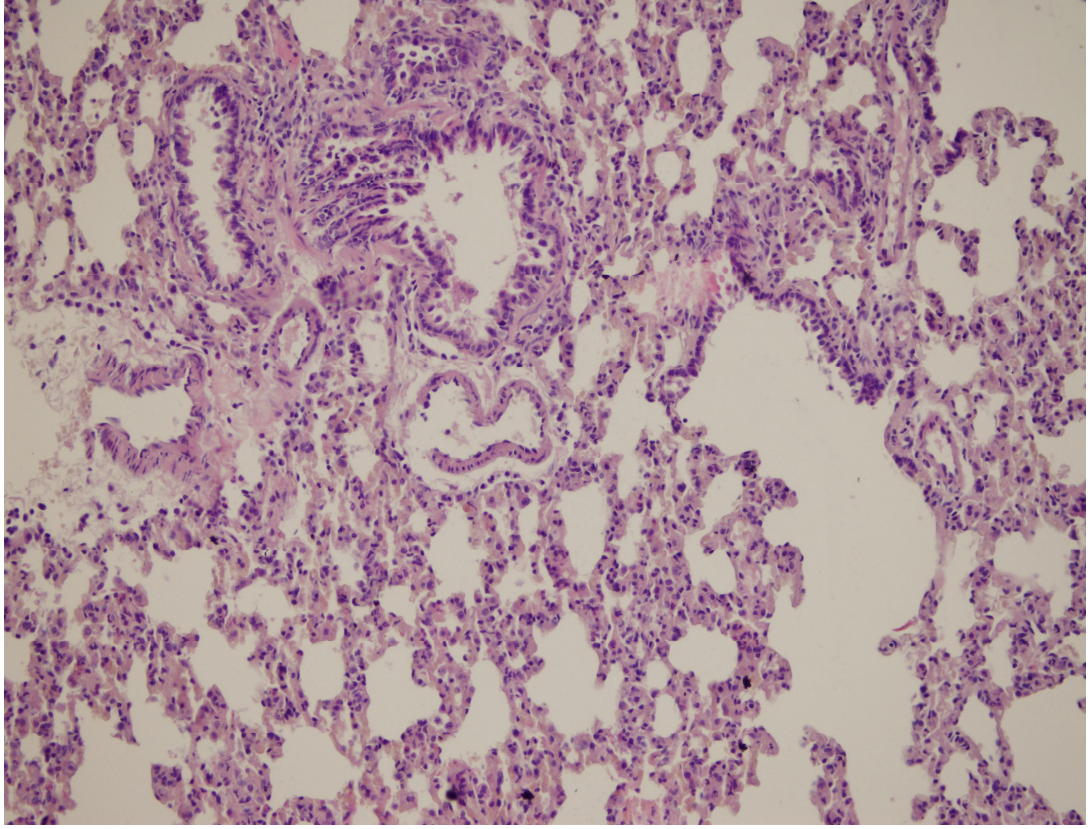
Şekil 19. Pankreatit oluşturulan grup (Çalışma grubu) (HEX200)



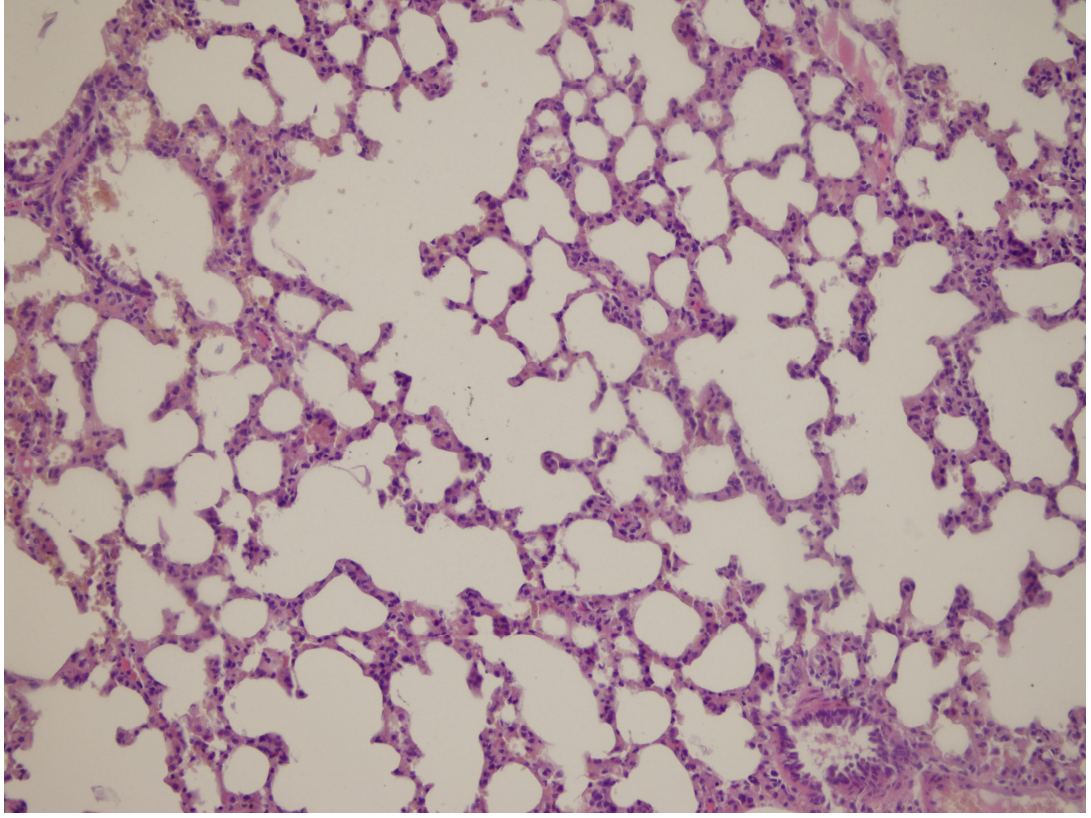
Şekil 20. Tedavi verilen grup (Tedavi grubu)(HEX200)



