



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
TİROFİBAN HİDROKLORÜR'ÜN AKUT PANKREATİT
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Aydın KAPLAN
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Seçkin AKKÜÇÜK**

HATAY – 2013

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE
TİROFİBAN HİDROKLORÜR'ÜN AKUT PANKREATİT
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. Aydın KAPLAN
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Seçkin AKKÜÇÜK**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi MKÜ BAP tarafındanproje
numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE TİROFİBAN
HİDROKLORÜR'ÜN AKUT PANKREATİT İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Aydın KAPLAN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
.....Dr.....
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
.....Dr.....
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tarihçe	3
2.2.Pankreasın Anatomisi	3
2.3.Pankreasın Fizyolojisi	5
2.3.1. Ekzokrin Fonksiyonu	5
2.3.2. Endokrin Fonksiyonu	7
2.4.Akut Pankreatit	9
2.4.1. Etyopatogenezi	9
2.4.2. Semptom ve Bulgular	12
2.4.3. Tanı	13
2.4.4. Prognostik Kriterler	16
2.4.5. Tedavi	17
2.4.6. Komplikasyonlar	19
2.5.Akut Pankreatitte Deneysel Modeller	22
2.5.1. İnvivo Modeller	23
2.5.2. İnvitro Yöntemler	28
2.5.3. Exvivo Yöntemler	29
2.5.4. Modellerin Standardizasyonu	30
2.5.5. Bireysel Modellerin Seçim Kriterleri	30
2.5.6. Pankreatitin Etiyolojisine Uygun Model Seçimi	31
2.5.7. Pankreatitin Morfolojisine Uygun Model Seçimi	31
2.5.8. Hayvanlarla İlgili Model Seçimi	31
2.6.Serbest Oksijen Radikalleri	32

2.7.	Antioksidan Enzimler	35
2.8.	Akut Pankreatit ve Serbest Oksijen Radikalleri	36
2.9.	Akut Pankreatitte Mikrosirkulator Bozukluğa Etki Eden Faktörler	37
2.9.1.	Akut Pankreatitte İskemik Pankreas Dolaşım Bozukluęunun Rolü	37
2.9.2.	Vazokonstriksiyon	38
2.9.3.	Doku Perfüzyonundaki Bozukluklar	38
2.9.4.	Hemorajik değişikliklerin Etkisi	38
2.10.	Cerulein	38
2.11.	Tirofiban Hidroklorid	39
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	40
4.	BULGULAR	47
5.	TARTIŞMA	54
6.	KAYNAKLAR	60
7.	ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri	9
Tablo 2. Ranson Kriterleri	16
Tablo 3. Akut Pankreatitte Deneysel Modeller	22
Tablo 4. Schoenberg'in Pankreas Skorlama İndeksi	41
Tablo 5. Grupların MDA Değerlerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 6. Grupların SOD Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 7. Grupların GSH-Px Değerlerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 8. Grupların Ödem Açısından Karşılaştırılması	54
Tablo 9. Grupların İnflamasyon Karşılaştırılması	54

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Pankreas Arterleri	<u>No</u>
Şekil 2. Pankreas Venleri	4
Şekil 3. Akut Pankreatit Fîzyopatolojisi	5
Şekil 4. Grupların Amilaz Grafiksel Değerlerinin Karşılaştırılması	11
Şekil 5. Grupların Lipaz Değerlerinin Grafiksel Karşılaştırılması	47
Şekil 6. Grupların MDA Değerlerinin Grafiksel Karşılaştırılması	48
Şekil 7. Grupların SOD Değerlerinin Grafiksel Karşılaştırılması	49
Şekil 8. Grupların GSH-Px Değerlerinin Grafiksel Karşılaştırılması	50
	51
Resim 1. Orta Hat İnsizyonla Batına Girilmesi	
Resim 2. İntrakardiyak Kan Örneklerinin Alınması	42
Resim 3. Pankreas Disseksiyonu	43
Resim 4. Pankreas biyopsisi	44
Resim 5. Kan Örnekleri	45
Resim 6. İntrasitoplazmik Vakuoller, Ödem ve Periduktuler İnflamasyon	46
Resim 7. Sham Grubunda Korunmuş Morfoloji	52
Resim 8. Tedavi Grubunda Azalmış Ödem ve İnflamasyon	52
	53

KISALTMALAR

ARDS:	Adult respiratuar distres sendromu
AST:	Aspartate aminotranferaz
BUN:	Kan üre azotu
Ca:	Kalsiyum
CT:	Bilgisayarlı tomografi
ERCP:	Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatiko grafi
GSH-PX:	glutasyon peroksidaz
H2O2:	Hidrojen peroksit
H-E:	Hemotoksilen- eozin
INOS:	İndüklenebilir nitrik oksit
KAT:	Katalaz
LDH:	Laktat dehidrogenaz
MDA:	Malondialdehyde
MR:	Manyetik rezonans
O2⁻:	Süperoksit radikal
OH⁻:	Hidroksil radikal
PAF:	Platelet aktive edici faktör
PMN:	Polimorf nüveli lökositler
SOD :	Süperoksit dismutaz
TNF-α	Tümör nekrozis faktör α

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli öğretim üyeleri: Doç. Dr. Muhyittin TEMİZ, Yrd. Doç. Dr. Seçkin AKKÜÇÜK, Yrd. Doç. Dr. İbrahim YETİM, Yrd. Doç. Dr. Akın AYDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa UĞUR, Yrd. Doç. Dr. Erol KILIÇ, Doç. Dr. Orhan Veli ÖZKAN, Doç.Dr. Ahmet ASLAN, Yrd. Doç.Dr. Ersan SEMERCİ, Cem ORUÇ'a

teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; Patoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç.Dr.Tümay ÖZGÜR'e , Biyokimya Anabilim Dalında öğretim görevlisi Doç. Dr. Zafer YÖNDEN'e,

teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Anabilim dalı, Ameliyathanede görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen aileme

teşekkür ediyorum.

*Dr. Aydın KAPLAN
HATAY, 2013*

ÖZET

DENEYSEL AKUT PANKREATİT MODELİNDE TİROBİFAN HİDROKLORÜR'ÜN AKUT PANKREATİT İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada cerulein uygulanması sonucunda oluşan pankreatitin, birtakım biyokimyasal ve histopatolojik parametreler üzerinden değerlendirilmesi ve Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörü olan, Tirofiban hidroklorid (TH) uygulamasının, bu parametrelerde oluşabilecek değişikliklere etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu amaçla sham grubuna 20 µg/kg subkutan serum fizyolojik birer saat arayla 4 kez verildi. Kontrol grubuna 20 µg/kg subkutan cerulein birer saat arayla 4 kez verildi. Tedavi grubuna 20 µg/kg subkutan cerulein birer saat arayla 4 kez verilip, sonrasında 1 cc'de 0.25 mg tirofiban hidroklorür intraperitoneal olarak uygulandı. Her gruptaki sıçanlardan son madde enjeksiyonu sonrası 24. saatte kan ve doku örnekleri alındı.

Bulgular: Grupların biyokimyasal değerlendirmesinde; amilaz, lipaz, malondialdehide değerlerinde verilen tedavi sonrası anlamlı düşüş görüldü ($p < 0.05$) Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Grupların histopatolojik değerlendirilmesinde; grup 2 ve grup 3'ün kendi arasında karşılaştırılmasında ödem, inflamasyon ve nekroz açısından anlamlı bir sonuca varılmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Tirofiban hidroklorür akut pankreatitli ratlarda biyokimyasal parametrelerde iyileşme sağlarken, histopatolojik süreçte anlamlı değişikliğe yol açmamıştır

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Tirofiban hidroklorid, Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörü

ABSTRACT

EFFECT OF TIROFIBAN HYDROCHLORUR FOR ACUTE PANCREATITIS RECOVERY IN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS MODEL

INTRODUCTION

In this study, cerulein induced pancreatitis is evaluated for some biochemical and histopathological parameters and effect of Tirofiban hydrochlorur (Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor) on the changes of these parameters.

METHODS

20 µg/kg subcutaneous isotonic saline was applied for 4 times 1 hour apart for sham group and 20 µg/kg cerulein for control group. For treatment group subcutaneous 20µg/kg cerulein was applied 4 times 1 hour apart and 0.25mg in 1 cc Tirofiban hydrochlorur was infused intraperitonally for treatment. In each group rats were sacrificed 24 hours after the treatment and blood and tissue samples were evaluated.

RESULTS

Biochemical analyses of groups exhibit that amylase, lipase, malondialdehyde levels show significant decrease after treatment ($p < 0.05$). Changes in Superoxide dismutase and glutatyon peroxidase levels were not statistically significant ($p > 0.05$). Histophysiologic evaluation shows no significant change between group 2 and 3 for edema, necrosis and inflammation ($p > 0.05$).

DISCUSSION

Tirofiban hydrochlorur treatment in cerulein induced acute pancreatitis in rats provides recovery for biochemical parameters but not for histopathologic signs.

KEYWORDS: Acute pancreatitis, Tirofiban Hydrochlorur, Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor

1. GİRİŞ

Normal şartlar altında kendi dokusu içinde inaktif olarak bulunan sindirim enzimlerinin etyolojik faktörle aktif hale geçerek pankreası sindirmeleri sonucu ortaya çıkan ve lokal, rejijyonel ve sistemik etkileri ile komplikasyonlara yol açabilen nonbakteriyel inflamasyona akut pankreatit denir (1).

Pankreatik inflamasyon sırasında hasarlanmış hücrelerden ve sistemik immün hücrelerden bir takım sitokinler salgılanır. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α), Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) vb. başlıca bilinen sitokinlerdir (2). Bu sitokinler, kapiller permeabiliteyi, lökosit adheransını ve ektravazasyonunu artırarak akut pankreatitin ağırlaşmasına ve sistemik komplikasyonların oluşmasına neden olur (3).

Akut pankreatitte patolojik bulgular, hafif intersitisiyel ödemden, ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Klinik bulgular müphem bir karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar ve sepsise kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilir (4). Akut pankreatitte mortalite oranı tüm hastalar için %10 iken, bu oran enfekte olmuş nekrotizan pankreatitli hastalarda yaklaşık olarak %35'tir (4).

Tanımlanmasının üzerinden bir asırdan daha fazla süre geçmesine ve yapılmış olan oldukça fazla klinik ve deneysel çalışmalara rağmen, akut pankreatitin patogenezi, etyolojik faktörler ile patogenez arasındaki direk ilişki ve tedavisi konusunda hala kesin görüşler yoktur. Ayrıca sahip olduğu yüksek morbidite ve mortalite ile akut pankreatit günümüzde tıbbın en önemli problemlerinden biridir (4,5).

Cerulein ile indüklenen pankreatit, deneysel pankreatit modelleri arasında tekrar edilebilen bir metot olup, genelde en sık tercih edilen modellerden biridir (6). Cerulein asiner hücrelerde bir takım değişikliklere sebep olur ve bu da çok miktarda serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur (7). Oksijen kaynaklı stabil olmayan reaktif toksik metabolitler, lipit peroksidasyonu ile enzimlerin ve proteinlerin denatürasyonuna sebep olurlar (8).

Pankreatitin oluşumu ve seyri esnasında doku perfüzyonu oldukça önemlidir. Doku perfüzyonunu kapiller mikrotrombüsler ve kapiller akım direkt olarak etkilemektedir. Dolayısıyla kapiller vazodilatasyon, hiperpermeabilite ve platelet agregasyonu pankreatit fizyopatolojisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Tirofiban trombosit agregasyonunda rol oynayan majör trombosit yüzey reseptörü olan Gp IIb/IIIa reseptörlerini reversibl olarak antagonize eden bir non-peptid ajandır. Bu etkisi ile platelet agregasyonunun en temel aşaması olan fibrinojen ağı oluşumunu bloke eder. Birçok randomize kontrollü çalışmada tirofiban'ın platelet agregasyonunu yüksek oranda inhibe ettiği ve arteryel tromboz oluşumunu önlediği gösterilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Deneysel olarak ilk kez pankreatit Claude Bernard tarafından 1856'da köpek pankreas kanalına zeytinyağı verilerek geliştirilmiştir. Bu ilk çalışmadan sonra sayısız araştırmacı tarafından akut pankreatit hakkında hastalığın patofizyolojisini ve biyolojisini anlayabilmek; yeni tedavi seçenekleri test edebilmek için çalışmalar yapılmıştır. 1886'da Senn pankreas apsesi veya gangreninde cerrahi tedaviden bahsetmiştir(9). Akut pankreatitin doğru olarak ilk tanımlanması ve sınıflandırılması üç yıl sonra, 1889'da Fitz tarafından yapılmıştır(10,11). Hastalığı hemorajik, süpüratif ve gangrenöz olmak üzere üç tabloda sınıflandırmıştır. Opie 1901'de akut pankreatit sebebiyle ölmüş bir hastanın ampulla vaterisinde safra taşı bulunduğunu otopsi ile göstererek, safra taşı pankreatiti hakkında ilk bilgileri vermiştir(12). Opie ve Halsted (12-14) buradan yola çıkarak pankreatit etyopatogenezinde hala tartışılmakta olan birleşik kanal teorisini ortaya attılar. 1925'de Moynihan akut pankreatite bağlı morbidite ve mortalitenin önemini "batın içi organlara bağlı olarak meydana gelen felaketlerin en kötüsü" şeklinde tarif ederek belirtmiştir(15). 19. ve 20. yüzyılda pankreatit ile alkol ve diğer etkenler arasındaki ilişki üzerine pek çok araştırma yapılmış ve son 20-30 yılda araştırmalar pankreas içi enzimlerin nasıl aktif hale geçtikleri üzerine odaklanmıştır. Pankreatitin medikal tedavisinde birçok madde denenmiş olmasına rağmen, bu tedaviler supportif olmaktan ileri gidememişlerdir (16).

2.2. Pankreas Anatomisi

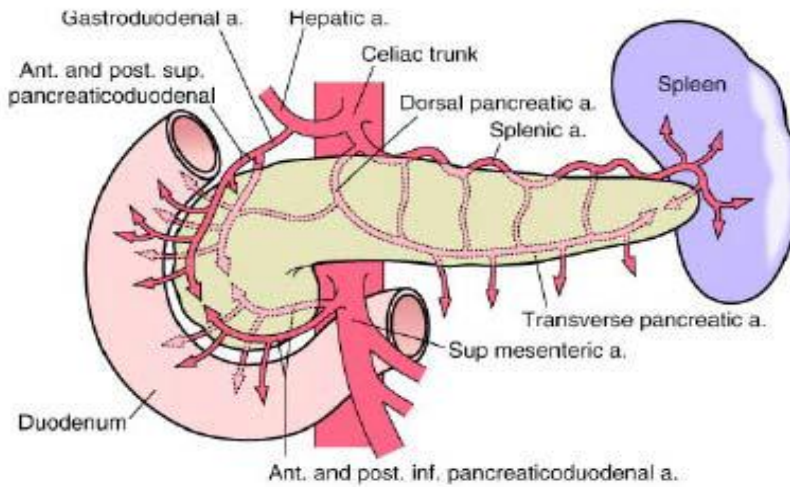
Pankreas ortalama 10-15 cm uzunluğunda, yaklaşık olarak 120 gr ağırlığında olup üzeri ince bir periton ile örtülü olarak retroperitona yerleşiktir. Duodenum kıvrımı içinde dalağa kadar enine olarak uzanır. Rengi sarımtırak ve hafif kırmızı olup endokrin ve ekzokrin bir organdır (17).

Epigastrium ve sol hipokondrium bölgesinde, bursa omentalisin arkasında bulunur. Burası arkada birinci ve ikinci lomber vertebra seviyesindedir. Pankreasa doğrudan fizik muayene yapılamaz. Organ kaput, korpus, kauda olmak üzere kısımlara ayrılır (17). Pankreas korpusunun üst kenarı boyunca splenik arter seyreder. Üst kenar sağ kısmında tuber omentale denilen kabarıntı bulunur. Bu kenar çölyak trunkus ve çölyak ganglion ile komşudur (17).

Wirsung adı verilen pankreatik duktus kuyruktan başlar, duodenum 2. parçasının duvarına girdikten sonra 1,5 cm kadar aşağı iner ve koledok ile birleşerek papilla duodeni majöre açılır. Bundan başka pankreasın başından aksesuar pankreatik duktus isimli ikinci bir kanal sokulur. Sol aksesuar kanal, duktus pankreatikus ile birleşir. Sağ aksesuar kanal papilla duodeni majörün 2 cm kadar üstünde papilla duodeni minöre açılır (17). Ancak bu anatomik yapının çeşitli varyasyonları olabilir.

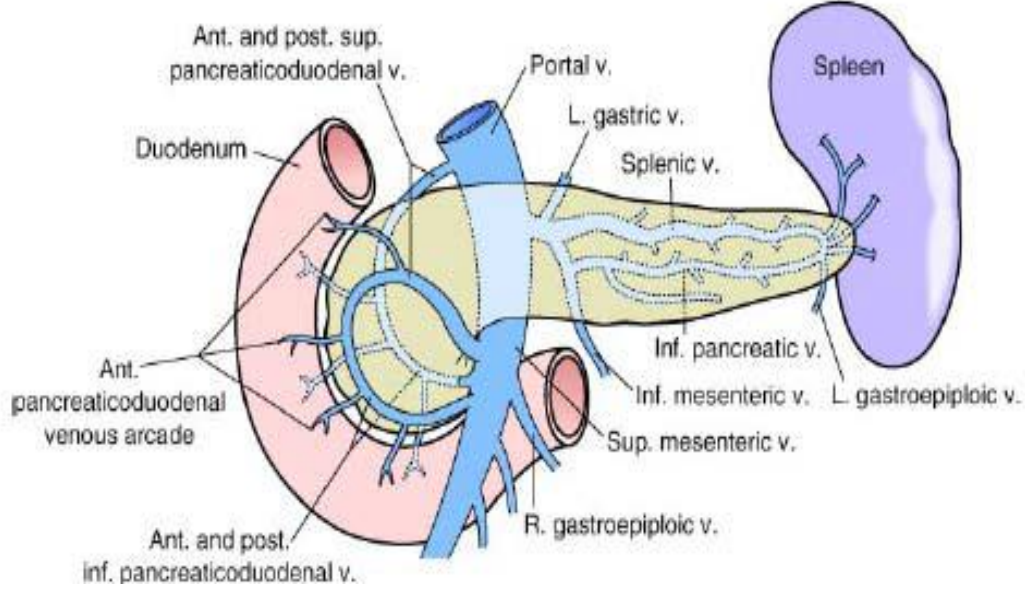
Koledok ve duktus pankreatikus genellikle ampulla vateri denilen bir odacığa ortak olarak açılırlar. Ampullanın etrafındaki kas düzenine Oddi sfinkteri denir. Oddi sfinkteri plexus hepaticus ve sağ nervus vagusun her ikisinden de gelen ayrı bir n. gastroduodenalis tarafından innerve edilir (17).

Pankreasın arterleri gastroduodenal arter, superior mesenterik arter ve splenik arter dallarıdır. Baş kısmını yukarıda gastroduodenal arterden çıkan superior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler ve aşağıda superior mesenterik arterden çıkan inferior anterior-posterior pankreatikoduodenal arterler besler. Bezin gövde ve kuyruk kısımları splenik arterden çıkan küçük dallardan beslenir (**Şekil 1**).