Şekil 21. Normal akciğer dokusu (kontrol grubu) (HEX200)



Şekil 22. Pankreatit oluşturulan grup akciğer dokusu (Çalışma grubu) (HEX200)



Şekil 23. Tedavi Grubu Akciğer dokusu (HEX200)

4. TARTIŞMA

Akut pankreatit; Pankreas bezinde sentezlenen sindirim enzimlerinin bez içerisine sızmasıyla başlayan, bezin sindirimi (otodigesyonu) sonucu oluşan bakteriyel olmayan inflamasyondur. Tipik olarak karın ağrısıyla başlayan, kan ve idrarda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile seyreden inflammatuar bir hastalıktır. Akut pankreatitin kliniği değişken olup, hafif karın ağrısından çoklu organ yetmezliğine ve ölüme kadar değişen geniş bir klinik tabloyu kapsamaktadır. En sık karşılaşılan semptomlar karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Ancak akut pankreatitli hastalarda mortalite ve morbiditeyi artıran sepsis, şok, solunum ve renal yetmezlik gibi ek komplikasyonlar gelişebilir. Bu hastalığın etyolojisine yönelik yapılan oldukça fazla sayıdaki araştırmaya rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Dolayısı ile tedavisinde de henüz etkin bir yöntem geliştirilememiştir. Akut pankreatit halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır. AP. in tedavisinde temel olarak vital bulgular yakından takip edilmekte, sıvı-elektrolit dengesi korunmakta, analjezi sağlanmakta ve muhtemel komplikasyonlara yönelik tedavi planlanmaktadır. AP tedavisinde bu güne kadar tek başına hiçbir ilaç kullanımının yararı gösterilememiştir. Aprotinin, Gabeksat mesilat, glukagon, kalsitonin, metilprednizolon ve N-asetil sistein gibi ilaçlar çeşitli çalışmalarda kullanılmış ama hiçbirinin tek başına yararlı etkisi saptanmamıştır (134, 135). Somatostatinin pankreasın enzim salgısını baskılatıcı etkisinden dolayı teorik olarak AP tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüş ancak birçok çalışmada ya çok az yararı bulunmuş veya hiç yararı bulunamamıştır(136-137). AP patogeneğinde SOR'nin rol oynadığı gösterilmiştir. Dolayısı ile yapılan birçok deneysel çalışmada antioksidan kullanımının AP'in şiddetini azalttığı ve komplikasyonların sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Guince ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada; cerulein ile AP oluşturulmuş ve daha sonra SOD ve katalaz gibi antioksidan ajanlar verilmiş, yapılan bu çalışmada antioksidan ajanların AP.in şiddetini azalttığı hem biyokimyasal hemde histopatolojik olarak göstermişlerdir (90).

Akut pankreatitte analjezinin sağlanması oldukça önemlidir. Bu hastalarda narkotik analjezikler dikkatli kullanılmalıdır. Petidin tercih edilen bir ajandır. Morfin

ve diğ er Opioid türevi olan analjezikler oddi sfikterinde spazm yapacakları için klinik tabloyu daha da ağırlaştırabilirler (138). AP. de antibiyotik kullanımı rutin değildir. Ödematöz pankreatitte antibiyotik kullanılmamakla birlikte ranson değ eri 3 ve üzerinde olanlarda, pankreatik veya peripankreatik nekrozu olanlarda antibiyotik kullanımı önerilmekte olup imipenem günümüzde en çok tercih edilen ilaçtır.

Akut pankreatitin patogenezinde halen tabloyu aktive eden neden tam olarak bilinmemekle birlikte pankreasta sentez edilen enzimlerin doku aralığına sızması sonrasında proteolitik enzimler özellikle de tripsinojen aktive olarak pankreas dokusunda kendi kendini sindirme sürecini başlatır (139). Proteolitik enzimlerin etkisi ile AP. patogenezinde önemli rol oynayan SOR açığ a çıkar. SOR.i hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonuna bu da hücre membranının parçalanmasına ve sonuçta hücrenin ölümüne yol açar. Bu olay ortamdaki SOR.nin ve diğ er inflammatuar mediatörlerin (IL-1,6,8,10,TNF- α) artmasına sebep olur. Bu mediatörlerin etkisi ile lökositler aktive olur. Aktive olan lökositlerden daha fazla miktarda inflammatuar mediatör salgılanır. Ayrıca nötrofillerin yüzeyindeki adezyon molekülleri aracılığı ile vasküler endotelde etkileşme oluşur. Bunun sonucunda arterioller ve venüllerin endotel tabakasında permabilite artışı ortaya çıkar. Permabilite artışı ile birlikte plazma ve eritrositlerin ekstravazyonuna bağı lı dokuda ödem ve mikrohemorajiler oluşur (140-142).