Şekil 1. Pankreas Arterleri

Pankreasın venleri arterlerle yandaşırlar ve aynı isimleri alarak vena porta'ya dökülürler (Şekil 2). Pankreas kütlesinin %80'i ekzokrin doku, %18'i kanal, damar, sinir ve bağ doku, %2'si ise endokrin dokudan oluşur (17,18).



Şekil 2. Pankreas Venleri

2.3. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreasın vücut için yaşamsal önemi olan endokrin ve ekzokrin fonksiyonları vardır.

2.3.1. Ekzokrin Fonksiyon

Pankreas günde 1-2 L, bol sindirim enzimi içeren berrak, sulu, alkali (pH 8.0-8.3) bir sıvı salgılar. Bu elektrolitten zengin sıvı plazma ile izo-ozmotiktir ve esas olarak sentroasiner hücreler ve daha küçük pankreatik kanalların duvarlarını yapan hücreler tarafından sekrete yanıt olarak salgılanır. Bu sıvının esas katyonları her zaman plazmada bulunanlara benzer konsantrasyonlarda olan sodyum ve potasyumdur. Esas anyonların (bikarbonat ve klorür) konsantrasyonları ise değişiklik gösterir. Salgılama uyarısı minimal olduğu zaman klorür konsantrasyonu yüksek (110 mmol/L), bikarbonat konsantrasyonu ise düşüktür (50 mmol/L). Salgılama uyarısı maksimal olduğu zaman

bikarbonat konsantrasyonu yükselir (140 mmol/L) klorür konsantrasyonu düşer (20 mmol/L). Böyle yüksek konsantrasyonlarda bikarbonat sekresyonu aktif transport gerektirir. İki anyonun karşılıklı ilişkisi kısmen intraduktal bikarbonatın interstisyel klorürle pasif değişimi yoluyla olur.

Bu değişim, sıvı büyük pankreatik kanaldan duodenuma doğru ilerlerken gerçekleşir. Daha yavaş akım hızlarında değişim olması için daha fazla fırsat vardır ve daha fazla bikarbonat kaybı olur. Alkalın pankreas sıvısı duodenumdaki gastrik sıvının nötröle olmasına yardımcı olur ve pankreatik sindirim enzimlerinin aktive olması için optimal pH'yı sağlar.

Sindirim enzimleri pankreatik asiner hücrelerde sentezlenerek depolanır ve kolesistokinine ve vagal kolinerjik uyarıya yanıt olarak salgılanır. Pankreatik enzimler proteolitik (tripsin, kemotripsin, karboksipeptidaz, ribonükleaz, deoksiribonükleaz ve elastaz), lipolitik (lipaz, kolipaz ve fosfolipaz A₂), amilolitikler (amilaz). Her ne kadar lipaz ve amilaz aktif formda salgılanmaktaysa da proteolitik enzimler ve fosfolipaz A₂ inaktif "zimojenler" olarak salgılanır. Tripsinojenin tripsine aktivasyonu, duodenal enzim enterokinazla karşılaştığında olur. Daha sonra tripsin diğer zimojenlerin aktif forma dönüştürür. Barsaklarda proteolitik enzimler proteinleri peptidlere sindirir, lipaz yağları gliserol ve yağ asitlerine parçalar, fosfolipaz A₂ bilier lesitin lizolesitine dönüşümünü katalizler ve amilaz da nişastayı disakkaritler ve dekstrine çevirir.

Enzim sentezi, "düzensiz endoplazmik retikulum" bağlı polizomlarda yeni oluşmuş enzimlerin çeşitli subselüler kompartmanlarda dolaşarak zimojen granülleri şeklinde depolanmasıyla son bulur. Gerek duyulmayan intraselüler bileşenleri yıkan lizozomal enzimler de benzer bir işlemlerle sentezlenirler. Sindirim enzimlerinden izole edilerek lizozom denilen başka subselüler yapılarda ayrı olarak depolanırlar. Salgılama uyarısı, zimojen granül membranının asiner hücre apikal membranıyla birleşmesine yol açar ve enzimler duktuslara boşaltılırlar. Lizozomal enzimlerin (katepsin B) hücre içinde birleşmeleri durumunda tripsinojeni aktive edebildiklerine ilişkin deneysel kanıtlar bulunmamaktadır. Yani lizozomal enzimlerin inaktif sindirim enzimlerinden ayrılması, enzim aktivasyonunu izleyebilen hücresel zedelenmeyi önlemek için önemli olabilir. Bu şekilde anormal intraselüler enzim aktivasyonu insanlarda olabilirliği bilinmemekle birlikte pek çok deneysel hayvan modelinde pankreatit nedeni gibi gözükmektedir.

Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde diğer vücut sistemlerinde olduğu gibi hormonal ve sinirsel olmak üzere iki ana mekanizma söz konusudur. Ancak her iki sistem arasındaki yakın etkileşimden dolayı bu ayrım mutlak olmaktan uzaktır.

Hormonal kontrolün temel elemanları sekretin ve kolesistokinindir. Sekretin duodenumun asidifikasyonu sonucu ince bağırsaktaki yüzey epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. Yirmiyedi aminoasitli bu polipeptid 1902 yılında ilk tanımlanan hormon olup keşfi endokrinolojinin doğmasına yol açmıştır. Bikarbonat salınımını çok şiddetli, enzim salınımını ise daha zayıf bir biçimde uyarmaktadır. İkinci temel eleman kolesistokinin (pankrezmin) 33 amino asitli bir polipeptid olup ince barsak kript hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu salgılanmaktadır. Enzimden zengin pankreas salgısına yol açmakta, bikarbonat salınımını ise zayıfça uyarmaktadır. Bu iki temel hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer hormonlar da ekzokrin pankreas salgısına etkili iseler de bu etkileri oldukça azdır. Ekzokrin pankreas salgısının kontrolünde ikinci ana mekanizma sinirsel kontrol olup vagusun uyarılması sonucu asetilkolinin asiner hücrelere doğrudan etkisi ve dolaylı olarak da mideden asit salınımı ile etkisini gösterir. Trunkal vagotominin pankreas salgısını azalttığı, proksimal gastrik vagotominin ise salgı üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (19,20).

2.3.2. Endokrin Fonksiyonu

Langerhans adacıkları pankreas kitlesinin %1-2 kadarını oluştururlar ancak toplam pankreatik kan akımının %20'sini alırlar. Pankreatik parankim boyunca yayılmışlardır ancak hormon salgılayan hücrelerin bazıları özel alanlarda toplanmışlardır. Hücrelerin %60-80'ini oluşturan insülin salgılayan hücreler eşit dağılmışlardır ve genellikle her adacığın merkezinde yerleşmişlerdir. Etraflarında glukagon (adacık hücrelerinin %15-20'si), somatostatin (%5-10) veya pankreatik polipeptid (%15-20) salgılamak üzere özelleşmiş diğer hücrelerle katman şeklinde çevrelenmiştir. Bu son hücreler esas olarak pankreas başı adacıklarında bulunurlar. Glukagon hücreleri esas olarak bezin gövde ve kuyruk kısmında olur.

İnsülin: İnsülin iki polipeptid zincirinden oluşan 51 aminoasitlik bir peptiddir. Bir prekürsör olan proinsülin aracılığıyla beta hücrelerinden sentezlenir. İnsülin tüm

vücut hücrelerine glukoz alımını arttırarak, glukoneogenezi inhibe ederek kan glukoz düzeyini düşürür. Ayrıca lipogenezi uyarır, lipolizi inhibe eder ve protein sentezini arttırır. Her ne kadar insülin sekresyonunu yöneten faktörler çok sayıda ve de karmaşıksa da en önemlisi hücre dışı kan glukoz konsantrasyonunun yükselmesidir. Aminoasitler (örn; arginin) ve serbest yağ asitleri de dahil diğer substrat'larda insülin salgılanmasını uyarırlar. Hormonun öncelikle etki alanları karaciğer, kas ve yağ hücreleridir.

Glukagon: Glukagon, adacıkların alfa hücrelerinde sentezlenen tek zincirli 29 aminoasitli bir peptiddir. Hepatik glikojenolizis ve glukoneogenezisle kan glukozunu arttırır. Böylece glukagonun etkileri insülininkileri karşılayacak şekildedir. Glukagon ayrıca mide, duodenum ve oddi sfinkteri gibi düz kasların dilatasyonunu sağlar. Hormon düşük glukoz konsantrasyonu, aminoasitler, katekolaminler, sempatik sinir sistemi ve CCK ile salgılanır. İnsülin ve hiperglisemi glukagon salgılanmasını inhibe eder.

Somatostatin: Somatostatin adacıkların delta hücrelerinden sentezlenen 14 aminoasitlik bir peptiddir. Hem oral hem de intravenöz besinler somatostatin salınmasını uyarırlar. Nöral ve humoral mekanizmalar etkili olur. Hormon insülin salgılanmasını inhibe eder, kendi salgılanması da insülin tarafından inhibe olur. Glukoz homeostazisinin önemli bir lokal parakrin düzenleyicisi olarak etki edebilir. Somatostatinin çoğu inhibitör olan geniş bir aktive spektrumu vardır. Bunlar arasında gastrin, sekretin, VIP, PP, gastrik asit, pepsin, pankreatik enzimler ve glukagon salgılarının baskılanması vardır. Somatostatin ayrıca intestinal, bilier, gastrik motiliteyi inhibe eder.

Pankreatik Polipeptid: Pankreatik polipeptid PP hücrelerinden çıkan 36 aminoasitlik bir peptiddir. Oral yoldan alınan protein, vagal kolinerjik stimülasyon ve hipogliseminin hepsi PP salgılanması için güçlü uyarıcılardır. PP pankreatik ekzokrin fonksiyonu inhibe eder (19).

2.4. Akut Pankreatit

Akut pankreatitte patolojik bulgular, hafif intersitisiyel ödemden, ağır hemorajik gangren ve nekroza kadar geniş bir spektrum sergileyebilir. Klinik bulgular müphem bir karın ağrısından, hipotansiyon, sıvı sekestrasyonu, metabolik bozukluklar ve sepsise kadar varabilen değişik derecelerde ortaya çıkabilir (4). Akut pankreatitte mortalite oranı tüm hastalar için %10 iken, bu oran enfekte olmuş nekrotizan pankreatitli hastalarda yaklaşık olarak %35'tir (4).

2.4.1. Etyopatogenezi

Etyopatogenezinde safra taşları ve alkol olmak üzere birçok faktör yer alır (**Tablo 1**) (18, 21-25).

Tablo 1. Akut Pankreatit Nedenleri (Norton, Surgery, 2000) (18)

Neden		Sıklık
Safra taşları		% 40
Alkol		% 30
İdiopatik		% 15
Metabolik	Hiperlipidemi, Hiperkalsemi, Kistik fibrozis	% 5
Anatomik ve fonksiyonel nedenler	Pankreatik kanal darlıkları veya tümörleri Ampuller stenoz veya tıkanıklık Oddi sfinkter disfonksiyonu	< %5
Mekanik nedenler	Künt karın travması, İntraoperatif yaralanma, Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatiko Grafi (ERCP)	< %5
İlaçlar	Azotiyopürin, tiazid diüretikler, pentamidin, Furosemid, sulfonamid, kortikosteroidler, dideoksiinozin	< %5
Enfeksiyon ve toksik nedenler	Kabakulak, viral hepatit, CMV, askariasis, akrep zehri, Antikolinesteraz böcek ilaçları, Clonorchiasis	< %5
İskemi	Kardiyak cerrahi, Vaskülit	Nadir
Hereditör		Nadir
Diğer	Doğum travması, Uzun mesafe koşu Peptik ülser penetrasyonu	Olgu sunumu

Akut pankreatit patogenezinin sorumluluğu çeşitli teorilerle açıklanmıştır. Bunlar:

- **Obstrüksiyon - sekresyon teorisi:** Duktal basınç artışı ve buna bağlı duktal yırtılma neticesinde pankreatik enzimlerin parankime sızması ile olmaktadır.

- **Duodenal reflü teorisi:** Duodenal içeriğin ampulla Vateri'de reflüsü ile enterokinaz pankreatik kanala geçmektedir. Enterokinaz tarafından aktif hale geçen pankreatik enzimler pankreatite neden olabilir.

- **Ortak kanal teorisi:** Safra reflüsü ile safranin içerdiği lesitin ve safra tuzları pankreatik kanal mukozal bariyerini bozmaktadır. Bu nedenle hem pankreatik enzimler aktive olur, hemde pankreatik kanalın epitelyum geçirgenliği artar.

- **Pankreatik kanal geçirgenliğinin artması:** Akut alkol alımı, akut hiperkalsemi, pankreatik kanalın dekonjuge safra asitleri ile teması gibi nedenler sonucunda pankreatik kanal geçirgenliği artmaktadır.

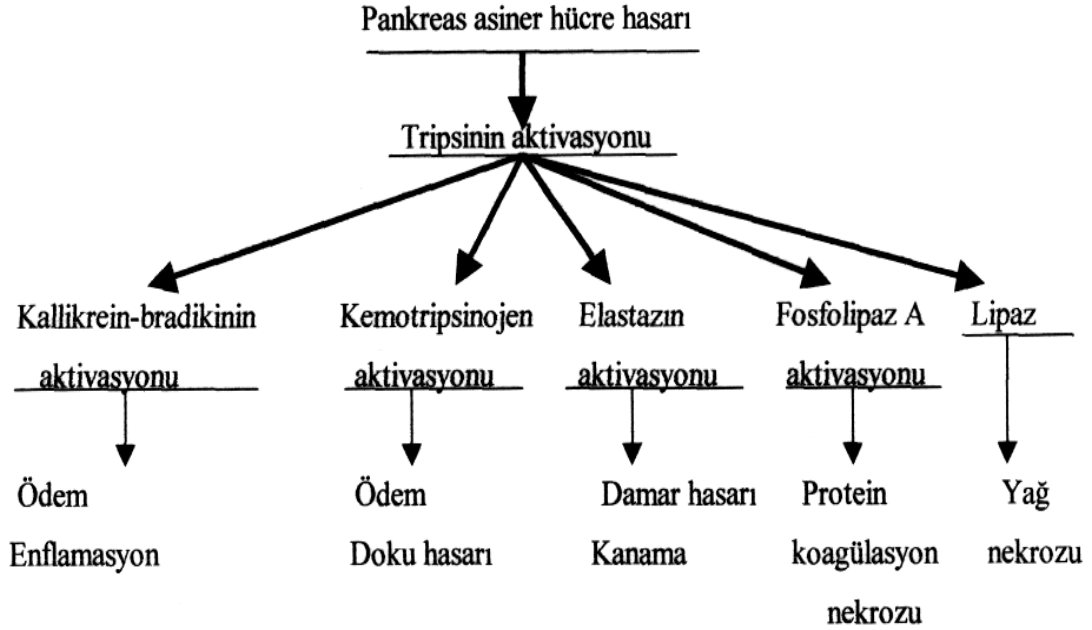
- **Enzim otoaktivasyonu:** Mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

Daha önce sunulan etyolojik nedenler ile hücre metabolizması düzeyinde meydana gelen zimojenlerin uygunsuz aktivasyonu pankreas asiner hücrelerinde hasar meydana getirirler. Tripsin tripsinojenden intraasiner seviyede aktifleşerek pankreatit patogenezinde pek çok olayın başlamasına yol açar ve basit interstisyel ödemden şiddetli nekroz, multiorgan yetmezliği ve şoka kadar değişen tablo meydana gelebilir (23, 26, 27).

Kallikrein - bradikinin sisteminin aktif hale geçmesi sonucu damar permeabilitesinde artış, vazodilatasyon ve lökosit toplanması oluşur. Bu vazoaktif peptidlerin dolaşımında artması sonucu hipotansiyon ve şok meydana gelir. Yine tripsinin aktifleştirdiği proteolitik enzim olan elastaz, kan damarlarındaki elastik lifleri parçalayarak kanama ve ödeme neden olur. Fosfolipaz A'nın aktifleşmesi hücre duvarlarını tahrip ederek pankreas parankiminde nekroza neden olur. Dolaşıma karışan fosfolipaz A ve toksik etkili çeşitli hücre zar lizolesitinleri, akciğerlerde surfaktan hasarı oluşturarak, pankreatit olgularında Adult Respiratuar Distres Sendromu'na (ARDS) neden olur (28,29).

Lipaz diğer enzimlerden farklı olarak asiner hücrelerde üretilir ve etkinlik gösterebilmesi için fosfolipaz A gibi ortamda safra asitlerinin varlığına ihtiyaç duyar. Yağ nekrozunun nedeni pankreasın kendi kendini sindirmesidir (28, 30, 31).

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 döndüğü açık değildir (23) (Şekil 3).



Şekil 3. Akut Pankreatit Fizyopatolojisi

Son zamanlarda akut pankreatitin patogenezi çeşitli hayvan deneylerinde oluşturulan pankreatit olgularında hücresel düzeyde araştırılmıştır (32). Mast hücrelerinin vasküler permeabilite artışı ve lökosit birikimi ile karakterize enflamatuvar cevabın başlamasında santral rol oynadığı tespit edilmiştir. Akut pankreatitin indüksiyonundan sonra aktive olan mast hücreleri pankreas ve pankreas dışı organ ve dokularda, özellikle de akciğer ve kolonda endotelial bariyerin disfonksiyonuna neden olur. Akut akciğer yetmezliği, pankreatik sepsis, multiple organ disfonksiyonu gibi mortaliteye neden olan klinik tablolar, enterik endotel disfonksiyon ve permeabilite artışı sonucu oluşan bakteriyel translokasyon ile ilişkilidir. Bu fizyopatolojik değişime aktive olan mast hücrelerinden salınan sitokinler, histamin, serotonin, PAF, lökotrienler, oksijen radikalleri ve diğer mediatörler neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu mediatörler mikrovasküler hasar oluşturarak dokuda hipoksi ve anoksi meydana getirirler ve neticesinde pankreatik nekroz gelişir. Aktive olmuş pankreatik makrofajlardan öncelikle tümör nekrozis faktör α salgılanır. Tümör nekrozis faktör α 'nın etkisi ile daha sonra

interlökin-1 ve interlökin-6 salgılanır. Bunlarda sistemik yanıtta anahtar rol oynarlar. Interlökin-10 ve indüklenbilir nitrik oksit (iNOS) ise oluşan mikrovasküler hasara karşı koruyucu rol oynarlar (28, 33-35).