Hasarlı dokudan açığ a çıkan kemotatik faktörler lökositlerin birikimine neden olur. Biriken lökositler kapiller lümeni tıkayıp, mikrosirkülasyonu bozarlar. Mikrosirkülasyonun bozulmasına bağı lı olarak iskemi oluşur. İskemi-reperfüzyona bağı lı olarak daha fazla miktarda SOR. oluşur. Bu zincirleme olaylar neticesinde bir kısır döngü meydana gelir (140-143). Açığ a çıkan bu inflammatuar mediatörlerin sistemik etki göstermesi ile önceleri sadece pankreasda oluşan hasar sistemik hale geçer. Bu mekanizmanın klinik yansıması; şok, ARDS, Multisistem organ yet mezliğı (MODS) olabilmektedir. Klinik seyrin oldukça ağır olduğı bu tabloda mortalite % 50-90 civarındadır. Mortalitenin % 60'ı çoğunlukla pulmoner komplikasyonlar sebebi ile ve ilk hafta içerisinde olmaktadır. İlerleyen günlerde ise hasta sepsisten kaybedilir (144-146). Bizde bu çalışmamızda Sildenafil Sitrat kullanarak, Sildenafilin AP.de pankreas dokusundaki ve Akciğ er dokusundaki koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık.

Birçok deneysel pankreatit modeli mevcuttur. Bu güne kadar yapılan deneysel pankreatit modellerinde genellikle bir kolesistokinin analogu olan ve pankreasda sekresyonların artırılması sonucu pankreatit tablosunun gelişmesine neden olan (sekresyonların artırılması modeli) cerulein infüzyonu kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise pankreatit oluşturmak için L-Arginin kullanılmıştır. Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda L-Arginin gibi temel aminoasitlerin yüksek dozda rat pankreasında hasar oluşturarak akut pankreatit tablosunun gelişmesine yol açtıkları gösterilmiştir. Czako ve ark. (132) yapmış oldukları deneysel çalışmada ratlarda L-Arginin'in intraperitoneal enjeksiyonunu takiben geri dönüşlü akut pankreatit tablosunun geliştiğini gösterdiler. Ancak L-Arginin'in pankreasta yapmış olduğu patolojik değişikliğin mekanizmasını tam olarak açıklayamamışlardır. Yine kliniğimizde Nurullah Bülbüller ve arkadaşlarının (25) yapmış oldukları deneysel çalışmada L-Arginin'in intraperitoneal enjeksiyonunu takiben geri dönüşlü akut pankreatit tablosunun geliştiği gösterilmiştir. Burada 250 mg /100 gr /kg. dozunda %20'lik 0,15 M NaCl ile hazırlanmış L-Arginin solüsyonu birer saat arayla iki kez intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Biz çalışmamızda ratlarda akut pankreatit tablosuna neden olan en düşük miktardaki L-Arginin miktarını tespit etmeyi amaçladık. Bunun için L-Arginin dozunu 100 mg /100 gr/kg. olarak belirleyip intraperitoneal enjeksiyonu bu dozda iki kez birer saat arayla tekrarladık, sonuçta hem biyokimyasal parametrelerle ve hemde histopatolojik olarak ratlarda geri dönüşümlü akut pankreatit tablosunun geliştiğini gösterdik.

1998 yılından itibaren tüm dünyada erektil disfonksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajan olan Sildenafil Sitrat son yıllarda başta Pulmoner Hipertansiyon olmak üzere diğer hastalıklarında tedavisinde de kullanılmaya başlandı (110). Sildenafil Sitrat bir Fosfo Diesteraz Tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörü olup, düz kas hücrelerinde cGMP artışı ile relaksasyon sağlar. Sarifakioğlu N. Ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel bir çalışmada Sildenafil Sitratın fleb yaşam süresini artırdığı tespit edilmiştir. Bunun Sildenafil Sitratın iki temel etkisinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Birincisi; Sildenafil Sitratın trombosit agregasyonunu inhibe ederek vasküler trombosizi azaltması ve böylece mikrosirkülasyonun bozulmasının önlenmesi, diğeri ise vasküler düz kaslarda vazodilatasyon yaparak kan akımının artırılması olduğu söylemiştir (148). Sonuçta; Sildenafil Sitrat dolaşımı

koruyarak hipoksi ve iskemiye karşı dokuları korur. Bilindiği üzere hipoksi ve iskemi dokulardaki inflamasyonun şiddetini artırmaktadır. Sildenafil Sitrat ayrıca dokuları iskemi-reperfüzyona karşıda korumaktadır. Yapılan çalışmalarda Sildenafil Sitratın SOR oluşumunu inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterdiğide tespit edilmiştir (113-115). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Sildenafil Sitratın parsiyel ureter obstrüksiyonlarında oluşan renal apoptosize karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (118). Sonuç olarak; Sildenafil Sitrat hemodinamik olarak vasküler düz kaslarda vazodilatasyon yaparak hemde trombosit agregasyonunu inhibe edip kan dolaşımını artırıp, devamını sağlayarak dokuları hipoksi ve iskemiden, iskemik-reperfüzyondan koruyup, SOR'nin oluşumunu inhibe ederek inflamasyonun şiddetini azaltır.

Çalışmamızda; Ratlara L-Arginin solusyonunun intraperitoneal enjeksiyonunu takiben geri dönüşümlü akut pankreatit tablosunun geliştiği alınan kanlarda çalışılan biyokimyasal parametrelerdeki yükselme ve pankreas dokusunun histopatolojik incelenmesi ile gösterildi. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre kan AST, ALT, Amilaz, LDH ve ADMA düzeylerinde artma tespit edildi. Pankreas dokusunda ise belirgin ödem ve perivasküler inflamasyon mevcuttu. Pankreatit oluşturulduktan sonra intraperitoneal yolla Sildenafil Sitrat verilerek tedavi edilen grup da ise hem biyokimyasal parametrelerde hemde histopatolojik olarak çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. Tedavi grubunda AST, ALT, Amilaz, LDH ve NO düzeyi çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük izlenirken, ADMA düzeyi tedavi grubunda daha yüksek düzeyde izlendi. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ADMA'nın pankreatite bağlı olarak artması NO sentezini azaltmış buda çalışma ve tedavi grubunda NO düzeyinin azalmasına neden olmuştu. NO düzeyinin azalması pankreatik vazodilatasyonu azaltarak dolaşımı bozmaktadır. Ancak tedavi grubunda kullanılan Sildenafil Sitrat NO'den bağımsız mekanizma ile hücre içerisindeki cGMP düzeyini artırıp, vazodilatasyon yaparak pankreas dokusunu pankreatik hasara karşı korumaktadır. Histopatolojik incelemede ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre pankreatik dokuda ve akciğer dokusunda belirgin ödem ve perivasküler inflamasyon izlenirken, tedavi grubunda ödem ve özellikle perivasküler inflamasyonda belirgin azalma tespit edildi. Çalışma grubunda az miktarda asiner

hücre nekrozu ve hemoraji izlenirken, tedavi grubunda izlenmedi. Ancak çalışma grubunda yeterli miktarda asiner hücre nekrozu ve hemoraji oluşmadığı için aradaki fark anlamlı kabul edilmedi. Çalışma grubunda yeterli nekroz ve hemorajinin oluşmama sebebi muhtemelen bizim L-Arginin dozunu düşük tutmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; Sildenafil Sitrat vazodilatatör etki ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek akut pankreatitin erken döneminde pankreatik dokuda mikrosirkilasyonun bozulmasını engeleyip dolaşımı koruyarak hipoksi ve iskemiye, iskemi-reperfüzyonu önler. Böylece SOR'nin ve diğer inflammatuar sitokinlerin sentezini ve salınımını azaltarak antioksidan ve antiinflammatuar etki gösterir. Dolayısı ile sildenafil Sitrat Akut pankreatitin erken dönemlerinde kullanıldığında pankreastaki ve akciğer dokusundaki biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri anlamlı şekilde geriletirerek pankreas ve akciğer dokusunu belirgin derecede korumaktadır. Bu sonuçlar Sildenafil sitrat'ın akut pankreatitli vakalarda gösterilmiş bir toksitesi olmadığından klinik uygulamalarda kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konu ile ilgili yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

- 1- Keçeli M. Ratlarda cerulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde İL-10'un etkileri. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 1999
- 2- Steer ML. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In: Go VLV, Dimango EP, Gardner JD, Lebenthal E, Rober HA, Scheele GA(eds). The pancreas: biology, patho biology and disease. New York Raven, 1993: 581-592
- 3- Pekmezci S. Akut pankreatite yaklaşım ve tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Biliyer Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi 2002; 28: 236-262
- 4- Dursun M, Yılmaz Ş, Canoruç F, Batum S, Kaplan A. Akut pankreatitli olgularımızın analizi. Dicle Tıp Dergisi 2001; 28: 19-27
- 5- Özmen MM. Pankreas Hastalıkları. İçinde: Değerli Ü, Erbil Y. editör. Cerrahi gastroenteroloji. 7. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005. 284-90
- 6- Steer ML. Relationship between pancreatitis and lung disease Respir Phy 2001; 128: 13-16
- 7- Renner I, Savage W, Pantoja J. Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases. Dig Dis Sci 1985; 30: 1005-18.
- 8- Lankrisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M. morbidity and mortality in 602 patients with acute pancreatitis seen between the years 1980-1994. Z Gastroenterol 1996; 34. 371-7.
- 9- Ranson HJL. Acute Pancreatitis. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, editors. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed. Appleton& L ande; 1997; 1899–1905.