2.4.2. Semptom ve Bulgular

Akut pankreatit olgularında en önemli semptom karın ağrısıdır. Sırtta kuşak tarzında ve bazen de sol omuza yayılan epigastrik veya üst abdominal ağrı şeklinde olabilir. Çoğunlukla ağır bir yemeği veya alkol alımını takiben ortaya çıkar ve bulantı, kusma, öğürme eşlik eder. Hasta çoğunlukla fetal pozisyonda hareketsiz yatmayı tercih eder. Fizik muayenede epigastrik bölgede ve üst kadranda hassasiyet vardır. Defans ve rebound % 30-40 olguda görülür. Karında hafif bir distansiyon vardır. Pankreatik flegmon, apse, psödokist gibi durumlar yok ise, ele gelen bir dolgunluk yoktur. Barsak sesleri azalmıştır veya yoktur. Bazı hastalarda hafif ateş olabilir. Taşikardi çoğunlukla vardır. Bazı hastalarda hipotansiyon ve şok görülebilir. Sarılık, ciltte karın yan kadranda Gray-Turner veya göbek çevresinde Cullen belirtisi adı verilen ekimotik lezyonlar görülebilir. Bu cilt lezyonları peripankreatik alandan retroperitoneal bölgeye kan sızması nedeni ile oluşur ve % 1 oranında ve nekrotizan pankreatit olgularında görülür. Dinleme bulgusu olarak özellikle sol akciğer bazalinde daha fazla olmak üzere solunum seslerinde azalma olabilir. Bu konsolidasyon veya plevral eflüzyona bağlı olarak gelişir. Hastalık şiddetlendiğinde peripankreatik, retroperitoneal, intraperitoneal alanda sıvı toplanması ortaya çıkabilir (18, 21, 23).

Klinik bulgular genellikle doğru tanı için yönlendirse de bunu laboratuvar bulguları ile desteklemek gerekir. Yaklaşık %5 olguda doğru tanı laparotomi ile konulur. Çocuk hastalarda genellikle aile hikâyesi 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 çoğunlukla safra taşı öyküsü vardır (18, 21, 23).

2.4.3. Tanı

Akut pankreatit tanısında anamnez, fizik muayene, laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Laboratuvar Bulguları

Akut pankreatit tanısı için klinik bulgular esas alınır. Klinik bulgular laboratuvar ve radyolojik bulgular ile doğrulanır. Laboratuvar olarak birçok parametre tanı için yardımcıdır. En önemli laboratuvar bulgusu kan ve idrar amilaz düzeyidir. Yapılan bir çalışmada amilaz yüksekliği görülen hastaların sadece %65’inde akut pankreatit geliştiği gözlenmiş iken, akut pankreatit tanısı alan olguların %95’inde amilaz düzeyi yüksek bulunmuştur. Ucuz, hızlı, basit ve pek çok yerde bakılabilir olması amilazı değerli kılmaktadır (18, 21, 23).

Serum amilaz değerleri akut atağın başlaması ile birlikte ilk 6 saat içinde normalin yaklaşık 2,5 katına yükselir ve birkaç gün yüksek kalır. 1000 IU/dl’nin üzeri serum amilaz değeri biliyer pankreatit için önemli bir bulgudur. Bu değer daha altı ise akut alkolik pankreatit için tipiktir. Etyolojinin hiperlipidemi olduğu pankreatit tablosunda ise, amilaz değeri normaldir. Pankreatik enflamasyonun başlamasından kısa süre sonra idrar amilaz klerensi yükselir ve bu nedenle serum amilaz konsantrasyonu normale geriler. Bu nedenle amilaz düzeyi bazen normal olarak ölçülür. Bu durumda idrar amilaz düzeyi ölçmek daha yararlıdır. İdrarla günlük 5000 IU/24h’nin üzerinde amilaz düzeyi pankreatit için karar verdirir. Yine kronik pankreatit olgularında önemli oranda parankim fibrozisine bağlı amilaz salgınım yetersizliği olacağından, serum amilaz düzeyleri akut atak sırasında normal olarak ölçülebilir. Bunların yanında, yükselmiş amilaz düzeyi pankreatit düşünülen durumlarda önemli bir bulgu olsa da spesifik değildir. Akut pankreatit olgularında, amilazın renal klerensi önemli oranda artmaktadır. Serum amilaz düzeyi ile pankreatit şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (18, 21, 23, 28). Serum amilazının pankreas (p-tip) ve tükrük bezi (s-tip) kaynaklı olmak üzere iki tip izoenzimi vardır.

$$\text{Amilaz klirensi} = \frac{\text{İdrar amilazı} \times \text{serum kreatinini} \times 100}{\text{İdrar kreatinin} \times \text{serum amilazı}}$$

Normal değerler: %1-4; Akut pankreatit: >%6

Pankreatik izoamilazı akut veya kronik pankreatit, pankreasın psödokist veya apsesi, pankreatik asit, pankreas tümörleri, pankreas travması, ERCP sonrası,

koledokolitiazis, duodenum ülser perforasyonu, mezenter arter oklüzyonu, ileus, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde yüksek saptanabilir.

Tükrük izoamilazı kabakulak, sialadenit gibi tükrük bezi kökenli enfeksiyon, alkolizm, radyasyon, over kaynaklı tümör veya kistler, dış gebelik rüptürü, prostat tümörleri, akciğer kanseri, diyabetik ketoasidoz, akrep sokması, makroamilazemi intrakranial hemoraji, HIV enfeksiyonunda yüksek saptanabilir.

S- tip amilaz 55.000 Da büyüklüğünde makromoleküldür. S- tipi amilazın yükseldiği durumlarda molekül büyüklüğü nedeni ile glomerüler filtrasyona geçemeyeceği için serum düzeyi yükselir iken, idrarda düşük kalacaktır. Bunun yanında serum amilaz düzeyi yüksek ancak pankreatit ile uyumlu klinik tablo yok ise, serum elektroforezi ile enzim tipine bakılabilir. Rutin kullanılan laboratuvar yöntemlerinde her iki tip amilaz birlikte ölçülmektedir.

Lipaz pankreatik kaynaklı olduğundan, akut pankreatit tanısında daha güvenilir görünmektedir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, duodenum ülseri, barsak perforasyonu, mezenter enfarktüsü, ileus gibi hiperamilazemi yapabilen bazı patolojilerde, hiperlipazemi de bulunabilir. Lipaz akut pankreatitin başlangıcından 2-3 gün sonra yükselir, bu da gecikmiş olgularda tanısal değer taşır (23, 27).

Başka laboratuvar bulguları da akut pankreatite eşlik edebilir. Lökositoz, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Yapılan bir çalışmada, serum alanin transaminaz düzeyinin 150 IU/l'nin üzerinde olmasının, %96 oranında biliyer pankreatit ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca elastaz, immünoreaktif tripsin, fosfolipaz A₂, C-reaktif protein, pankreatik spesifik protein gibi serum belirleyicileri de yüksek düzeyde saptanabilir. Bunlara ilave olarak serum Kalsiyum (Ca) düzeyinde, serum albumini ile eşzamanlı düşme gözlenir, ancak iyonize Ca düzeyi çoğunlukla normaldir (18, 23, 36).

Radyolojik Bulgular

Direk karın ve akciğer grafileri; en sık görülen bulgu pankreasa komşu izole bir barsak ansında dilatasyondur. Buna "sentinel loop" denir. Gaz dolu sağ kolon veya transvers kolonda ani bir kesilme görülür. Bu bulgu enflamasyona komşu kolon segmentinde gelişen spazma bağlı olur. Nadir olsa da pankreas kalsifikasyonu ve safra

taşları görülebilir. Akciğer grafilerinde sol diyafram yüksekliği, sol veya bilateral plevral effüzyon görülebilir (18, 21, 23).

Ultrasonografi; safra kesesi ve safra yolu taşlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntemdir. Safra taşlarına sensitivitesi %100'e yakındır. Ultrasonografi akut pankreatit nedeni ile oluşan değişiklikleri %33-90 oranında görüntüleyebilir. Ultrasonografi ödematöz, genişlemiş bir pankreası, peripankreatik sıvı koleksiyonu ve psödokisti gösterebilir. Lokalizasyon olarak pankreasın kolon gazının arkasında kalması görüntülemeyi bozar. Gebelikte ve idiopatik grupta kullanım kolaylığı sağlar (18, 23, 37).

Bilgisayarlı Tomografi (CT); pankreatit tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en önemli yöntemdir. Başlangıç değerlendirmesinde klinik olarak şiddetli akut pankreatit tablosu görülen hastalarda, 72 saatlik konservatif tedavi ile klinik olarak hızlı düzelme göstermeyen veya komplikasyondan şüphe duyulduğunda çekilmelidir. Normal pankreas, pankreatik ödem, peripankreatik enflamasyon, pankreatik veya peripankreatik sıvı koleksiyonu, psödokist, ve apse görülebilir. Lokal komplikasyonların izlenmesinde, enfeksiyonun tespitinde, perkütan iğne aspirasyonunda ve bazen tedavide oldukça faydalıdır. Komplikasyon gelişen olgularda mortalitenin yüksek olması nedeni ile tomografik evreleme ve komplikasyonların erken tespiti, tedavi için oldukça önemlidir (28, 35, 37).

Manyetik Rezonans (MR); akut pankreatit tanı ve evrelemede başarılı bir noninvazif alternatif yöntem olmuştur. Özellikle iyotlu kontrast maddeye karşı allerji veya böbrek yetmezliği durumlarında tercih edilmelidir. Kontrastlı tomografi ile karşılaştırıldığında başarı oranlarının aynı olduğu tespit edilmiştir (37).

Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatikografi; özellikle idiopatik pankreatit olgularında, duktal darlık, ampuller tümör gibi etyolojik nedenlerin tespitinde kullanılır. İdiopatik pankreatit olgularında ERCP ile %30-50 oranında etyoloji tespit edilmiştir. Ayrıca kolanjitin eşlik ettiği pankreatit olgularında erken dönemde tedavi amacı ile sfinkterotomi yapılabilir (18, 26, 27).

2.4.4. Prognostik Kriterler

Akut pankreatit takibinde ağır komplikasyon riski taşıyan hastaların erken tanısı ve buna göre uygun tedavi planlanabilmesi için, bazı prognostik kriterler geliştirilmiş ve bazı serum belirleyicileri tespit edilmiştir. 1974 yılında JH Ranson ve arkadaşları, pankreatitin klinik gidişatı tahmin etmede bazı kriterler belirlemişlerdir. Uygulaması kolay ve güvenilir olduğunu düşündüğümüz Ranson Kriterlerini kendi kliniğimizde de uygulamaktayız.

Ranson'un tanımladığı kriterler 11 faktör içermektedir. Ranson, skorlama sisteminde, hasta ilk başvuruda ve 48 saat sonra olmak üzere iki aşamada değerlendirilir. Başlangıçta yaş, lökosit sayısı, glukoz, Laktat Dehidrogenaz (LDH), Aspartate Aminotranferaz (AST) olmak üzere 5 kriter, 48 saat sonra hematokrit, Ca, Kan Üre Azotu (BUN), parsiyel oksijen basıncı, baz eksikliği ve sıvı defisiti olmak üzere 6 kriter esas alınır. Orijinal Ranson kriterleri alkolik pankreatitli olgular için belirlenmiş, daha sonra biliyer pankreatit olguları da değerlendirilmek üzere modifiye edilmiş, 70 yaş üzeri hastalar için bazı kriterler de ayrıcalık vurgulanmıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2. Ranson Kriterleri (31) (Schwartz, Principles Of Surgery, 1999)

Başvuru anı	İlk 48 saat	Skor	Mortalite
1- Yaş>55	1-Hematokrit düşmesi >%	0-2	% 2
2-Lökosit>16000/ μ L	2-BUN artışı> 5 mg/dl	3-4	% 15
3- Kan şekeri>200 mg/dl	3-Serum Ca< 8 mg/dl	5-6	% 40
4- Serum LDH>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		

Mortalite faktör sayısı ile orantılı artmaktadır. İki veya ikiden az sayıda pozitif ise mortalite %1-3, 4 pozitif faktör varsa %100 mortalite tahmin edilmektedir. Ödematöz ve nekrotizan pankreatit ayırıcı tanısında kullanılan bazı spesifik biyokimyasal belirleyiciler de araştırılmıştır. Nekrotizan pankreatit olgularında serum α_2 makroglobulin seviyesi ve tripsin bağlama kapasitesi düşer, α_1 proteaz inhibitörü ve kompleman C₃ ve C₄ seviyesi yükselir. C-reaktif protein non-spesifik bir akut faz reaktanıdır ve nekrotizan pankreatit olgularında yükselir (18, 23, 24, 28, 38). Serum

amyloid A, prokalsitonin, üriner tripsinojen aktive edici peptid, methemalbumin yeni tespit edilen prognostik parametrelerdir (30, 31,38, 39).

2.4.5. Tedavi

Akut pankreatit tedavisindeki yeni yaklaşımlara rağmen özellikle nekrotizan pankreatit olgularında mortalitede çok anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Akut pankreatit olgularının çoğu hafif klinik tablo ile seyredir. Hastalar ilk 24 - 48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Akut pankreatit olgularında tedavinin esası medikaldir ve intravenöz sıvı desteği, elektrolitlerin düzenlenmesine ve pankreasın sekretuar fonksiyonunun inhibisyonuna dayanır. Kusması ve ağrısı fazla olmayan, klinik tablonun hafif olduğu hastalar dışında, nazogastrik sonda birçok hastaya takılmalıdır. Gastrointestinal motilite düzeline kadar ağızdan beslenme kesilmelidir. Bu süre içinde kan amilaz seviyesi normale gerileyecektir. Bazen hastalar asemptomatik olduğu halde kan amilaz seviyesi yüksek olabilir. Bu dönemde ağızdan beslenme yeniden başladığında hastalar tarafından tolere edilir.

Akut pankreatit olgularında ağrı en önemli semptomdur ve iyi bir analjezi sağlanmalıdır. Bunun için meperidin türevi analjezikler kullanılabilir. Özellikle retroperitona olmak üzere, sistemik enflamatuvar mediatörler aracılığı ile üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı olacaktır. Bu nedenle sıvı açığı yakından takip edilmelidir. Bunun için idrar sondası en az 24 saat takılı tutulmalı ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'in üzerinde olmalıdır. Yeterli hematokrit ve kan hacmini sağlamak, renal fonksiyonları korumak amacı ile albumin, taze donmuş plazma ve kan gibi kolloid sıvılar ve kristaloidler tercih edilmelidir. Erken resüsitasyonu 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. Çoğunlukla hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz görülür. Hipokalsemi görülebilir ve kardiyak aritmilere neden olabileceğinden acil parenteral tedavisi gerekir. Özellikle alkolik hastalarda sık olmak üzere hipomagnezemi görülebilir ve tedavisi gerekir.

Hastaların %30'unda arteriyel hipoksi görülür ve O₂ desteğine ihtiyaç duyulur. Bazı hastalarda ise ARDS gelişir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulur (18, 21, 23). Komplike olmayan akut pankreatit olgularında antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bazı

araştırmacılar enfeksiyonu önlemek için proflaktik antibiyotik kullanımını savunur iken bazılarında bunun enfeksiyon riskini daha da arttıracakını ifade ederler (26, 28, 32, 40, 41). Nekrotizan pankreatit olgularında ve biliyer obstrüksiyonda, antibiyotik kullanımı önerilmektedir (18, 23). Pankreatik sekresyonu azaltmak için kullanılan atropin, antikolinergikler, somatostatin, kalsitonin, glukagon, H₂ reseptör blokörleri, proteolitik enzim inhibitörleri gibi ilaçların bir yararı olmadığı anlaşılmıştır (28).

Parenteral beslenmenin özel bir faydası görülmemiştir. Uzun süreli ağızdan beslenemeyen ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı hastalarda kullanılabilir (18, 21, 23).

Biliyer pankreatit olgularında patolojiye neden olan taş, genellikle kendiliğinden duodenuma düşer. Eğer serum bilirubin değeri 4 mg/dl'den yüksek, alkalin fosfataz değeri yüksek ve hastanın klinik bulguları 24 - 36 saatte gerileme göstermiyor ise 48 saat içinde ERCP ile sfinkterotomi yapılabilir. Eğer endoskopik sfinkterotomi yapılamıyor ise uygun hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir. Akut pankreatit olgularında ek olarak kolanjit mevcut ise, erken ERCP önerilmektedir (18, 23, 28). Biliyer pankreatit olgularında klinik bulgular genellikle 2 veya 3 günde düzelir ve erken dönemde laparoskopik veya açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Ağır ataklar görülen biliyer pankreatit olgularında taburcu olduktan sonra en az 6 hafta beklemek gerektiği ve bu süre içinde enflamasyon yatıştıktan sonra düşük bir mortalite riski ile kolesistektomi yapılması önerilmektedir (23).

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, kolesistostomi veya T - tüp uygulanabilir (23).

Komplikasyon görülmeyen biliyer olmayan pankreatit olgularında cerrahi tedavi gerekli değildir. Nekrotizan pankreatit olgularında nekrozun enfeksiyonu veya apseleşmesi cerrahi için endikasyondur. Steril nekroz varlığında medikal tedavi yapılır. Enfeksiyonun varlığı CT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyonu ile tespit edilebilir (18, 23, 28).

2.4.6. Komplikasyonlar

Akut pankreatitin komplikasyonlarını lokal komplikasyonlar ve sistemik komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında toplayabiliriz.

Lokal Komplikasyonlar

Pankreatik Nekroz; nekroz sadece pankreasa sınırlı kalmayabilir ve retroperitoneal bölgeye ilerleyebilir. Nekroz steril olabileceği gibi intestinal bakterilerle enfekte olup, prognozunu kötüleşmesine neden olabilir. Nekrotizan pankreatitlerin %40-70'inde enfeksiyon görülebilir. Bakteriyel spektrum intestinal flora benzer ve gram negatif bakteriler çoğunluktadır, ancak anaerob bakteriler ve mantarlarda sorumlu olabilirler (28, 42, 43). Pankreatik nekroz gelişmesi ile klinik tablonun kötüleşmesi olasılığı artar ve objektif tanı kriterleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Dinamik kontrastlı karın tomografi en uygun tanı yöntemidir. Pankreatik nekroz ise kapiller dolaşım bozukluğuna yol açarak, pankreasta fokal veya yaygın kontrastlanma yetersizliği nedeni ile heterojen görünüme neden olur. Bunun yanında klinik kullanımı sınırlı olan C reaktif protein, polimorfonükleer nötrofil elastaz, tripsinojen aktive edici peptid gibi biyokimyasal serum belirleyicileri de nekroz tanısında kullanılabilir (23, 38, 39, 42). Makroskopik olarak fokal veya diffüz şekilde pankreatik parankim veya peripankreatik yağ nekrozu görülür. Pankreatik ve peripankreatik dokuda hemoraji olabilir. Nekroz tüm pankreası nadiren kapsar ve genellikle merkezde korunmuş bir alan bulunur. Nadiren loküle olabilen yağ nekrozu, psödokist veya steril apse gibi yanlış tanımlara yol açabilir (18, 23, 28). Pankreatik enfeksiyon olgularının birçoğunda barsak lümeninden pankreatik nekrotik dokuya bakteri translokasyonu ile olmaktadır. Bakteri translokasyonuna neden olarak azalmış barsak motilitesi, mukozal bariyer hasarı ve baskılanmış immün sistem olarak gösterilmektedir. Ağızdan beslenmenin kesilmesi ve uzun süreli total parenteral nutrisyon ile beslenmenin barsak mukozasında atrofiye neden olması ve aynı zamanda beslenme olmadığı için mikrosirkülasyonun bozulması iskemiyeye neden olması barsak duvarından bakteri translokasyonuna neden olur. Bakteriyel translokasyon dışında nadiren akciğer, üriner sistem, safra yolları, duodenum ve santral venöz kateterler nedeni ile de enfeksiyon oluşabilir (18, 28, 42- 44).