- 10- Ünal Hilal. Akut Pankreatit. Minkari T, Ünal G, Kafadar Y (editor). Pankreas cerrahisi İstanbul: Logos, 1991; 119 –137.
- 11- Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. Surg Clin North Am 1999; 79: 699–710.
- 12- Türkmen A. Dopamin, kortizol, düşük molekül ağırlıklı heparin CY 216 ve dextran 40’ın akut pankreatit üzerine etkilerini karşılaştıran deneysel çalışma. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1994.
- 13- Russel G, Postier MD. Past, present, and future of pancreatic surgery. Am J Surg 2001; 182: 547–551.
- 14- Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In; Sabiston DC (editor). Sabiston Textbook of Surgery 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001; 116 – 125.
- 15- Dawson W. Langman J: An anatomical-radiological study on the pancreatic duct patern in Man. Anat Rec 139: 59. 1961.
- 16- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9th Ed. Applenton& Lange, Stanford 1998; 120-125
- 17- Şeftalioğlu A. Genel &Özel insan Embriyolojisi. Üçüncü baskı 1998.
- 18- Koçar İH, Mas R, Ünal MT, Özütemiz Ö. Pankreatitte yeni ufuklar. Ankara 2004; 1-5.
- 19- Sobotta 3. Baskı Münih. Urban Schwarzenberg. 1990
- 20- Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R (editor). Clinical anatomy. 4th ed. Little: Brown, 1992: 254-255.
- 21- Moore KL The Abdomen. In: Gardner J (Editor). Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams&Wilkins, 1985: 220-224.

- 22-** Guyton AC. Text Book of Medical Physiology. 7th ed. Philadelphia: Saunders Co. 1989: 47-483.
- 23-** McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In: Clark OH (editor) Text book of endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders 1997: 549-555.
- 24-** Yamenel L, Mas MR, Comert B. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis. Critical Care 2005; 9: 184-190.
- 25-** Bulbul N, Doğru O, Umac H. The effect of melatonin and pentoxifylline on L-arginine induced acute pancreatitis. Ulusal travma dergisi 2005; 11: 108-114.
- 26-** Andre SM, Ana Maria MC, Cintia YM. Effect of inhibition of TNF- α in experimental acute pancreatitis. A study of systemic inflammatory process, Pancreatic infection and mortality rate. Gastroenterology 2004; 11: 54-62.
- 27-** Fomella LS, Galloway W. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br. J Surgery 1995; 82; 6-13.
- 28-** Norton JA, Mulvihill SJ. Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. 2nd edition 1990; 880-887.
- 29-** Brunicki FC, Andersen DK, Billar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery. 8th edition New York 2010: 1265-1340.
- 30-** Munoz A, Katerndal DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. Am Fam Physician 2000; 62: 74-164.
- 31-** Topazian M, Gorelick FS. Acute pancreatitis Textbook of gastroenterology edit Tadataka ya Mada. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 1999; 2: 2121-2150.
- 32-** Saluja A, Bhagat L. Pancreatitis and associated lung injury. When MIF miffs. Gastroenterology 2003; 124: 725-736.

- 33- Ayten R, Çetinkaya Z, Yeniçerioğlu A. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2007; 21: 133-136.
- 34- Diel AK, Holleman Jr DR, Chapman J. B. Gallstone size and risk of pancreatitis. Arch Intern Med 1997;157:1674-1677.
- 35- Ros E, Navarro S, Bru C. Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis. Preventi On of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology 1991; 101: 1701-1709.
- 36- Eastwood GL, Avunduk C. Manuel of Gastroenterology, Little Brown and Company, Boston, 1988; 231-232.
- 37- Avunduk C. Manuel of Gastroenterology, 3 th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. 2002; 532-541.
- 38- Baron TH, Morgan DE. Acute nekrotizing pankreatitis. N Engl J Med 1999; 340: 1412- 1417.
- 39- Banks PA, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Acute Pankreatitis. Bockus Gastroenterology; W.B. Saunders Com. Philadelphia, 1995; 2888-2917.
- 40- Gorelick FS. Alkol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell. Pancreas 2003; 27: 305-310.
- 41- Migliori M, Manca M, Santini D. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic Form or is the opposite true? A histological study. J Clin Gastroenterol 2004; 38; 272-275.
- 42- Lankisch PG, Droege M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: Incidens and severity. Gut 1995; 37: 565.-567.
- 43- Thomson JS, Bragg LE, Hodgan PE. Postoperative pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1988; 167: 377-80.

- 44- Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assesment of hiperlipidemic pankreatitis Am J Gastroenterol 1995; 90: 2134-2139.
- 45- Prinz RA, Aranha GV. The Association of primary hyperparatiroidisim and pancreatitis. Am Surg 1985; 51: 325-329.
- 46- Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis the role of lysosomes. Dig Dis Sci 1984; 29: 934-938.
- 47- Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H. Role of phospholipase A2 in human acute Pancreatitis. Gastroenterology. 1989; 97: 1521-1526.
- 48- Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H. Prognostic value of phospholipase A2 in acute pancreatitis. Klin Wochenschr. 1989; 67: 186-189.
- 49- Anderson MC, Mohn WH, Method HL. An Evaluation of the Common Channel as a factor Pancreatic or Biliary Disease. Ann Surg 1960; 151: 379-390.
- 50- Lerch MM, Saluja AK, Dawra R. Acute necrotizing pancre atitis in the opossum: earli Est morphological changes involve acinar cells. Gastroenterology 1992; 103: 205-213.
- 51- Geokas MC, Baltaxe HA, Banks PA. Acute Pancreatitis. Ann Intern Med. 1985; 103: 86-100.
- 52- Schwartz SI, Reber HA. Principles of Surgery. Newyork: MvGraw-Hill Co 7th ed. 1999; 1467-1499.
- 53- Hahm KB, Kim JH, You BM. Induction of apoptosis with an extract of artemisia asiatica attenuates the severity of cerulein-induced pancreatitis in rats. Pancreas 1998; 17: 153-157.
- 54- Frossard JL, Rubbio-Brand L, Wallig MA. Severe acute pancreatitis and reduced acinar cell apoptosis in the exocrin pancreas of mice deficient fort he Cx 32 gene. Gastroenterology 2003; 124: 481-493.