Pankreatik apse; genellikle enfekte nekrozdan sonra tespit edilir. Klinik şikâyetlerin başlamasından yaklaşık 4 hafta sonra oluşur. Hastalar, sistemik sepsis, bulguları az olmakla beraber klinik olarak septik görünürler. Püü varlığı, pozitif bakteri veya mantar kültürü, çok az veya hiç nekroz olmaması apseyi, enfekte nekrozdan ayırmada yardımcıdır. Pankreatik apse ve enfekte nekroz ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü organ yetmezliği ve dolayısı ile mortalite enfekte nekrozda iki kat daha fazla görülür (18, 21, 23, 28, 42, 43). Bilgisayarlı tomografi sıvı kolleksiyonunu gösterir fakat bunun psödokist ile ayırımı yapılamayabilir. 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 materyal yüksek yoğunlukta ise, perkütan drenajı takiben hızlı bir düzelme olmuyor veya CT bulgusu olarak apseye komşu önemli derecede nekroz var ise cerrahi drenaj gereklidir. Mortalite yaklaşık %20 oranındadır (23, 37).

Psödokist; akut pankreatit olgularında %6 oranında görülürler. Psödokist oluşumu şikâyetlerin ortaya çıkmasını takiben genellikle 4 hafta veya daha fazla süre gerektirir. Bu nedenle 4 haftadan daha kısa sürede oluşmuş ve kapsülden yoksun sıvı kolleksiyonları akut sıvı kolleksiyonu olarak tanımlanmalıdır. Psödokistlerin 1/3'ü pankreas başında, 2/3'ü gövde ve kuyrukta oluşur (18, 23, 28, 42, 43).Psödokist klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, abdominal kitle ve hassasiyet, sarılık, asit, vena cava inferiora bası nedeniyle bacaklarda masif ödem, transvers kolon basısına bağlı ileus, enterik fistüle neden olabilir. Laboratuvarda ise inatçı bir amilaz yüksekliği görülür (18, 21, 23). Psödokist olgularında tanı için, radyolojik olarak ultrasonografi ve CT kullanılır. Ameliyat öncesi dönemde psödokist hakkında anatomik bilgi edinebilmek amacı ile rutin olmamakla birlikte ERCP yapılabilir (23, 37). Psödokistlerin %40'a yakın önemli bir kısmı spontan olarak geriler. Gerilemeyen kistler eğer 5 cm'in altında ise ve komplikasyon gelişmemiş ise cerrahi endikasyon yoktur. Bu hastalar 3-6 aylık periyodlarla USG ile takip edilirler. Semptomların başlaması, kistin büyüklüğünde artış veya komplikasyon gelişmesi cerrahi tedavi gerektirir. Akut pankreatit sonucunda oluşan ve cerrahi girişim planlanan psödokistlerde kist matürasyonu için 4-6 hafta beklenmelidir (18, 21, 23, 26, 28). Psödokistlerde, genellikle tercih edilen yöntem internal drenajdır. Bunun için,

kistojejunostomi, kistogastrostomi, kistoduodenostomi yapılabilir. Eğer kist enfekte ise kistogastrostomi tercih edilmelidir, ancak cerrahi teknik olarak internal drenaj uygun değil ise eksternal drenaj uygulanmalıdır. Psödokist, mide ve duodenuma komşu ise endoskopik olarak transpapiller veya transenterik yolla drenaj uygulanabilir (18, 21, 23, 26).

Sistemik Komplikasyonlar

Akut pankreatit olgularında akut respiratuvar distress sendromu (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. Pankreatitlerde böyle ciddi bir sıvı-elektrolit imbalansının olması, kana geçen pankreas sekresyonlarının vazoaktif olması ve sistemik dolaşımda kaotik vazokonstriksiyon/vazodilatasyonlara neden olması ile açıklanmaktadır.

Akut böbrek yetmezliği akut pankreatitin ikinci yaşamsal komplikasyonudur. Pankreas sekresyonlarının renal damarlarda oluşturduğu vazokonstriksiyon sonucu geliştiği sanılmaktadır.

Multi organ yetmezliği pankreasın sekonder enfeksiyonu veya sepsis'in sistemik etkileri sonucu gelişir. Kolondan bakteri translokasyonu, endotoksinlerin absorpsiyonu ve bunların sistemik etkileri önemlidir. Ayrıca enflamasyon gösteren pankreastan salınan ve sistemik dolaşıma geçen pankreatik proteazların, fosfolipaz A, TNF- α , interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve PAF gibi enflamatuvar sitokinlerin de sistemik komplikasyonlara katkısı bulunur. Peritoneal lavajın önemi, bu lokal salınan ve sistemik etki yapan sitokinlerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlamasıdır. Yoğun medikal tedaviye rağmen tedaviye direnç gösteren olgularda drenaj amaçlı cerrahi girişim gerekebilir. Akut pankreatit olgularında görülen mortalite, sistemik organ yetmezlikleri ile ilişkilidir. Akciğer yetmezliği en sık görülen organ yetmezliğidir ve sıklıkla multiorgan yetmezliğinin bir işaretidir. Nekrotizan pankreatit olgularında solunum yetmezliğinin bulguları semptomların başlamasından birkaç saat sonra görülebilir. Bunların dışında hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolik ve

elementer komplikasyonlarda görülebilir. Bazı hastalarda sekonder kalıcı diabet gelişebilir (18, 21, 23, 28, 42).

Pankreas sekresyonları retroperitoneal alana ve/veya intraperitoneal alana yayılabilir. Bu durum retroperitoneal yada intraperitoneal fibrozis, adezyonlar ve hatta kanamalara yol açabilir. Ancak pankreas sekresyonlarına bağlı intra abdominal kanma çok nadirdir. Pankreatitli bir olguda trombosit sayısı düşüyorsa, bunun en sık nedeni V. Splenika trombozudur. Böyle hastalarda V. Splenika mutlaka radyolojik olarak görüntülenmelidir. Klasik olarak total Ca düzeyi 8.0 mg/dl'nin altına inmedikçe veya semptom vermedikçe tedavi etmeye gerek olmadığı kabul edilir. Ca tedavisine rağmen hipokalsemi bulguları düzelmeyorsa veya Ca seviyesi yükselmeyorsa asidoz veya hipomagnezeminin olabileceği, hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalseminin düzeltilmeyeceği bilinmelidir. Periton içindeki pankreatik sekresyon retroperitoneal alandan ya da transdiyafragmatik olarak plevraya geçmesi durumunda plevral efüzyon gelişir. Torasentezle alınan sıvıda amilaz bakılması ile kesin tanı konulur. Bu efüzyonun en önemli özelliği sıvı geçişinin sürekli devam etmesi nedeniyle bu hastaların geçici tüp torakostomiden yarar görmemeleridir. Akut pankreatit tamamen düzelmeden bu sorun da çözülmez.

2.5. Akut Pankreatitte Deneysel Modeller

Akut pankreatitin deneysel modelleri invivo, invitro ve exvivo yöntemler olmak üzere üç şekilde yapılır (45). Tablo 3'te deneysel model tipleri belirtilmiştir:

Tablo 3. Akut Pankreatitte Deneysel Modeller

İnvivo Modeller	İnvitro Modeller	Exvivo Modeller
1-İmmünolojik 2-Sekretuar bir ajanla indüklenen 3-Diyetle indüklenen 4-Duktal enjeksiyonla indüklenen 5-Duktus ligasyonu ile indüklenen 6-Mikrovasküler olarak indüklenen	1.İzole organ perfüzyonu 2.Hücre kültürü	Hücresel Sistem

2.5.1. İnvivo Modeller

İmmünolojik Pankreatit

1955 yılında Thal tavşanların pankreasında Arthus reaksiyonu ile değişik derecelerde indüklemeye yapmıştır(32). Hayvanlara başlangıçta 1 gr IV ovalbumin (20ml salin içerisinde) vermiş sonra da 5 günlük aralarla SC olarak 200mg vermiştir. 4. hafta da sensitize olan hayvanların pankreasına 0,5ml ovalbumin intraduktal olarak verildiğinde akut interstisyel pankreatit oluştuğunu gözlemiştir. Sekizinci hafta hayvanların ileri derecede sensitize olduğunu düşünerek yine 0,5ml ovalbumin intraduktal vererek pankreatik nekroz oluşturmuştur. Thal bu modellerin insanda interstisyel ve nekrotik formlara karşılık geldiğini söylemiştir(32). Diğer taraftan meningokok ve E. Coli endotoksinleri tavşan pankreasına intraduktal olarak verilmiş, bundan 24 saat sonra aynı toksinin 1/40'lık dilüsyonundan 2cc'lik miktar IV olarak verilerek Schwartzmann reaksiyonu oluşturulmuştur(33). İkinci enjeksiyondan 4-24 saat sonra tüm hayvanlar ölmüştür ve bu da akut hemorajik pankreatit modeli olarak yorumlanmıştır. Bu modellerdeki esas problem diğer organ sistemlerinde oluşan nonspesifik generalize immünolojik cevap ve yüksek derecede olan erken mortalitedir. Daha sonraları Nevalainen daha yeni bir model bulmuştur(34). 1ml taze tavşan serumu hem intraperitoneal olarak hem de pankreatik duktus içerisine (ratlarda) verilmesi akut nekrotizan pankreatit yapmaktadır. Bu muhtemelen kompleman aracılığı ile olan bir etkidir. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda kısa süre içerisinde oluşan membran hasarının osmotik hasara, hücre ölümüne ve asiner hücrelerin nekrozuna yol açmaktadır (45).

İmmünolojiye dayanan daha birçok modeller de bildirilmiştir. Bunlar asiner hücre anti serumlarının ratlara intraduktal verilmesiyle başlangıçta orta derecede bir inflamatuvar cevap ortaya çıkartan ve 16 saatten sonra da ekstra pankreatik yağ nekrozları ile birlikte şiddetli pankreatitlerin oluştuğu bir modeldir. Lezyonların nonspesifik oluşu ve dereceli bir cevap alınamayışı yüzünden immünolojik modeller geniş çapta kullanılmamaktadır. Cerrahi de bu modele fizyopatolojik ve morfolojik açıdan yaklaşılabilen veya benzetilebilen durum toksinlerin veya ilaçların sebep olduğu erken ödematöz akut pankreatitlerdir. Bu modellerin diğer bir dezavantajları da önemli

ölçüdeki endokrin etkisidir. Bu modelde Langerhans adacıkları da olaya katılmaktadır ve bu da sekonder diabet yapmaktadır. Sekonder diyabetlerin alındığı klinik akut pankreatitlere yaklaşım için bu model bu yan etkisi nedeniyle bir avantaj kazandırabilir (45).

Sekretuar Bir Ajanla İndüklenen Pankreatit

Ratlarda pankreatit, SC veya IV olarak verilen ve pankreatik asiner otoliz yapacak seviyelere kadar proteolitik enzimleri arttıran ajanlarla indüklenebilir. Bu ajanların IV yolla verilmesi santral venöz kanülasyon gerektirmektedir. Cerulein saatte kg başına 5 ila 10 µgr dozunda 4 ila 24 saatlik periyotlarda salın solüsyonu içerisinde IV olarak verilebilir ya da saatte kg başına 50µgr kadar çıkan dozda 3 saat boyunca SC olarak verilebilir. Bu modelde progressif interstisyel ödem oluşmaktadır. Ödem infüzyondan 1 saat sonra başlamakta ve 12. saatte maksimum olmaktadır. Plazma amilaz seviyeleri 3,6 ve 12 saatlik infüzyonlarda kontrol değerlerine göre giderek artmakta ve 10 katına ulaşmaktadır. Ancak 24 saat sonra pankreatik lobüller ceruleinin in vitro etkisine total olarak duyarsız kalmaktadırlar. Ratlarda cerulein ile indüklenen pankreatit, ARDS benzeri akciğer injürisi oluştururlar. Burada artmış pulmoner mikrovasküler permeabilite vardır ve alveoler hücre injürisinin histolojik görüntüleri oluşur (45).

Bu model bir takım avantajlar getirmektedir. Bir kere pankreatit derecesi kolaylıkla kontrol edilebilmektedir ve bu seviye sınırlandırılabilir. Bu model ratta, farede ve köpekte uygulanabilir. Bu model diyetle indüklenen bir model eşliğinde de uygulanabilir. Böyle bir modelde lizozomal hidrolazlar ile tripsinojen aktive edilmekte ve pankreatitte alternatif bir patogenez ortaya çıkmaktadır (45).

Cerrahi akut pankreatitteki asiner hücrelerin strüktürel değişiklikleri, ratlardaki hormon ile indüklenen pankreatitteki birçok özelliği paylaşmaktadır. Bu model pankreatite bağlı gelişen pulmoner injürinin patogenezinin araştırılmasında da kullanılabilir. Pulmoner injürinin strüktürel görünüşü ARDS'nin erken evrelerinde görülen ile aynıdır. Özellikle polimorfonükleer lökositlerin pulmoner mikro damarlar içerisinde kümelenmesi hormon ile indüklenen pankreatitlerin erken evresinde görülmektedir ve bu, pankreatite bağlı akciğer injürisinin patogenezinde önemli bir

faktör olarak gösterilmektedir. Cerulein sağlıklı insanlarda supramaksimal dozlardaki infüzyonu serum amilaz seviyesindeki yükselmeyi de içeren pankreatitin işaretlerini ortaya çıkarmaktadır. Bu supramaksimal stimülasyon modelleri tedaviden ziyade asiner fonksiyonların selüler çalışmaları alanında uygundur (45).

Bu model genelde ödematöz pankreatitin erken safhalarını değerlendirmede kullanışlıdır ve pankreatit fizyopatolojisindeki endokrin değişikliklerin (sekretin ve kolesistokinin seviyeleri gibi) değerlendirilmesinde kolaylık sağlar. Bu model aynı zamanda nekrotizan pankreatitin çok erken evrelerinde yapılan kontrastlı komputere tomografinin pankreatik nekrozu daha da kötüleştirebileceğini göstermek amacıyla da kullanılabilir. İnsanlar üzerindeki bu çalışmanın sonuçları da ilgiyle beklenmektedir (45).

Diyetle İndüklenen Pankreatit

Nekrotik akut hemorajik pankreatit dişi farelerde kolinden kısıtlı etioninden destekli diyet kullanılarak indüklenmiştir (CDE diyeti). Erkek fareler DL-etionin içeren CDE diyeti ile indüklenmeye hassas bulunmamıştır. Cinsiyet farkı östrojen etkisine veya nötralize aktif pankreatik enzim kapasitesinin azalmasına bağlı olabilir. Pankreatik ve peripankreatik inflamasyonun makroskopik ve histolojik görüntüsü diyetle indüklenen pankreatitin klinik ve biyokimyasal seyri kadar insan hastalığının tablosunu yansıtmaktadır. Asit, asidoz, hipoksi ve hipovolemi hem bu modelde hem de insan pankreatitinde bulunmaktadır. Bu model pankreatit, oksijenden derive edilen serbest radikal hasarının çalışılması için uygundur. Dezavantajları ise zedelenmenin miktarının cinsiyet, yaş, farenin ağırlığı, CDE diyetinin alımının gruplar arasında eşit olması gerektiğidir. Bununla birlikte bu model muhtemelen akut hemorajik pankreatit için en basit çalışmadır. Diğer dezavantajları yağlı karaciğerin ve parotitis gibi multiple organ yetmezliğinin ne kadar olduğunun kesin olmamasıdır. Belirgin hiperglisemi ve hipokalemi ile birlikte endokrin bozukluk vardır. Pankreatik ve peripankreatik inflamasyonun makroskopik ve histolojik görüntüsü klinik ve biyokimyasal gidiş kadar diyetle indüklenen pankreatitte insan hastalığını yansıtmaktadır (45).

Duktal İnjesiyonla İndüklenen Pankreatit

Düşük basınçlı duktal perfüzyonu modeli, bir başka seçenektir. Laparatomiden sonra pankreatik duktus bezin baş ve kuyruğundan kanüle edilip sodyum glikodeoksikolat 15mmol/l, akut ödemli pankreatit oluşturmak için 0,5ml/saat verilir. Ana pankreatik kanal, etanolün intragastrik verilmesi, pankreatik sekresyonun tıkalı kanala stimülasyonu veya akut hiperkalsemi yaratılması ile geçirgen hale getirilebilir. Aktif pankreatik enzimlerin bir kateter yolu ile kanala perfüze edilmesi akut ödematöz pankreatit yapar. Prostaglandin E2'nin simultan infüzyonu akut hemorajik pankreatit oluşturur. Histolojik olarak pankreatitin karakteristik değişiklikleri 24 saat sonra görülür. Bunlar nekroz, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, hemoraji ve ödemdir. IV sekretuar tekniğin daha ileri avantajı pankreatik sıvı üretiminin ve kanal basıncının ölçülmesini sağlamasıdır. Bir başka teknik de pankreatik kanala 0,6ml sodyum taurokolat (%1,2-5 solüsyon) verilerek ratlarda pankreatit oluşturulabilir. Bu model pankreatik sıvının analiz için toplanmasına olanak sağlar, fakat basınç kayıtları teknik olarak zordur. Bir diğer model de intraduktal düşük konsantrasyonda glikodeoksikolik asid ile birlikte IV cerulein enjesiyonu yapılarak orta derecede şiddetli, akut pankreatit geliştirilir. Bu bezin bütün alanlarını etkiler ve çabuk yapılabilir (45).

Bu modeller pankreatit gelişimini düşük morbidite ve mortalite hızları ile (%5-10) sağlar. Ödematöz veya hemorajik pankreatit farmakolojik manüplasyonla yaratılabilir. Bu düşük basınçlı duktal perfüzyon modelinde şu etyolojik faktörlerin oluşturduğu pankreatit modeline karşılık gelir: pankreatik kanal obstrüksiyonu, safra reflüsü, etanol alımı ve hiperkalsemi. Histolojik değişiklikler ve oluşan pankreatit süresi, insanda gelişen pankreatite çok benzerlik gösterir. Kedilerde bu modellerle oluşturulan akut pankreatit 12 saat civarında gelişip bir haftadan az sürer. Bu model akut pankreatit; infekte nekrotik pankreatitin sistemik etkileri ve intraselüler erken patogenetik değişiklikleri açıklamak üzere kullanılmıştır. Temel dezavantajları kompleks oluşu, pahalı oluşu ve düşük mortalite oranı nedeniyle ölümün bir son nokta olarak değerlendirilememesidir (45).

Duktus Ligasyonu İle İndüklenen Pankreatit

Pankreatit, basit bir şekilde safra kanalının çevresine, tam duodenuma girdiği noktada bir ligatür yerleştirilerek indüklenebilir. Bu farede posthepatik obstrüktif sarılık ve kolanjite neden olduğu kadar erken pankreatit de oluşturur. Farede ana biliopankreatik kanalın ligasyonu, hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve akciğer, mide ve böbrek mikrotrombozu ile multiple organ yetmezliği klinik sendromunu oluşturabilir (45).