- 55-** Salaju AK, Donavan EA, Yamanaka K. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997; 113: 304-310.
- 56-** Halangk W, Kruger B, Ruthenburger M. Trypsin activity is not involved in premature, Intrapancreatic trypsinogen activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: 367-374.
- 57-** Tsiotas GG, Luque-de Leon E, Søreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Varela YB, Sarr MG. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Zipper technique. *Amj Surg* 1998; 175: 91-98.
- 58-** Buchler M, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. *Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy*. 1st ed, Bern: Blackwell 1999;129-142.
- 59-** Sweeney KJ, Kell MR, Coates C, Murphy T, Reynolds JW. Serum Antigen(s) Drive the Inflammatory T Cell Response in acute pancreatitis. *Br. J-Surg* 2003; 90: 313-319.
- 60-** Dib M, Zhao X, Wang W D, Andersson R. Role of Mast Cell in the development of pancreatitis-induced Multiple Organ Dysfunction. *Br J Surg* 2002; 89: 172-178.
- 61-** Michael DM, Thorsten PL, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 187-194.
- 62-** Yeo CJ, Cameron JL. Acute Pancreatitis. In Zuidema GD, editor. *Shackelford's surgery of The Alimentary Tract*. 4th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 1996: 18-37.
- 63-** Sabitson D. *Textbook of Surgery*. 17th edition. Philadelphia W.B Saunders Company 2007: 1076-1108.
- 64-** Meyers MA, Feldberg MA, Oliphant M. Grey Turner's sign and Cullen's sign in acute pancreatitis. *Gastrointest Radiol* 1989; 14: 31-37.

- 65- Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute Pancreatitis. *surg. Gynecol Obstet* 1984; 159: 343-347.
- 66- Warshaw AL, Leser PB, Rie M. The pathogenesis of pulmonary edema in acute panc Reatitis. *Ann Surg* 1975; 182: 505-510.
- 67- Lio CX. Clinical study of lung injury in acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1990; 28: 325-327.
- 68- Havala T, Shronts E, Cerra F. Nutritional support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 525-542.
- 69- Simma W, Brücke P. Diagnosis, therapy and sequelae of upper gastrointestinal haemorrhage In acute pancreatitis. *Wien Klin Wochenschr.* 1976; 88: 592-595.
- 70- Nemeş R, Georgescu I, Margaritescu D. The pancreatic pseudocyst late complication of the severe acute pancreatitis. Therapeutic options. *Chirurgia.* 2006; 101: 259-265.
- 71- Zhang XP, whang L, Zhou YF. The Pathogenic Mechanism of Severe Acute Pancreatitis Complicated with renal Injury. *Dig Dis Sci.* 2007; 28: 122-128.
- 72- Shackelford RT, Zuidema GD. *Surgery of the Alimentary Tract.* 2nd ed, Philadelphia W.B Saunders Co. 1983; 702-703.
- 73- Marshall JB. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. *Arch. intern. Med,* 1993; 153: 1185-1198.
- 74- Vivek VG, Pradyuman B, Dawe DW, Julio MA new index that distinguishes acute Episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1367-1366.
- 75- Balthazar JB. Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613.

- 76- Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2000;150-152.
- 77- Toskes PP. Hyperlipidemia pancreatitis. Gastroentology North Am. 1990; 19: 783-791.
- 78- Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer MJ, Fitzpatrick JM, Toraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by trypsinogen activation peptid: a multicentre study. the lancet, 2000; 355: 1955-1960.
- 79- Mayer MJ, Rotary M, Slavio J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Pvolakkinen P, Be HG, Neoptolemos JP. Serum amyloid A is a beter early predictor of severty than Creactive protein in acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 163-171.
- 80- Calcitonin precursors in the prediction of severty of acute pancreatitis on the day of admision Br J Surg 2003; 90: 197-204.
- 81- Lankish PG, Shirrea CA, Otto J. Methemalbumine in acute pancreatitis: An evaluation of its Prognostic value and comperison with multiple prognostic parameters Am J Gastroenterology 1989; 84: 1391-1394.
- 82- Hartwiğ W, Werner J, Uhl W, Bücher MW. Manegament of infection in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 423-428.
- 83- Hartwiğ W, Werner J, Müller CA, Uhl W, Büchler MW. Surgical menagement of severty acute pancreatitis including Steril necrosis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 429-435.
- 84- Beger HG, Bettina R, Isenman R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction. J Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2001; 8: 140-147.
- 85- Beger HG, Isenmann R. Surgical menagement of necrotizing pancreatitis. Surg clin North Am 1999; 79: 783-799.