Başka çalışma grupları, sadece pankreatik kanalı veya safrayı ve pankreatik kanalı ayrı ayrı ya da ana biliopankreatik kanalı bağlayarak hemorajik nekrotizan pankreatit oluşturmuşlardır. Bu seriler akut pankreatit ana kanal teorisine yeni kanıtlar eklemiştir. Bu deneysel modelde pankreatit patogenezi için safra reflüsünün gerekli olmadığı görülmektedir (45).

Bu modelin avantajı basitliği, nonspesifik sistemik etkilere sebep olabilecek ilaç kullanımından sakınılması ve ayrıca teorik olarak bilier pankreatik reflü ile olan akut bilier pankreatitin doğal seyri ile paralellik göstermesidir. Kanal ligasyonunun bir başka çeşidi Seidel (35), Pfeffer (36) 'in kapalı duodenal loop modelidir. Kısaca duodenumun ilk 10cm'si anestezi altındaki köpekte pilorun hemen distalinden ve duodenumun ikinci ve üçüncü kısmından bölünerek izole edilir. Ana safra kanalı bağlanır ve gastrik akımı yeniden oluşturmak için gastroduodenostomi yapılır. Dört saatte pankreatik ödem, 9 ila 12 saat arasında hemorajik pankreatit meydana gelir. Oluşturulan pankreatitin benzer mekanizması klinikte aktif pankreas enzimlerinin duodenopankreatik reflüsü ile duodenal loopun aşırı distansiyonu ile oluşur (45).

Kanal ligasyonu ile indüklenen pankreatitin temel klinik gidişi, Polya tipi gastrektomiyi takiben oluşan pankreatitle korelasyon göstermesidir. Bununla birlikte model teknik olarak hantal ve pahalıdır. Gastroduodenostomiye ihtiyaç göstermeksizin, gastrointestinal devamlılığı yeniden oluşturmak üzere kapalı duodenal loopu çaprazlayan bir plastik tüpün kullanıldığı modifiye bir modelde, klasik Pfeffer modelinden daha ucuz ve daha kolay olmasına rağmen eşlik eden duodenal duvar nekrozu ve pankreatik ve peritoneal sepsis sıklıkla bu modeli komplike hale getirerek sonuçların yorumunu güçleştirir (45).

Mikrovasküler Olarak İndüklenen Pankreatit

Klinik akut pankreatitin erken patofizyolojisinde bu mikrovasküler değişikliklerin önemli olabileceğine inanılmakta olup belirli modeller bu mekanizmaya bağlı olarak geliştirilmiştir. Akut hemorajik pankreatit kısmi olarak farenin pankreasının arteriyel dolaşımı tıkanarak indüklenebilmektedir. Splenik arter stereomikroskop altında mikrokanül ile kanüle edilir. Artere 20 µm çaplı polistren mikrosferler (0,5ml) (yaklaşık 200 000 damla) infüze edilir. Kanül yerleştirilir ve damar bağlanır. Pankreastaki değişiklikler immünohistokimyasal tekniklerle 30 dk. gibi erken bir sürede saptanır. Böylece belirgin ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji ve dokudaki yağ nekrozu olayları 24 saat boyunca daha iyi izlenir. Bu tekniğin önemli bir avantajı % 10'dan az mortalite gibi düşük bir mortalite hızı olmasıdır. Bu modelin 3 haftadan sonra kronik aktif pankreatit geliştirebileceğini öneren kanıtlar da vardır.

Direkt pankreatik arteriyel veya venöz oklüzyonu içeren daha eski modeller kullanılmamaktadır. Pankreatik mikrodolaşımın bozulmasıyla pankreatitin indüksiyonu klinikte nadir bir olaydır. Poliarterit ve benzer durumlarda görülebilir, koagülopati ve mikrovasküler trombozun bir sonucu olarak akut pankreatitte görülebilen mikrodolaşım bozukluğu nedeniyle ilgi çeker. Daha ötesi bu model daha kronik çalışmalar için adapte edilebilir ve akut relaps gösteren pankreatit çalışmalarında uygun kullanım sağlayabilir. Diğer bir avantajı minimal endokrin bozukluklar olup, adacıklar korunur ve kanal basınç değişikliklerini içermez (45).

2.5.2. İnvitro Yöntemler

İzole Organ Perfüzyonu

Bu model Johns Hopkins laboratuvarlarında araştırılarak geliştirilmiştir ve yayınlanmış verilerin çoğu bu enstitüde yapılmıştır(37). Köpekte yapılan bu modelde, kısa duodenumun güdüklü pankreas izole edilerek, splenik arter, superior mezenterik arter ve portal vene perfüzyon kateterleri yerleştirilir. Pankreatik kanal kanüle edilir. Bu doku, ısı ve nemin kontrol edildiği koşullarda, oksijene edilmiş perfüzyon devresine bağlanır (45).

Bu model ile ve sekretin stimülasyonu, serbest yağ asidi infüzyonu ya da 2 saatlik sıcak iskemi ile kısmi kanal obstrüksiyonu oluşturularak, safra taşı, alkolik ve iskemik pankreatit modelleri oluşturulabilir. Bu modelin sistemik değişikliklerden bağımsız olduğu tartışılabilmesine rağmen, 4 saatlik sürede fonksiyonel engellemeye neden olan, ağır işleyen ve hatalı bir yöntemdir. İnsan hastalığı ile benzerliği kısıtlıdır (45).

Organ Kültürü

İn vitro explant bir modelde tavşan kullanılarak, etanol ile pankreatik ekzokrin sekresyonun kontrolü çalışmaları vardır. Bu tek başına pankreatit çalışmaları için uygun değildir (45).

2.5.3. Exvivo Yöntemler

Hücresel Sistem

Pankreatitin moleküler ve hücresel patolojisi deney modelleri ve insandaki otopsi çalışmaları ile henüz çözülmemiştir. Pankreas kanseri araştırmalarında hücre serileri kullanılabilir. Pankreatik explantlardan elde edilen benzer serilerde, toksik stimulus, sitokinlerin gen transkripsiyonu ve ısı şoklu proteinler gibi hücresel ve erken moleküler olayları araştırmada kullanılabilir. Böylece izole selüler tutulumun, tüm organ hasarına dönüşümün ayrıntılı mekanizmaları açığa çıkarılabilir. Bu yaklaşımın avantajı insan pankreasının direkt olarak çalışılabilmesidir. İnsan kadavra pankreas explantlarından (1-2mm'lik) organ kültürü yapılabilir. 2mm/l metünitrozüre ile haftada 2 kez 1 saatlik muamele ile 6 ay kültüre edilir. Kültürün 0, 2, 4, 8, 12, 16 ve 26 haftalardan sonraki klonal büyümeleri tripsin ile dağıtılabilir ve hücre serileri geliştirilebilir. Bunlar toksik stimulusa akut inflamasyon cevabının patogenezi için kullanılabilir (45).

Bütün ex vivo modeller akut cerrahi pankreatitin tüm sistemik gidişinin çalışılmasında kısıtlı rol alırlar. Sistem tamamen izole edilebildiği için, modeli karıştırabilecek herhangi bir endokrin bozukluk olmaması potansiyel bir avantajdır (45).

2.5.4. Modellerin Standardizasyonu

Deneysel modeli değerlendirmek için objektif tablolar vardır, ilk olarak serum amilaz ve lipaz düzeyleri çeşitli tekniklerle ölçülebilir. Bu yöntemler basit ve ucuzdur ve pankreatik asiner hücre zedelenmesini gösterir. İkinci olarak, pankreatitin tanısı için histolojik değerlendirme gereklidir. Ödemi, inflamatuvar infiltrasyonu, yağ nekrozunu, parenkimal nekrozu ve hemorajiyi değerlendirmek için bir skorlama sisteminin kullanılmasıyla objektivite sağlanır. Dokular parafinle muamele edilmiş pankreas boyunca alınır. Üçüncü olarak, pankreatit ve ölüm arasındaki zaman intervali her zaman belirlenmelidir. Dördüncü olarak, her bir modelin spesifik morbiditesi ek kan ölçümleri ile (serum Ca, üre, glikoz gibi) değerlendirmelidir.

Histamin ve çeşitli enzimlerin ölçümünü içeren daha kompleks testler belli bir organ yetmezliği ile ilgili ayrıntılı bilgi sağlayabilir. Beşinci olarak, konvensiyonel ışık mikroskopisine ek olarak standardizasyon için daha iyi olan elektron mikroskobu, immünohistokimyasal ve otoradyografi kullanılabilir. Sonuç olarak, özellikle terapötik ve cerrahi yaklaşımların çalışıldığı daha büyük modellerde, fizyolojik takip bazen yapılabilir. Köpekler, domuzlar ve tavşanlar için sol ventrikül basıncı, sistemik arteryel basınç, pulmoner arteryel basınç, kardiyak output, kalp hızı ve kan akımı çalışmaları rapor edilmiştir.

2.5.5. Bireysel Modellerin Seçim Kriterleri

Akut pankreatite farklı yaklaşımları incelemek için, farklı modeller kullanılabilir. Genellikle akut pankreatitin terapötik çalışmasından ziyade patolojik ve morfolojik çalışmasında deneysel modeller daha uygundur (38).

2.5.6. Pankreatitin Etiyolojisine Uygun Model Seçimi

Duktus injeksiyonu veya ligasyonu modellerinin safra taşı pankreatitine, diyetle veya sekretuar olarak indüklenen pankreatit, alkolik pankreatit modellerine benzediği ileri sürülmüştür. Ancak bu bakış açısı tartışmalıdır (39).

2.5.7. Pankreatitin Morfolojisine Uygun Model Seçimi

Pankreatitin üç ana morfolojik tipi ödematöz, nekrotizan ve hemorajiktir. Son ikisi sıklıkla birlikte sınıflandırılır. Birçok model bu varyasyonların birisine benzerlik gösterir. Örneğin; ödematöz pankreatit için cerulein stimülasyonu ve duktal ligasyonun belirli formları iyi modeller oluştururken, nekrotizan pankreatit için CDE diyeti veya duktal injeksiyon daha çok tercih edilir (30). Özellikle düşük basınçlı duktal perfüzyon modelleri kedilerde akut pankreatit oluşturmada uygundur. Aktif pankreatik enzimler ana pankreatik kanal içinden perfüze olur ve akut ödematöz pankreatitle sonuçlanır. Aynı anda prostaglandin E2 infüzyonu akut ödematöz pankreatiti akut hemorajik pankreatite çevirir. Yukarıda tanımlanan mikrovasküler mikrosfer modeli akut nekrotizan pankreatit oluşturur ve kronik hastalık çalışmalarında uygulanabilir.

2.5.8. Hayvanlarla İlgili Model Seçimi

Daha küçük hayvan modelleri ucuz, uygun ve tekrarlanabilir. Cerulein modeli ödematöz pankreatit için temel bir sistem olarak önerilir ve CDE diyet modeli nekrotizan pankreatit için dişi farelerde uygundur. Bununla birlikte kemirici hayvan modelleri sadece morfoloji ve patogenezi çalışmaları için uygundur. Mikrovasküler mikrosfer modeli yukarıdaki tekniklere ilave olarak kullanılabilir. Tedavi çalışmaları için düşük basınçlı duktal perfüzyon tekniği gibi daha büyük köpek ya da kedi modelleri önerilir. Bununla birlikte daha büyük modeller, daha pahalı ve karmaşıktır. Gelecekte in vitro explant modellerinde daha çok araştırmayı başarmak mümkün olabilir.

Her bir deneysel model insanlardakine benzer değişik derecelerde pankreatitin farklı tipleri ile sonuçlanır. Akut pankreatitte değişik terapötik ajanlar ile tekrarlanarak yapılan incelemelerde (30), hayvan çalışmalarının %81'de survival oranında bir düzelme gösterilirken, insan çalışmalarının %10'undan daha azında herhangi bir fayda gösterilememiştir. Bununla birlikte hayvan çalışmaları klinik pankreatitte bozulan mekanizmayı aydınlatır. Eğer deneysel modellerde yeni ajanlar kullanılıyorsa, su üç durumun farkında olunması önemlidir.

1. Hayvan modeli ve insan hastalığı arasındaki patogenezi farklı olabilir.

2. Hastalık her ikisinde aynı olsa bile yapılan tedaviye, insana göre hayvanlarda farklı cevap ortaya çıkabilir.
3. Modelde pankreatit başlatıldıktan sonra tedaviye başlamak gerekir. Çünkü insanlardaki erken pankreatitlerde bile klinik durum patolojik olayların başlamasından 24-36 saat sonra kendini gösterir (45). Ayrıca şu da akılda tutulmalıdır ki hayvan modelleri için, patoloji, morfoloji ve tanının birlikte araştırıldığı modeller en önemlileridir.

Sonuç olarak; ideal hastalığı yaratan tek bir deneysel akut pankreatit modeli yoktur. Tüm teknikler bir arada düşünüldüğünde, klinik araştırma için bir zemin yaratılabilir (40).

2.6. Serbest Oksijen Radikalleri

Canlıların çoğu yaşamlarının devamı için moleküler oksijene mutlak gereksinim duyarken, anaerobik canlılar için oksijen yaşamı sınırlayan faktördür (41). Çevremizde moleküler oksijenin sürekli varoluşu, birçok organizmanın enerji üretimi için O₂'e bağımlılığı, O₂ ve metabolitlerinin toksik olabileceğini gözden kaçırmaktadır (41). Aslında moleküler oksijen kendi başına hiç bir canlıda toksik etkili değildir. O₂ hücrede metabolize edilirken bazı toksik ara ürünlere dönüşmektedir. Metabolizma sırasında moleküler oksijenin tek elektron ile tam olmayan indirgenmesi sonucu oksijenin reaktif ve toksik ürünleri olan serbest oksijen radikalleri oluşur (41). Bu radikaller normal koşullarda tüm canlılarda üretilirler.

Aerobik canlılar oksijenin toksik etkilerine karşı enzimatik bir koruma mekanizmasına sahiptirler. Bazı patolojik şartlarda SOR üretimi hızla artmaktadır. Bu oksidatif oluşum, multiple endojen antioksidatif mekanizma kapasitesinin üzerine çıkarsa, organizmada doku hasarı oluşmaya başlar. Bu doku hasarı ve zincirleme reaksiyon birçok hastalığın oluşumunda ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (42).

Oluşan SOR'in; radikal temizleyicileri ile ortamdaki uzaklaştırılması, üretimin bloke edilmesi

veya endojen antioksidatif kapasitenin uyarılıp arttırılması ile söz konusu doku hasarının önlenmesi hayvan modellerinde ve kontrollü klinik serilerinde çalışılmaktadır (42).

Son zamanlarda SOR konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar; doku iskemisinden sonra teşekkül eden oksijen radikallerinin, doku hasarı oluşturmasının öğrenilmesi konunun önemini bir kat daha arttırmıştır. Doku hasarının sık bulunan dioksijen molekülünün değil de serbest radikaller ve yaşayan hücrelerde, oksijenden basit bir kimyasal reaksiyonla oluşan parçalardan meydana geldiği bilinmektedir. Hasara uğrayan dokular arasında ise ince barsak, kalp, böbrek, karaciğer ve mide bugün için en çok bilinenlerdir (43). Serbest radikaller bir veya bir kaç elektron kazanmış bir iyon, bir atom veya bir molekül olabilmektedir. Atomlar, arasındaki kovalent bağlarını elektron çiftlerini paylaşarak kazanırlar, bu nedenle SOR'i yarım bağlı elektronlar olarak düşünülebilir. İşte bu özellik onları kimyasal olarak reaktif kılmaktadır.

Radikaller bu özelliklerinden dolayı hem redükte hem de okside edici rol oynayabilirler. Oksijenden oluşan serbest radikallerden, toksik özellikler gösterenler bir elektronun moleküler oksijene katılmasıyla oluşan süperoksit radikal (O_2^-), süperoksit radikalının Hidrojen Peroksit (H_2O_2) hidrojen peroksitle bazı metal iyonlarının varlığında Fenton reaksiyonu ile oluşan hidroksil radikal (OH^-) ve H_2O_2 'dir. Bu reaktif maddeler bazı biyolojik molekülleri hasara uğratabilirler. Hidroksil radikal, hücre zarı içinde lipid peroksidasyonu adı verilen bir kimyasal reaksiyon başlatır. Bunun sonucunda, poliansatüre yağ asitleri suda eriyen ürünlere parçalanır ve zarın bütünlüğü bozulur. Lizozomal zararın peroksidasyonu, lizozomal hidrolazların sitoplazma içinde salınması ve hücre ölümü ile sonuçlanır.

Aktive fagositik hücreler de, bakteri öldürmek için serbest oksijen radikalleri oluştururlar. Bu radikaller enfeksiyonla birlikte olan doku hasarını kolaylaştırırlar. Ayrıca bir plazma faktörü ile de reaksiyona girerek nötrofilleri enfeksiyon ve doku hasarı oluşmuş bölgeye çekerler. Bu esnada Lökotrien B4 maddesi oluşur. H_2O_2 radikalının, platelet agregasyonunda da rol oynadığı görülmüştür.

Bu reaksiyonların toplamı, oksijenle ilgili tüm reaksiyonların ancak %1-2 gibi, çok küçük bir kısmıdır. Normal hücre yaşam süresi içinde, hücrenin detoksifiye etmesi gereken sürekli bir süperoksit oluşumu bulunmamaktadır. Buna karşın hücre, reaktif

radikalleri temizlemek için bir takım savunma mekanizması geliştirmiştir. Bunlardan biri Süperoksit Dismutaz (SOD) enzimidir. Diğer savunma sistemleri arasında Alfa tokoferol, Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Askorbik asit, Dimetil sülfoksit, Sistein ve Sistonin gibi maddeler bulunmaktadır. Savunma sistemleri normal şartlarda, hücre içinde oluşan süperoksiti detoksifiye etmede yeterlidirler.

Radikallerin oluşumunda rol alan birçok faktör mevcuttur (41). Bunlardan en çok bilinenleri ise;

- 1- Radyasyonla oluşan hücresel hasar, kimyasal karsinogenezis
- 2- Pulmoner oksijen toksisitesi
- 3- Pulmoner ödem
- 4- Çeşitli inflamatuvar reaksiyonlar
- 5- İskemi sonrası reperfüzyon

Serbest oksijen radikalleri üretimini normalin üstünde arttırdığı görülen en sık durum, postiskemik doku travmasıdır. Burada bir iskemi devresinden sonra oksijenin tekrar doku ile karşılaşması, olayın temelini teşkil eder. Parks (44) bu durumu ilk defa kedi ince barsağında iskemi oluşturulması sonrası göstermiştir. Barsakta 1-3 saatlik iskemi sonrası normal kan akımını oluşturunca doku ödemi ve plazma proteinlerinin dokuya sızması ile birlikte şiddetli morfolojik hasar bulmuşlardır. Bu hasar indometazin, antihistaminik ve metil prednizolon ile önlenememektedir. Bunun da prostoglandin, histamin ve lizozomal enzimlerin bu olayda rol oynamadığına işaret etmekte olduğunu savunmuşlardır. Fakat deney hayvanlarına SOD ve dimetil sülfoksit vererek, doku hasarının önlenebileceğini de aynı makalede belirtmişlerdir (41).

Polimorf nüveli lökositler (PMN), birçok ajanla karşılaşınca oksijen radikalleri salgılamaktadırlar. Bu ajanlar immün kompleksler ve aktive komplemanlardır. Oksijen radikalleri hiyaluronik asidi, kollajen ve elastini de tahrip edip, proteaz inhibitörlerini inaktive, kollejenazı ise aktive ederek doku zedelenmesini arttırmırlar. Artritis ve inflamatuvar barsak hastalıklarında muhtemelen bu mekanizma ile olduğu savunulmaktadır. Karbon tetraklorür, adriamisin ve allokse'nin yaptığı doku zedelenmesi, bu yol ile açıklanmıştır (41).

İskemi sonrası oluşan fazla miktardaki SOR'inin temel kaynaklarından biri ksantin dehidrogenaz enzimidir. Bu enzim normalde pürin bazlarında Nikotinamid adenin dinükleotidin okside şekline, elektronları transfer eden enzimidir. Fakat hipoksi sırasında bu enzim sürat'le ve irreversibl olarak ksantin oksidaz enzimi haline dönüşür ve fazla miktarda Süperoksit oluşumuna yol açar. Bu artan intrasellüler Ca'nın başlattığı, proteolitik bir atak ile gelişir ve 30 dk.'lık iskemi süresi bunun için yeterlidir.

Hipoksi sırasında hücresele ATP havuzunun çoğu hipoksantine çevrilir. Hipoksantin ksantin oksidaz için bir elektron kaynağıdır. Süperoksit üretiminde son madde moleküler oksijendir. İskemi sonrası, dokuların Ksantin Oksidaz ve Hipoksantin ile perfüzyonu, doku zedelenmesini arttırmaktadır. Ksantin dehidrogenazın tüm vücutta özellikle de barsak ve karaciğer de yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir (3.). Ksantin oksidazın spesifik bir inhibitörü olan allopürinol doku zedelenmesini önleyebilir (41).

Vurgulanması gereken önemli bir nokta serbest radikallerin oluşumunda metal iyonu demirin rol aldığıdır. Demir, lipid peroksidazların bozulmasına, H₂O₂'den, hidroksil radikal oluşmasına neden olur. Normal pH'da demir, transferrine bağlı olarak bulunur, pH 6'nın altına düşerse, transferrinden kolayca ayrılır. Hipoksi, transferrinden ayrılmayı daha da kolaylaştırır. Demirin diğer bir kaynağı da hemoglobindir. Lizozomal hidrolazlarla metallo proteinlerin parçalanması demiri açığa çıkarır (41).

2.7. Antioksidan Enzimler

Biyolojik sistemde oluşan SOR ve bunların hasarını önlemek üzere endojen defans mekanizmaları mevcuttur. Ayrıca bazı ekzojen ajanlarda SOR hasarını önleme yeteneğine sahiptirler. Endojen enzimlerden, SOD, Katalaz (KAT), GSH-Px ve düşük molekül ağırlıklı non-protein sülfidril bulunur. Bu enzimlerin inhibisyonu oksidan durum yaratırken, güçlendirilmeleri antioksidan olarak fonksiyon görebilmektedir.

2.8. Akut Pankreatit ve Serbest Oksijen Radikalleri

Akut pankreatit insanlarda, şiddetli asiner hücre hasarı, yoğun interstisyel ödem, kanama ve hasara uğramış pankreatik bezlere nötrofil göçüne yol açar (47). Diğer hastalıklarda oksijen radikallerinin inflamasyon gelişiminde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (48). Akut pankreatitteki muhtemel oksijen radikali olaylarını ilk olarak Sanfey (3) ex vivo olarak perfüze edilmiş köpek pankreasında çalışmıştır. Bu modelde akut pankreatit, iskemi, serbest yağ asidi infüzyonu veya parsiyel pankreatik kanal obstrüksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Genel olarak 3 temel in vivo deneysel akut pankreatit modeli kullanılmıştır. En sık olarak, oksijen radikallerinin etkileri, cerulein ile indüklenen pankreatitte çalışılmıştır. Cerulein sıçan veya farelere 5,0-7,5 µgr/kg/saat olmak üzere infüzyon veya intraperitoneal olarak verilmiştir. Bu da ilk bir saat içinde geçici interstisyel pankreatite neden olmuştur (49). Fakat bu uygulamanın bitmesiyle pankreatit ortadan kalkmaktadır. Cerulein ile indüklenen pankreatitin histolojik görünümü insanlardaki akut ödematöz pankreatitin erken dönemini taklit etmektedir (49). Oksijen radikalleri, akut pankreatitin iki yeni modelinde incelenmiştir. Kovvai ana safra kanalı (OCD) oklüzyonu ile bir reflü pankreatit modeli kullanmıştır(50). Ve Koichiro 60 dk. süresince pankreatik bez iskemisi sağlanmasını takiben 7 saat sonra reperfüzyon dönemi ile akut pankreatit oluşturmuşlardır(51).

2.9. Akut Pankreatitte Mikrosirkulatuar Bozukluğa Etki Eden Faktörler

Pankreasın mikro sirküler dolaşım bozukluğu, pankreatitin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Aşağıdaki olaylar buna dahildir: Vazokonstrüksiyon, iskemi, gelişmiş vasküler geçirgenlik, doku permeabilitesinin artması, iskemi/reperfüzyon, hemorajik değişiklikler ve lenfatik drenaj bozulması. Bradikinin gibi bazı vazoaktif mediatörler, trombosit aktive eden faktör, endotelin ve nitrik oksit partikülleri, mikrosirküler dolaşım bozukluğunda rol oynamaktadır. Geçen yıllarda yapılan moleküler biyolojik araştırmalar göstermiştir ki, pankreatik mikrosirküler dolaşımında birçok faktör rol oynar. Spesifik mikrosirküler değişiklikler, uygun mayi terapisiyle korunamaz.

Akut pankreatitte mikro sirkülasyondaki patofizyolojik değişiklikler karmaşıktır; bunların oluşumunda, lokal asiner enzimler, vazoaktif mediatörler, vazokonstriksiyon, vasküler permeabilite artışı, iskemi, iskemi/reperfüzyon, lökosit adezyonu, intravasküler koagülasyon, kapiller staz vs. sonucunda pankreatik ödem oluşmaktadır.

2.9.1. Akut Pankreatitte İskemik Pankreas Dolaşım Bozukluęunun Rolü

Pankreatik dolaşım bozukluğunda, inflamatuvar bir cevap ile hemorajik pankreatit gelişebilmektedir. Ancak akut pankreatit gelişiminde, iskeminin yeri objektif olarak saptanamadığından bu teori geri planda kalmıştır. İntravital mikroskopi tekniklerinin bulunması ile mikrovasküler yapıda oluşan değişiklikler gösterilmiş ve iskemi gelişimi net olarak ortaya konulabilmektedir. Mikrosirkulatuvar değişiklikler (vazokonstriksiyon, kapiller staz, oksijen saturasyonunda azalma, progresif iskemi), akut pankreatitin deneysel modellerinde erken evrede oluşmaktadır. Bu değişiklikler vasküler permeabiliteyi arttırmakta ve glandda ödeme yol açmaktadır. Vasküler hasar, lokal mikro sirkülatuvar yetersizliğe ve pankreatik hasarın daha da artmasına neden olmaktadır.

2.9.2. Vazokonstriksiyon

Birbirini izleyen vazokonstriksiyon basamaklarından ilki interlobuler damarlarda özellikle arteriol ve venüllerin proksimal segmentlerindeki konstruksiyondur. Vazokonstriksiyon akut pankreatitin erken fazında iskemi oluşturabilir ve staz'a neden olabilir. Süperoksid dismutaz ve N-2-merkaptopropionil glisin gibi serbest radikaller vazokonstriksiyona neden olabilir. Stres ve şokunda ödematöz pankreatit yaptığı ve bunda serbest radikallerin rol oynadığı gösterilmiştir.

2.9.3. Doku Perfüzyonundaki Bozukluklar

Akut pankreatitte doku beslenmesinin tamiri, onun içinden geçen kapiller kan akımı ve sıklığına bağlıdır. Sıklığın azalması, intravital mikroskopi ve lazer dopler flowmetri ile gösterilmektedir.

2.9.4. Hemorajik Değişikliklerin Etkisi

Akut nekrotizan pankreatitteki hemorajik değişikliklerin nedeni, kan akımındaki yavaşlamaya bağlı viskozite değişiklikleridir. Vistar farelerinde hemorajik ve stereolojik parametreler, pankreatik mikrovasküler dolaşım üzerinde araştırılmıştır (52).

2.10. Cerulein

Bir dekaeptid olan cerulein, *Hyla caerulea* isimli bir amfibinin (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (53). Kolesistokinin-pankrezimin analogu olan cerulein ilk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından rat'larda deneysel olarak akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (49). Cerulein intravenöz, subkutan ve intraperitoneal olarak kullanılabilir (55). Rat'larda hem intravenöz bolus enjeksiyonu olarak, hem de intravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde pankreas dokusundaki kolesistokinin reseptörlerini uyararak birkaç saat içinde pankreasta ödem, histolojik olarak asiner hücrelerin vakuolizasyon ve lökosit infiltrasyonu ve serum amilaz düzeyinde artma ile seyreden ödematöz pankreatit yaptığı birçok çalışmada gösterilmişse de, yaygın nekrozla giden pankreatite de yol açabilir (56-57-58). Deneysel akut pankreatit modellerinde cerulein yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.11. Tirofiban Hidroklorid

Tirofiban, trombosit agregasyonunda yer alan majör trombosit yüzey reseptörü olan Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini reversibl olarak antagonize eden bir non-peptid ajandır. Bu etkisi ile platelet agregasyonunun en temel aşaması olan, fibrinojen ağı

oluşumunu bloke eder. Birçok randomize kontrollü çalışmada tirofiban' ın platelet agregasyonunu yüksek oranda inhibe ettiği ve arteriyel tromboz oluşumunu önlediği gösterilmiştir (59).

Tirofiban'ın yarı ömrü yaklaşık iki saattir. Tirofiban plazma proteinlerine pek bağlanmaz. Plazma konsantrasyonu sonrasında büyük ölçüde böbreklerden atılarak temizlenir. Sağlıklı erişkinlerde tirofibanın plazma klirensi 213-214 ml/dk arasındadır. Renal plazma klirensinin yaklaşık % 40-70' idir.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı için tek mutlak kontrendikasyon aktif kanamadır. Kanama daha çok mukokütanöz bölgelerde olabilir. Özellikle en korkulan komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin bir diğer yan etkisi ise trombositopenidir.

Tirofiban (AGGRASTAT Merck&Co Inc) infüzyon şeklinde, kardiyoloji kliniklerinde, koroner arter hastalığı olan hastalarda anti-koagülan olarak medikal tedavide çok sık kullanılmaktadır. Özellikle akut koroner sendromlu, myokard infarktüsülü ve stent uygulanmış hastalarda kullanımı endikedir. Bir çok kardiyak çalışmada (PRISM RESTORE) etkinliği kanıtlanmıştır (59).

3. MATERYAL VE METOD

Deneyisel çalışmamızda: ağırlıkları 180-300 gr arasında değişen Wistar Albino cinsi toplam 24 erkek rat kullanıldı. Her bir grup eşit sayıda ve ortalama aynı kiloda olacak şekilde seçilmiş 8 hayvandan oluştu. Bu gruplar:

Grup I: Sham grubu

Grup II: Kontrol grubu

Grup III: Tedavi grubu

Çalışma günü, ratlar intramüsküler yolla 60 mg/ kg ketamin ve 5 mg/ kg xylazine ile sedatize edildiler.

1- Sham grubu; Hayvanlara kontrol amacıyla 20 µg/kg subkutan serum fizyolojik birer saat arayla 4 kez verildi. Hayvanların yarısından son serum fizyolojik verilmesinin ardından 24 saat sonra kan ve doku örneği alındı.

2- Kontrol grubu; Hayvanlara 20 µg/kg subkutan cerulein birer saat arayla 4 kez enjekte edildi. Hayvanların yarısından son cerulein verilmesinin ardından 24 saat sonra kan ve doku örneği alındı.

3-Tedavi grubu: Hayvanlara 20 µg/kg subkutan cerulein birer saat arayla 4 kez verildi. Sonrasında 1 cc'de 0.25 mg tirofiban hidroklorür intraperitoneal olarak uygulandı. Tirofiban hidroklorür'ün uygulanmasının ardından 24 saat sonra kan ve doku örneği alındı.

Kandan elde edilen plazma örneklerinde biyokimyasal ticari kitler kullanılarak amilaz, lipaz düzeyleri tespit edildi.

Rezeke edilen pankreas dokusu soğuk %0,09 NaCl ile yıkayıp alüminyum folyo içine sarılarak -80 C'de muhafaza edildi. Dondurulan örnekler oda ısısında çözüldükten sonra Malondialdehyde (MDA), SOD, GSH-Px ve KAT aktivitesine bakıldı.

Histopatolojik inceleme için alınan kısım mikroskop takibi için % 10 formaldehit içinde tespit edilerek rutin takip işlemlerinden geçirildi. Parafin bloklara gömülen dokulardan alınan kesitler Hemotoksilen- Eozin (H-E) boyası ile boyayıp ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Pankreas dokusundaki ödem, inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz 0-4 arasında değişen skorlama (Schönberg) kullanılarak değerlendirildi (**Tablo 4**).

Tablo 4. Schoenberg'in Pankreas Skorlama İndeksi* (87)

Ödem	0	Yok
	1	İnterlobler septalarda diffüz genişleme
	2	1 (+) İnterlobüler septalarda diffüz genişleme
	3	2 (+) İnterasiner septalarda diffüz genişleme
	4	3 (+) İnterasiner septalarda diffüz genişleme
İnflamasyon	0	Yok
	1	Duktuslar etrafında
	2	Parankim içerisinde (<%50 lobülde)
	3	Parankim içerisinde (%51-75 lobülde)
	4	Parankim içerisinde (>%75 lobülde)
Vakuolizasyon	0	Yok
	1	Periduktal (<%5)
	2	Fokal (%5-20)
	3	Diffüz (%21-50)
	4	Şiddetli (>%50)
Nekroz (Mikroskopik Sahasında)	1	1-4 nekrotik hücre
	2	5-10 nekrotik hücre
	3	11-16 nekrotik hücre
	4	>16 nekrotik hücre

*2 - 5 arası hafif pankreatit, 5 - 8 arası orta derceli pankreatit, 8 ve üzeri ağır pankreatit

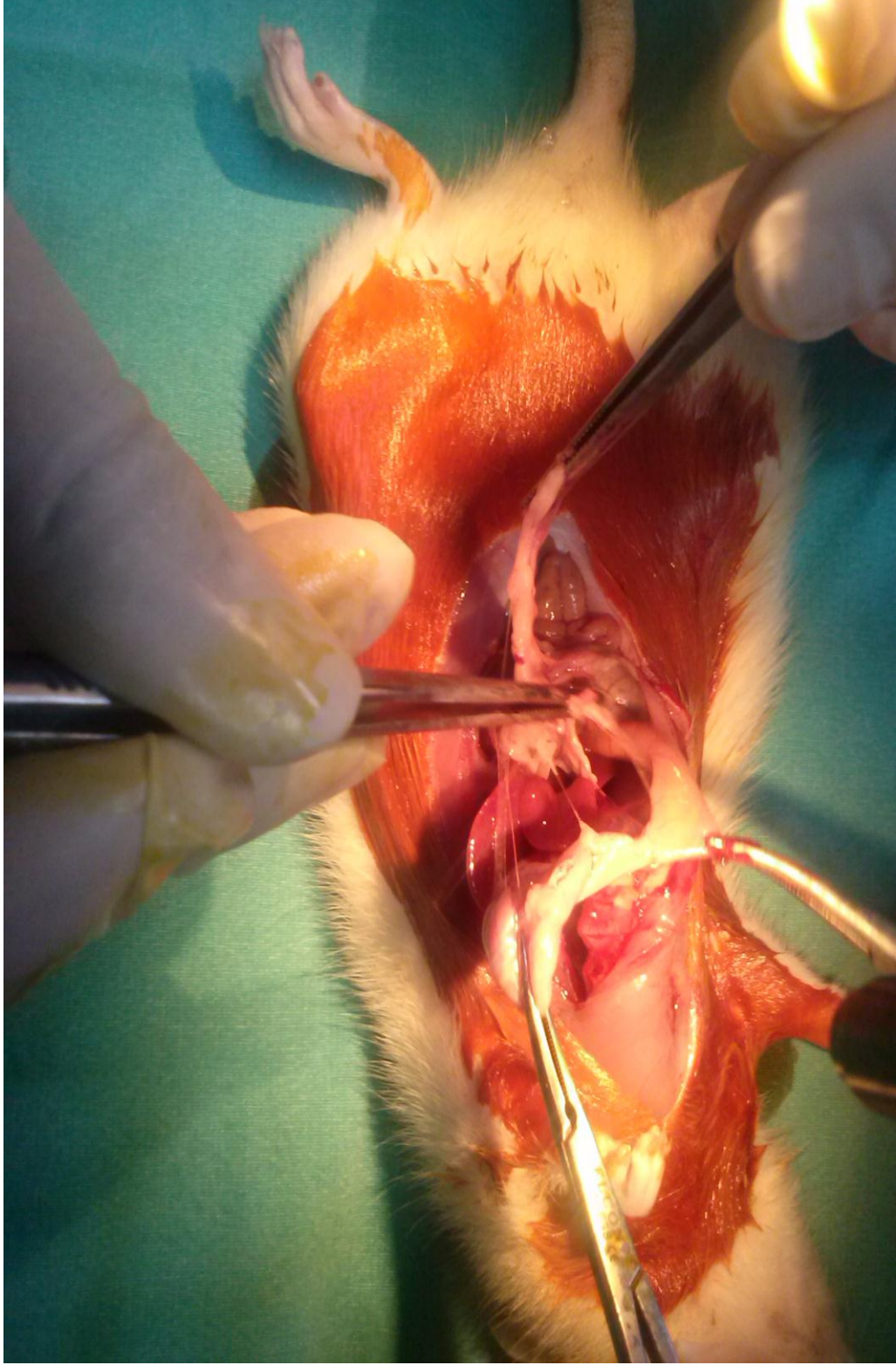
Ratların batin bölgesine uygun cerrahi teknikle girildi (**Resim 1**). Ratlardan biyokimyasal belirteçler için intrakardiyak kan alındı (**Resim 2**). Uygun cerrahi prosedür ile pankreas disseke edildi (**Resim 3**). Patolojik tanı amacıyla pankreastan biyopsi alındı (**Resim 4**). Kan örnekleri laboratuvara gönderildi (**Resim 5**).