- 86-** Beger HG, Bittener R, Btock S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1986; 91: 433-438.
- 87-** Ranson JHC, Roses DF, Fink SD, Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 178: 75-79.
- 88-** Schoenberg MH, Buchler M, Beger HG. Oxygen radicals in experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1994; 41: 313-319.
- 89-** Ho HS, Frey Cf. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 1997; 132: 487-492.
- 90-** Guice KS, Miller DE, Oldham KT. Superoxide dismutase and catalase: A possible role in established pancreatitis. *Am j surg* 1986; 151:163-169.
- 91-** Guice KS, Oldham KT, Caty MG. Neutrophil-dependent, oxygen-radical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg* 1989;210:740-747.
- 92-** O'Donovan DA, Kelly CJ, Abdih H, Bouchier Hayes D, Watson RW, Redmond HP, et al. Role Of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 1122.
- 93-** Baker GI, Corry RJ, Autor AP. Oxygen free radical induced damage in kidneys subjected to Warm ischemia and reperfusion. Protective effect of superoxide dismutase. *Ann Surg.* 1998; 202: 628-641.
- 94-** Fantone JC, Ward PA. Polymorphonuclear leukocyte-mediated cell and tissue injury; oxygen Metabolites and their relations on human disease. *Hum Pathol* 1985; 16: 973-8.
- 95-** Parks DA, Bulkey GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. *Surgery* 1993; 94: 428-432.
- 96-** Sanfey H, Bulkey GB, Cameron JB. The pathogenesis of acute pancreatitis. The source and Role of oxygen-derived free radicals in three different experimental models. *Ann Surg* 1985; 201: 633-639.

- 97-** Sanfey HB, Bulkey GB, Cameron JB. The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984; 200: 405-413.
- 98-** Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta physiol Scand Suppl.* 1986; 548: 9-37.
- 99-** Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of rat. *Gut* 1990; 31: 1138-1143.
- 100-** Del maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Supplygen* 1990; 492:153-68.
- 101-** Weisiger RA. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology* 1996; 90: 494-496.
- 102-** Hassan HM. Biosynthesis and regulation of superoxide dismutases. *Free Radical Biol Med.* 1998; 5: 377-385.
- 103-** Proctor PH; Reynolds ES. Free radicals and disease in man. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984; 16: 175-95.
- 104-** McCord JM, Roy RS. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. *Can J Physiol Pharmacol.* 1992; 60: 1346-1352.
- 105-** Parks D: Oxygen radicals: Mediators of gastrointestinal pathophysiology. *Gut* 1989; 30: 293.
- 106-** Sanfey H, Sarr MG, Bulkey GB, Cameron JL. Oxygen-derived free radicals and acute pancreatitis: a review. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986; 548: 109-118.
- 107-** Dabrowski A, Gabryelewicz A. Oxygen-derived free radicals in cerulein induced acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23: 1245-1249.

- 108**-Virlos IT, Mason J, Schofield D. Intravenous n-acetylcysteine, ascorbic acid and selenium-based anti-oxidant therapy in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 1262-1267.
- 109**-Kuklinski B, Buchner M, Müller T, Schweder R. Anti-oxidative therapy of pancreatitis. *Z Gesamte Inn Med* 1992; 47: 239-245.
- 110**-Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM. Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment, *J Urol.* 1999; 162: 722-725.
- 111**-Corbin JD, Francis SH: Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 453-459.
- 112**-Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2005; 96: 257-280.
- 113**-Kukreja RC, Salloum F, Das A. Pharmacological preconditioning with sildenafil: Basic mechanisms and clinical implications. *Vascul pharmacol* 2005; 42: 219-223.
- 114**-Muzaffar S, Shukla N, Srivastava A. Sildenafil citrate and sildenafil nitrate (NCX 911) are potent inhibitors of superoxide formation and gp91phox expression in porcine pulmonary artery endothelial cells. *Br. J Pharmacol* 2005; 146: 109-117.
- 115**-Koupparis AJ, Jeremy JY, Muzaffar S. Sildenafil inhibits the formation of superoxide and the expression of gp47 NAD(P)H oxidase induced by the thromboxane A2 mimetic, U46619, corpus cavernosal smooth muscle cells. *British Journal of Urology Int* 2005; 96: 423-427.
- 116**-Das A, Xi L, Kukreja RC: Phosphodiesterase-inhibitor, sildenafil preconditions adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis: Essential role of NO signaling. *Biol Chem* 2005; 280: 12944-12955.

- 117-**Rodriguez-Iturbe B, Ferrebuz A, Vanegas V. Early treatment with cGMP phosphodi Esterase inhibitör ameliorates progression of renal damage. *Kidney Int.* 2005; 68: 2131-2142.
- 118-**Akgül T, Akgül A, Huri E, Ayyıldız A, Üstün H, Germiyanoglu C. Sildenafil sitratın kısmi Üreter obstrüksiyonu sonrası gelişen böbrek tübüler apoptosiz üzerine etkisi. *Türk Üroloji Dergisi* 2008; 34: 463-468.
- 119-**Mc Cutcheon AD. Reflux duodenal cotents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1964; 5: 260-265.
- 120-**Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute Hemoragic pancreatitis with fat necrosis İnduced in mice by Detthionine fed with a cholin deficient diet. *Am J Pathol* 1975; 79: 46-54.
- 121-**Yoshino T, Yamaguci I. Possible invoşvemeb of 5-HT2 receptore activation in aggravated On of diet induced acute pancreatitis in mice. *J Parmacol Exp ther.* 1997; 83: 1495-1502.
- 122-**Banerjee AK, Galloway SW, Kingnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis. *British J Surg* 1994.
- 123-**Page BJ, Toid DF, Müller CJF, Mattysen J, Lyners R. An imminocytochemical profile of The endocrine pancreas using an occlusive duct ligation model. *J Pancreas* 2000; 1: 191-203.
- 124-**Mc Cutcheon AD, Race D. Experimental pancreatitis: A possible ethiology of postoperati ve pancreatitis. *Ann Surg* 1962; 155: 5233-5531.
- 125-**Haas GS, Warshaw AL, Daget WM, Aretz HT. Acute pancreatitis after cardiopulmonary Bypass. *Am J Surg* 1985; 149: 508-515.
- 126-**Reber HA, Roberts C, Way LW. The Pancreatic mucosal duct barrier. *Am J Surg* 1979; 137: 128-134.