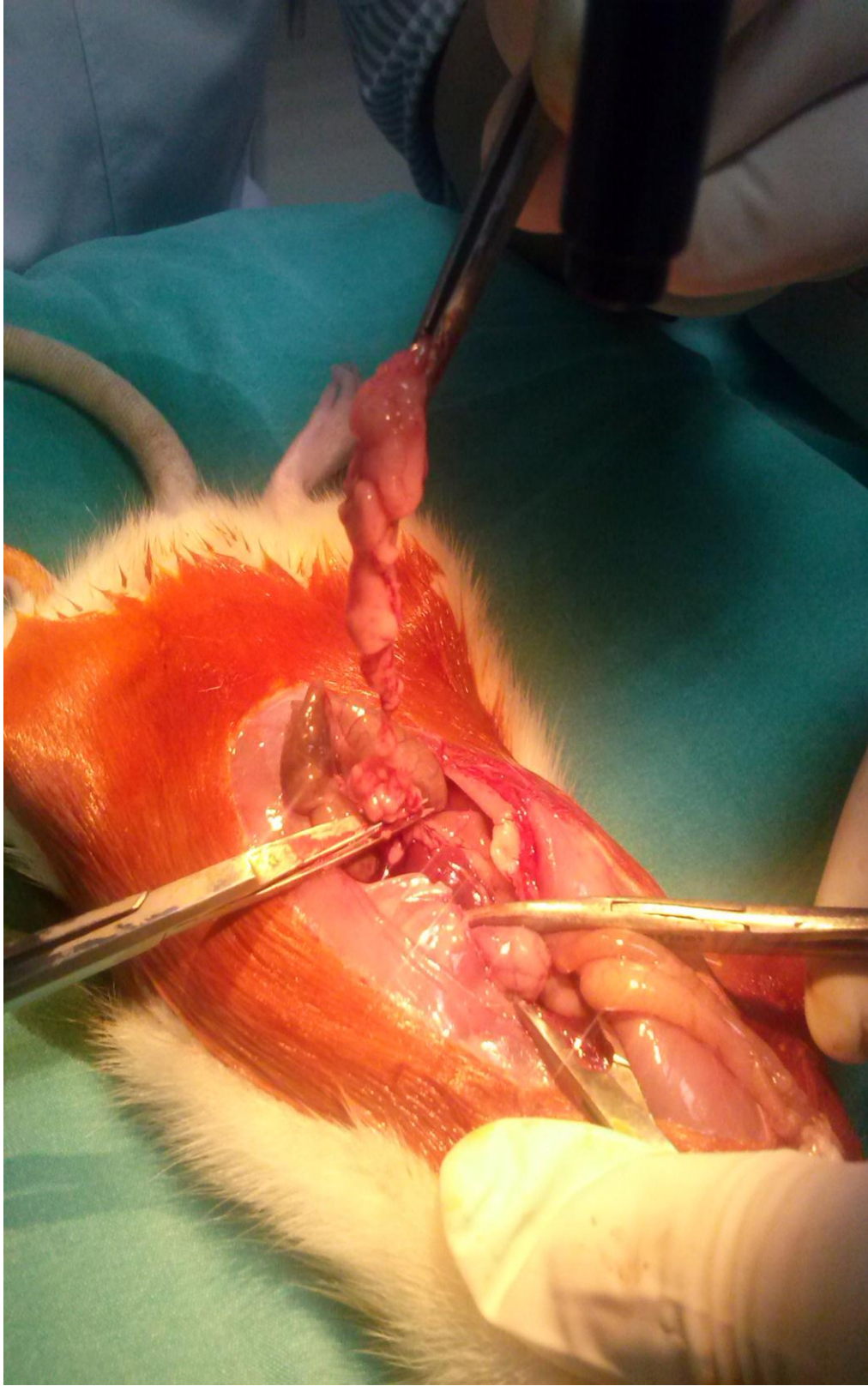
Resim 1. Orta Hat İnsizyonla Batına Girilmesi



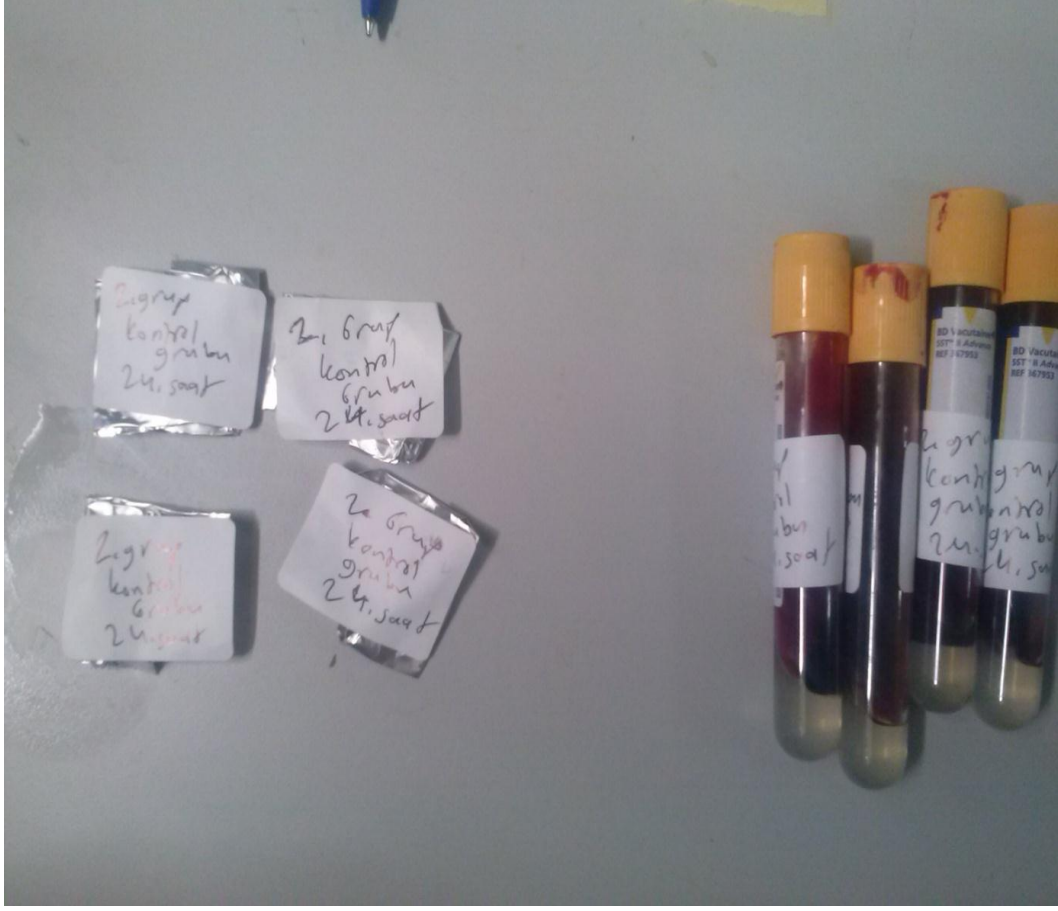
Resim 2. İtrakardiyak Kan Örneklerinin Alınması



Resim 3. Pankreas Disseksiyonu



Resim 4. Pankreas Biyopsisi

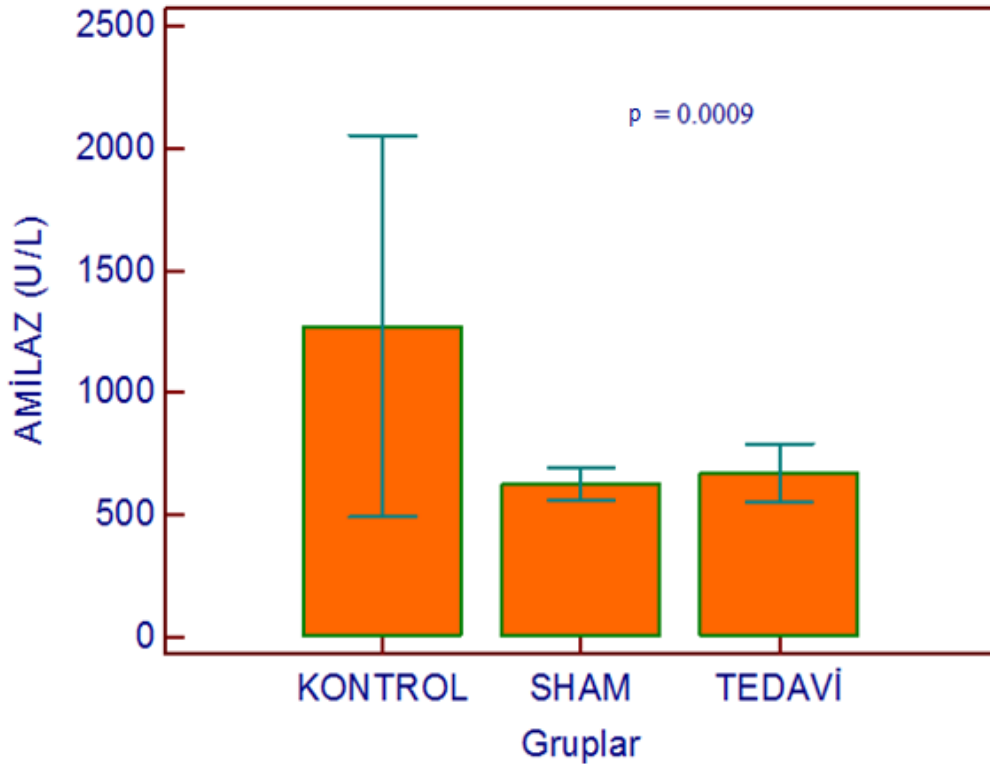


Resim 5. Kan Örnekleri

4. BULGULAR

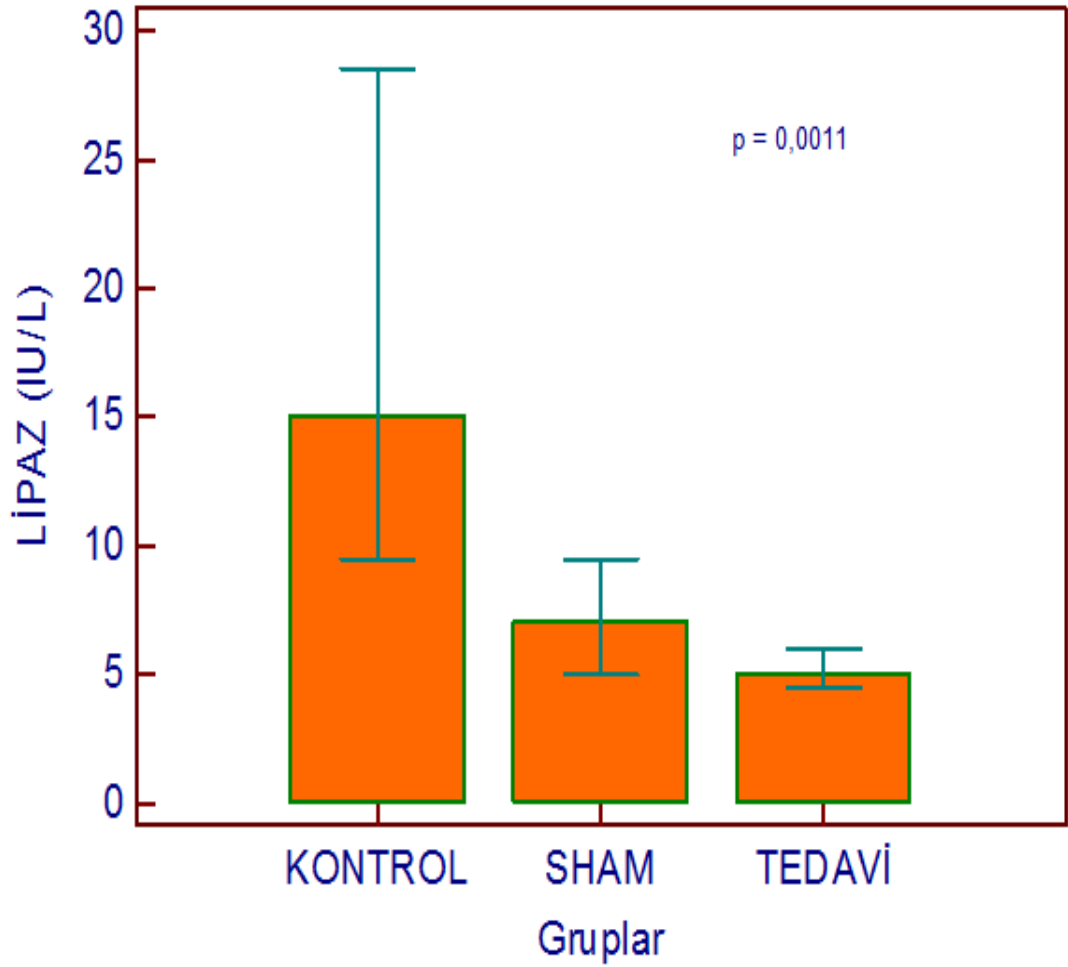
Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde 24 rat üzerinde yapmış olduğumuz deneysel çalışmada; deney sonrası ratlardan alınan kan örnekleri biyokimyasal olarak incelenmiştir.

Gruplar amilaz değeri açısından karşılaştırıldığında; subkutan SF vererek değerlendirilen Sham grubunun ortalama amilaz değeri 600 IU/L, subkutan cerulein verilerek pankreatit oluşturulan kontrol grubunun ortalama amilaz değeri 1300 IU/L, tedavi amacıyla tirofiban hidroklorür ile tedavi edilen grubun ise ortalama amilaz değeri 700 IU/L olarak saptandı. Tedavi amacıyla tirofiban hidroklorür verdiğimiz grubun amilaz değerlerinin anlamlı şekilde düştüğü görüldü. Gruplar arasındaki amilaz değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$) (Şekil 4).



Şekil 4. Grupların Amilaz Grafiksel Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar lipaz değeri açısından karşılaştırıldığında; subkutan SF vererek değerlendirilen Sham grubunun ortalama lipaz değeri 7 IU/L, subkutan cerulein verilerek pankreatit oluşturulan kontrol grubunun ortalama lipaz değeri 15 IU/L, tirofiban hidroklorür ile tedavi edilen grubun ortalama lipaz değeri 4 IU/L olarak bulundu. Tedavi amacıyla tirofiban hidroklorür verdiğimiz grubun lipaz değerlerinin anlamlı şekilde düştüğü görüldü. Gruplar arasındaki lipaz değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$) (Şekil 5).

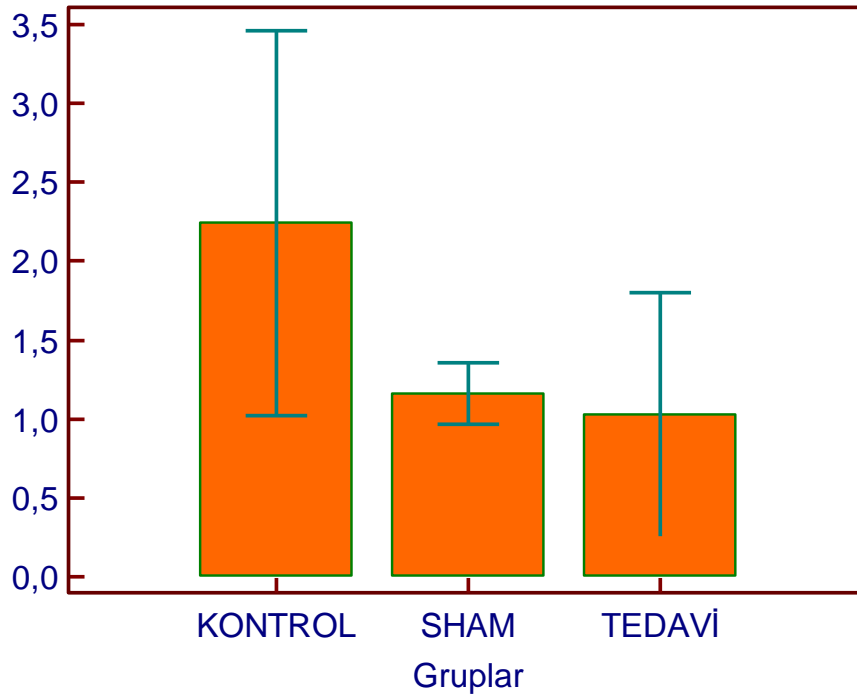


Şekil 5. Grupların Lipaz Değerlerinin Grafikselleştirilmesi

Gruplar MDA değeri açısından karşılaştırıldığında; subkutan SF vererek değerlendirilen Sham grubunun MDA değeri 1.2 nmol/ gr protein, subkutan cerulein verilerek pankreatit oluşturulan kontrol grubunun ortalama MDA değeri 2.25 nmol/ gr protein, tirofiban hidroklorür ile tedavi edilen grubun ortalama MDA değeri 0.96 nmol/ gr protein olarak bulundu. Tedavi amacıyla tirofiban hidroklorür verdiğimiz grubun MDA değerlerinin anlamlı şekilde düştüğü görüldü. Gruplar arasındaki MDA değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$) (Tablo 5) (Şekil 6).

Tablo 5. Grupların MDA Değerlerinin Karşılaştırılması

	MDA		
	Grup1	Grup2	Grup3
Ortalama (nmol/ gr protein)	1.2	2.25	0.96
p	0.0033		

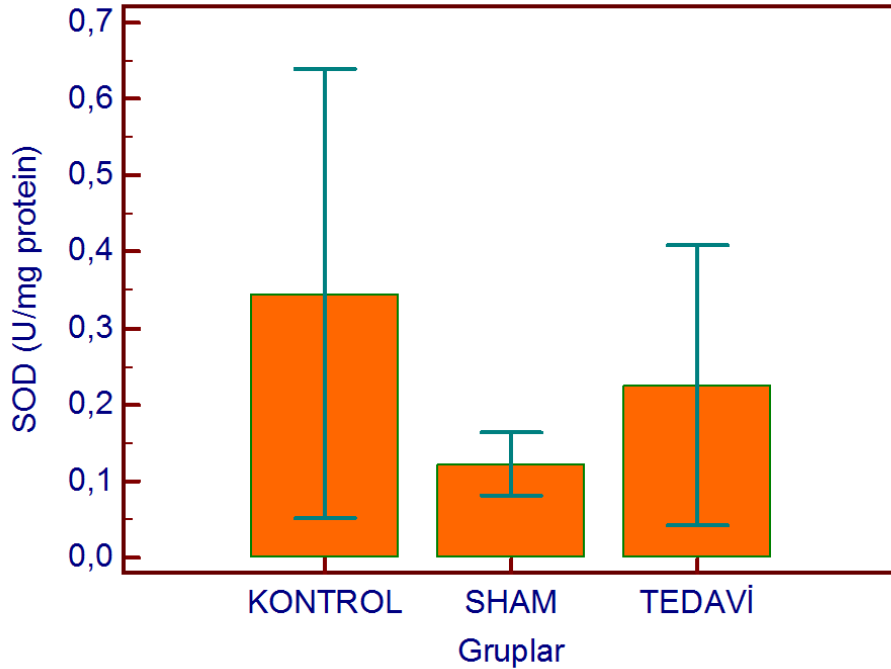


Şekil 6. Grupların MDA Değerlerinin Grafikselle Karşılaştırılması

Gruplar SOD değeri açısından karşılaştırıldığında Subkutan SF vererek değerlendirilen Sham grubunun SOD değeri 1.3 nmol/ gr protein, subkutan cerulein verilerek pankreatit oluşturulan kontrol grubunun ortalama SOD değeri 0.34 nmol/ gr protein, tirofiban hidroklorür ile tedavi edilen grupta ise ortalama SOD değeri 0.23 nmol/ gr protein olarak bulundu. Grupların SOD değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (**Tablo 6**) (**Şekil 7**).