- 127-**Liu Q, Djurricin G, Nathan C, gattuso P, weinstein RA, Prinz RA. The effect of epidermal growth factor on septic complicasyon aof acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1997; 69: 171-177.
- 128-**Watanabe O, Baccino M, Steer ML, Meldorasi J. Supramaximal cerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic aciner cell: Early morphological changes during development of acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1984; 246: 457-467.
- 129-**Satio I, Hasimato S, Saluja A, Steer ML, Meldosi J. Intracelluler transport of pancreatic zyMogens during cerulein supramaximal stimulation. *Am J Physiol* 1987; 251: 517-526.
- 130-**Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Eng J Med* 1987; 316: 144-150.
- 131-**Strowski MZ, Sparmann G, Weber H, Fiedler F. Cerulein pancreatitis increase mRNA but Reduces protein levels of rat pancreatic heat schock proteins. *Am J Physicol Gastrointestinal and liver physiology* 1997; 273: 937-945.
- 132-**Czako L, Takacs T, Varga IS. The pathogenesis of L-arginine induced acute necrotizing pancreatitits. Inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. *J Physiol Paris* 2000; 94: 43-50.
- 133-**Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K. A beter model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 2002; 215: 44-56.
- 134-**İmrie CW, Benjamin İS, Ferguson JC: A single centre double blind trial of Trasylol therapy In primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1998; 65: 337.
- 135-**MRC Multicentre Trial of Glugagon and Aprotinin. Death from acute pancreatitis. *Lancet* 1977; 2: 632.
- 136-**Choi TK, Mok F, Zhan WH. Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. A proe Pective randomized controlled trial. *Gut* 1989; 30: 223.

- 137-**D'Amico D, Favia G, Biasiato R. The Use of Somatostatine in acute pancreatitis. Result of A multicenter trial. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 92-98.
- 138-**Carter DC. Acute pancreatitis. Ed: Garden OJ. *Hepatobiliary and pancreatic surgery*. W:B: Saunders company 1997; 14: 259-295.
- 139-**Ranson JHC. Acute Pancreatitis: Pathogenesis, outcome and treatment. *Clin gastroenterol* 1984; 13: 843-861.
- 140-**Wenbo QI, Dun-Xian Tan, Reiter JR, Seok KJ, Lucien CM, Cabrera J, et al. Melatonin reduces lipid peroxidation and tissue eudema in cerulein induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci*. 1999; 11: 2257-2262.
- 141-**Yamauci J, Sunamura M, Shibuya K, Takeda K. Novel diamino-pyridine derivate prevents Excessive leukocyte infiltration in aggravation of acute necrotising pancreatitis. *Disgestion*. 1999; 60: 40-47.
- 142-**Telek G, Ducroc R, Scoazec J, Pasquier C, Feldman G, Rose C. Differential upregulation of cellular adhesion molecules at the sites of oxidative stres in acute pancreatitis. *J Surg Res* 2001; 96: 56-57.
- 143-**Harwig W, Jimenez RE, Castillo CF, Kelliher A. Expression Of the adhesion molecules Mac-1 and L-Selectine on neutrophills in acute pancreatitis is protease and complement Dependent. *Ann Surg* 2001; 3: 371-378.
- 144-**Matuszczak Y, Viires N, Allameddin HA. alteration in diaphragmatic function indu Ced by acute necrotizing pancreatitis in a rodent model. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160:1623-1628.
- 145-**Bathi M, Saluja AK, Hofbauer B, Frossard JL, Lee HS. Role of sustance P neurokini 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis associated lung injury. *Physiol* 1998; 95: 4760- 4765.

- 146-**Gündoğdu RH. Akut pankreatit ve beslenme desteği. T Kliniği Cerrahi. 1994; 4: 114-118.
- 147-**Gudmundsdottir IJ, McRobbie SJ, Robinson SD, Newby DE, Megson IL: Sildenafil potentiates nitric oxide mediated inhibition of human platelet aggregation. Biochem Biophys Res Commun 2005; 337: 382-385
- 148-**Sarifakioglu N, Gokrem S, Ateş L, Unzile B, Akbuga, Gürcan A. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. The British Journal of Plastic Surgeons 2004; 57: 769-772

6. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Elazığ'da doğdu. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra, 1995 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladı. 2001 yılında mezun olduktan sonra yaklaşık 6 ay Elazığ ilinde Hıdırbaba Sağlık Ocağında ve 2,5 yıl 112 Acil Sağlık Hizmetleri Şubesinde pratisyen hekim olarak çalıştı. Askerlik görevini Ağrı ilinde tamamladıktan sonra 2005 Nisan TUS sınavı ile halen çalışmakta olduğu Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalına asistan olarak göreve başladı. Halen bu görevine devam etmektedir.