Tablo 6. Grupların SOD Değerlerinin Karşılaştırılması

	SOD		
	Grup1	Grup2	Grup3
Ortalama (nmol/ gr protein)	0.13	0.34	0.23
p	0.0615		

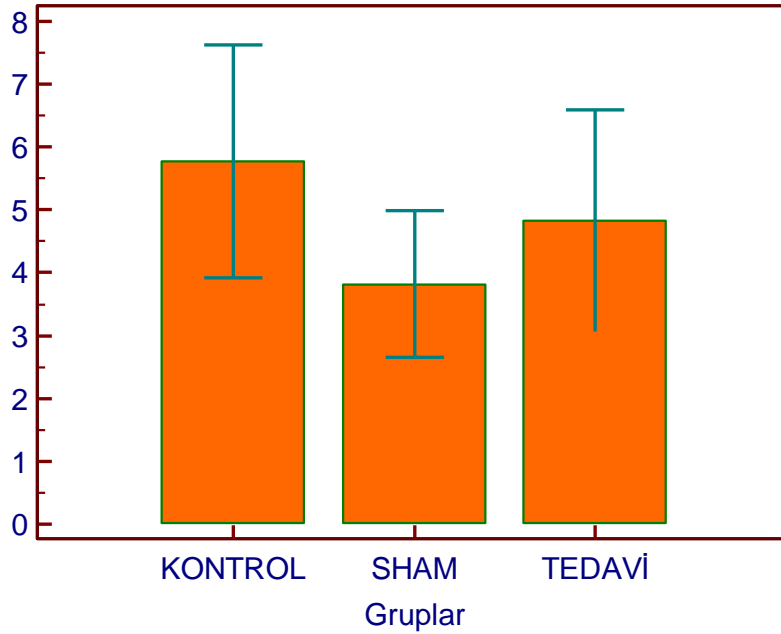


Şekil 7. Grupların SOD Değerlerinin Grafikselleştirilmesi

Gruplar GSH-Px değeri açısından karşılaştırıldığında subkutan SF vererek değerlendirilen Sham grubunun GSH-Px değeri 3.5 nmol/ gr protein, subkutan cerulein verilerek pankreatit oluşturulan kontrol grubunun ortalama GSH-Px değeri 5.8 nmol/ gr protein, tirofiban hidroklorür ile tedavi edilen grupta ise ortalama GSH-Px değeri 4.8 nmol/ gr protein olarak bulundu. Grupların GSH-Px değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (**Tablo 7**) (**Şekil 8**).

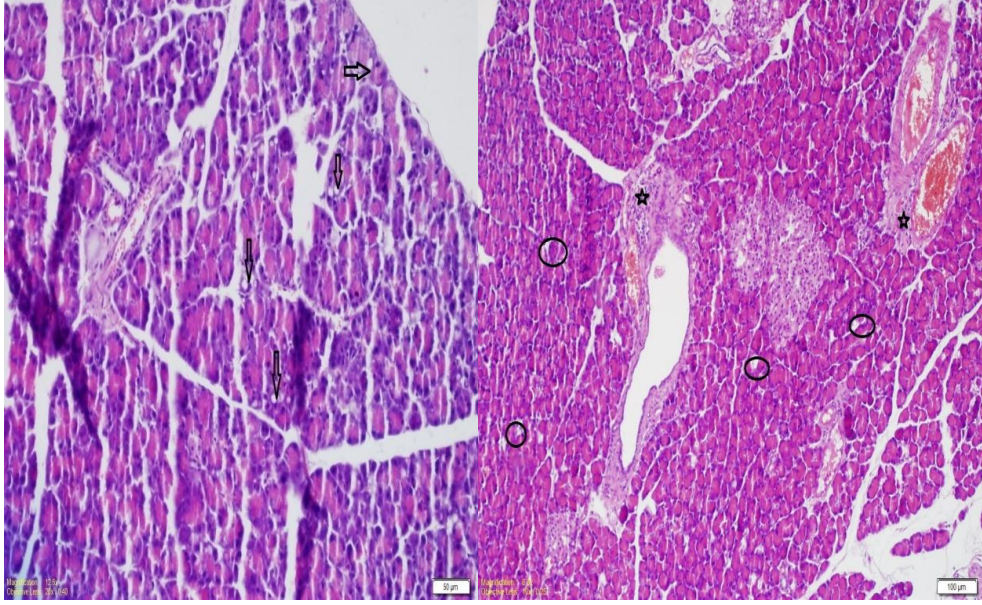
Tablo 7. Grupların GSH-Px Değerlerinin Karşılaştırılması

	GSH-Px		
	Grup1	Grup2	Grup3
Ortalama (nmol/ gr protein)	3.5	5.8	4.8
p	0,0961		

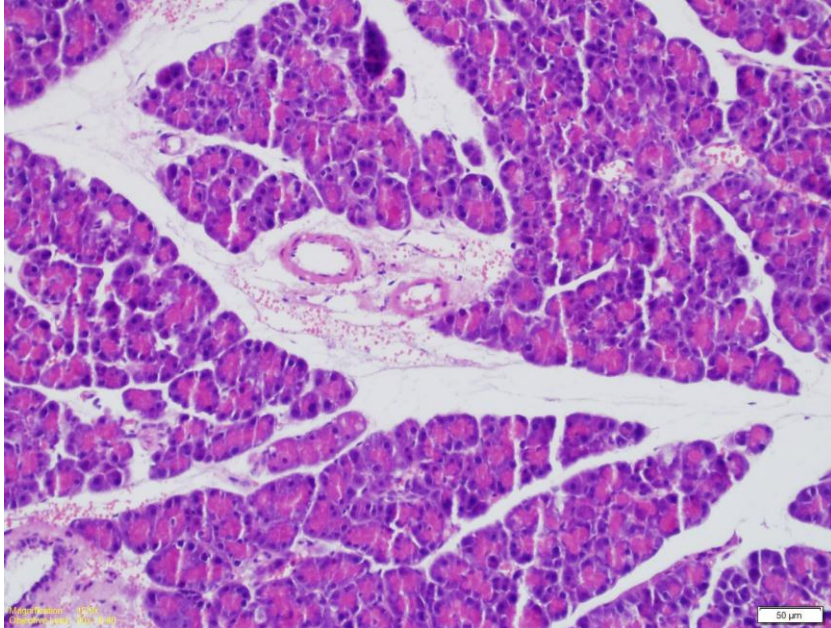


Şekil 8. Grupların GSH-Px Değerlerinin Grafikselleştirilmesi

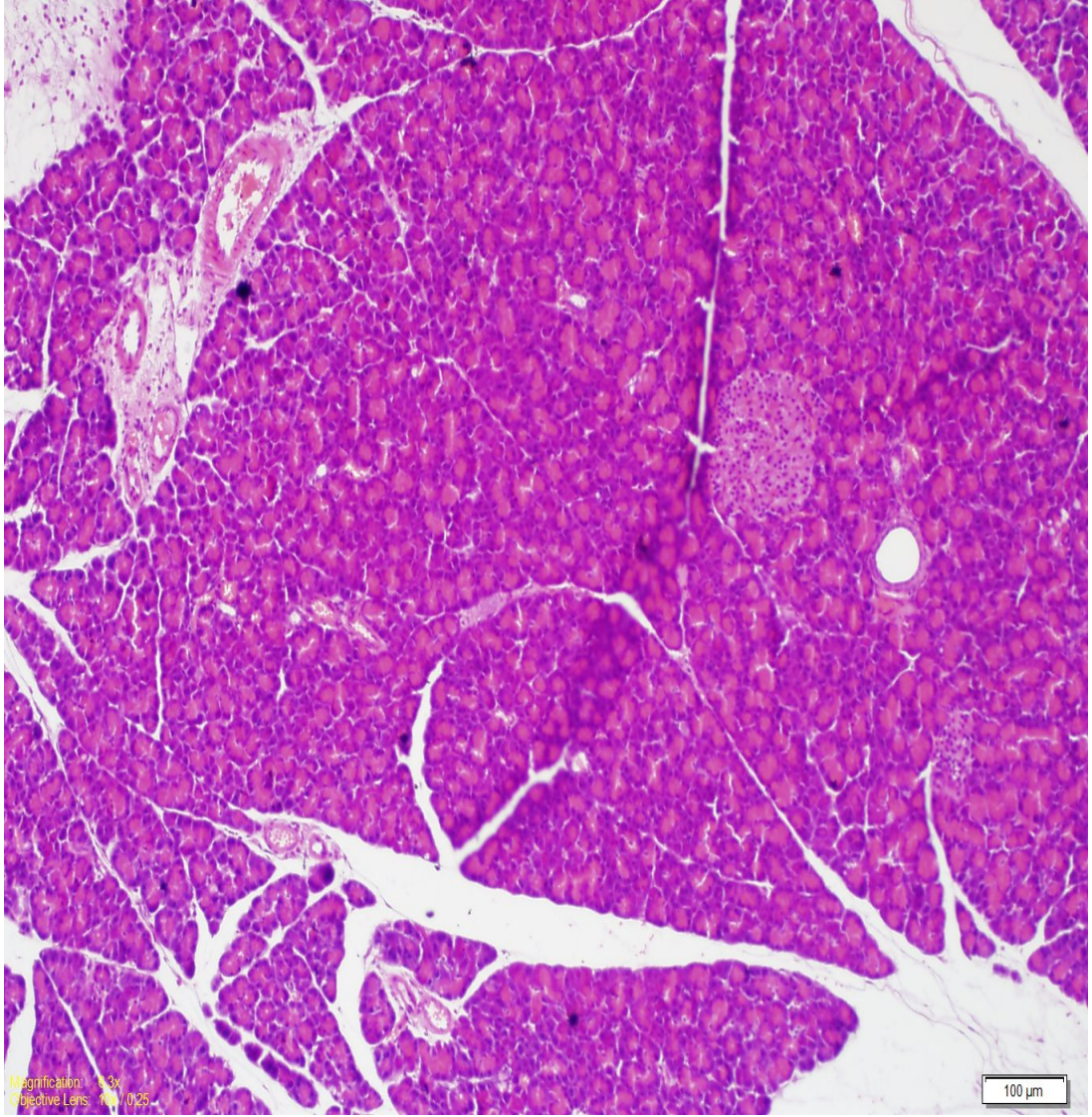
Yaptığımız deney sonrası rat'lardan alınan doku örnekleri histopatolojik olarak incelenmiştir (**Resim 6-8**).



Resim 6. İnterasitoplazmik vakuoller (→),ödem(O) ve periduktuler inflamasyon(☆) (H-Ex200, H-Ex100).



Resim 7. Sham grubunda korunmuş morfoloji (H-E x200).



Resim 8. Tedavi grubunda azalmış ödem ve inflamasyon (H-E x100).

Gruplar ödem açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'deki ratların hiçbirinde ödeme rastlanılmamıştır. Grup 2'deki ratların ikisinde (%25) 1. derece, beşinde (%62.5) 2. derece, birinde (%12.5) 3. derecede ödem gözlemlendi. Grup 3'teki ratların beşinde (%67.5) 1. Derece, üçünde (%37.5) 2. derece ödem izlendi. Grupların istatistiksel değerlendirilmesinde; grup 1'deki ratlarda ödem olmamasından dolayı tüm gruplar kıyaslandığında anlamlı sonuca varılmıştır ($p < 0.05$), ancak grup 2 ve grup 3'ün kendi arasında karşılaştırılmasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır ($p > 0.05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Grupların Ödem Açısından Karşılaştırılması

		Ödem				p
		0	1,00	2,00	3,00	
Grup 1	Count	8	0	0	0	0.248
	% within grup	100,0%	,0%	,0%	,0%	
	% within Ödem	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Grup 2	Count	0	2	5	1	
	% within grup	,0%	25,0%	62,5%	12,5%	
	% within Ödem	,0%	28,6%	62,5%	100,0%	
Grup 3	Count	0	5	3	0	
	% within grup	,0%	62,5%	37,5%	,0%	
	% within Ödem	,0%	71,4%	37,5%	,0%	
p		0.000				

Gruplar inflamasyon açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'deki ratların hiçbirinde inflamasyona rastlanılmamıştır. Grup 2'deki ratların dördünde (%50) 1. derece, dördünde (%50) 2. derece inflamasyon gözlemlendi. Grup 3'teki ratların dördünde inflamasyona rastlanmadı, dördünde (%50) 1. Derece, dördünde (%50) 2. derece inflamasyon izlendi. Grupların istatistiksel değerlendirilmesinde; grup 1'deki ratlarda inflamasyon olmamasından dolayı tüm gruplar kıyaslandığında anlamlı sonuca varılmıştır ($p < 0.05$), ancak grup 2 ve grup 3'ün kendi arasında karşılaştırılmasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır ($p > 0.05$) (**Tablo 9**).

Tablo 9. Grupların İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

		İnflamasyon			Total
		0	1,00	2,00	
Grup 1	Count	8	0	0	0.051
	% within grup	100,0%	,0%	,0%	
	% within İnflamasyon	66,7%	,0%	,0%	
Grup 2	Count	0	4	4	
	% within grup	,0%	50,0%	50,0%	
	% within İnflamasyon	,0%	57,1%	80,0%	
Grup 3	Count	4	3	1	
	% within grup	50,0%	37,5%	12,5%	
	% within İnflamasyon	33,3%	42,9%	20,0%	
p		0.002			

Gruplar nekroz açısından değerlendirildiğinde; hiçbir rat'ta nekroz tespit edilmediğinden gruplar arası fark yoktur.

5. TARTIŞMA

Akut pankreatit başlangıç olarak pankreasta lokalize bir inflamasyon olup lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Şiddetli akut pankreatit gelişiminde patofizyolojik olaylar içinde sistemik inflamatuvar cevap, sitokinler ve oksidatif stres majör komponentleri oluşturmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres benzer sinyal yollarını tetikleyerek inflamatuvar kaskadı uyarır. Bu uyarı temel olarak mitojenle aktive olan protein kinazlar ve nükleer faktör kappa beta aktivasyonu ile gerçekleşir. Bununla ötesinde proinflamatuvar sitokinler özellikle TNF- α ve oksidatif stres birbirini tetikleyerek akut pankreatitte kısır bir döngü oluşmasına neden olur (59).

Akut pankreatit patogenezinde oksijen radikalleri ve diğer reaktif oksijen türevlerinin major rolü olduğuna dair güçlü bilgiler mevcuttur. Bununla ilgili olarak yapılan deneysel çalışmalarda pankreatik oksidatif stresin indüksiyon sonrası erken dönemde meydana geldiği gösterilmiştir (60,61). Bizim çalışmamızda da pankreasta oluşturulan inflamasyonun erken döneminde SOR'nin arttığı tespit edildi. Benzer şekilde insanda AP de safra ve pankreatik dokuda artmış lipid peroksidasyonu ürünleri tespit edilmiştir (62). Akut pankreatitin muhtemel başlatıcısı olan SOR hastalığın progresyonunu artırdığı bilinmektedir. Pankreatitte olduğu gibi diğer akut inflamatuvar hastalıklarda da çeşitli patogenetik mekanizmalar artmış SOR üretimini uyarır. Bu SOR'leri çeşitli inflamatuvar olaylarda tetikleyici rol oynamaktadır. SOR direk olarak prostoglandin tromboksan ve lökotrien artışına ve nötrofil aktivasyonuna neden olur (63).

Pankreatik inflamasyonun gelişiminde pankreas içi oksidatif stres ve doğal antioksidan savunmalar arasındaki dengenin bozulmasına major etkenler arasındadır. Daha önceki hayvan deneylerinde gösterildiği üzere pankreatit gelişimine lipid peroksidasyonunun etkisi erken fazda olmaktadır (64).

Malondialdehyde ve diğer bazı tiyobarbitürat reaktif aldehydler lipid peroksidasyonunun sadece birkaç ürünü olup sadece bir kısım oksidatif hasardan sorumlu olabilirler. Oksidatif hasar sonucu aktive lökositlerden salınan SOR inflamasyonu tetikler, biyolojik membranlara direk saldırarak araşidonik asit

metabolizmasını uyararak prostoglandin, tromboksan ve lökotrien üretimini artırır, kapiller duvarda nötrofil ve trombosit birikim ve adherensini güçlendirir. Oluşan inflamasyonun sonucunda multiorgan yetmezliğine doğru gidiş söz konusu olur. Tüm deneysel pankreatit modellerinde SOR olayı tetiklediği ve ilerlettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da deneysel pankreatit oluşumu sonrası SOR artışı tespit edildi. Artmış SOR üretimi lipid peroksidasyonuna neden olabilir ki bu miktara bağlı olarak apoptoz ve nekrozu indükler Lipid peroksidasyonu geleneksel olarak tiobarbutirik asit reaktif maddeler kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu amaçla, poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyon ürünü olan MDA ölçümü sıkça kullanılan bir yöntemdir (65).

Malondialdehide lipid peroksidasyonunun temel ürünüdür. MDA ölçümü herhangi bir dokuda oksidatif stres sonucu gelişen lipid peroksidasyonunun varlığını araştırmak için kullanılmaktadır. Alkolik pankreatit oluşturulan rat'larda 24 saat sonra dolasımda lipid peroksidasyon ürünü olan tiobarbutirik asit reaktif maddelerde artış ve tamponlama görevi gören glutatyonda azalma gözlenmiştir (66).

Bizim çalışmamızda MDA düzeyleri oluşturulan pankreatit sonrası anlamlı ölçüde yüksek bulundu. MDA düzeyi ile birlikte SOD, GSH-PX düzeyleri de literatürle uyumlu olarak artış gösterdi. Bizim çalışmamızda da pankreatit oluşturulduktan sonraki 24 saatte artan oranda tespit edilen serum MDA düzeyi devam eden oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak tespit edilmiştir. Klinik akut pankreatitte şiddetli vakalarda hafif olanlara oranla MDA salınımının daha yüksek olduğu bulunmuştur (67).

İskemi ve reperfüzyon hasarında tıpkı inflamasyon sürecinde olduğu gibi inflamatuvar cevap başlar bunu takiben hücresel düzeyde doku hasarı tetiklenir. Antioksidan sistemler yetersiz kalır. SOR ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artış gözlenir. İskemi gelişiminde ve ilerlemesinde trombotik lezyonlar önemli yer tutmaktadır. Trombosit adezyonu ve agregasyonu trombüs oluşumunda ilk basamaktır (68). Bununla beraber iskemik dokuda oluşan toksik metabolitlerin sistemik dolaşıma geçmesi ciddi metabolik bozukluklar doğurabilir (68,69).

Malondialdehide düzeyi iskemik olaylarda tıpkı inflamasyonda olduğu gibi lipid peroksidasyonun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Dokuda ölçülen MDA düzeyinin yüksekliği o dokunun oksidatif strese daha fazla maruz kaldığının göstergesi olarak kabul edilir (70).

Glikoprotein IIB/IIIA inhibitörleri, güçlü bir trombosit inhibitörü grubudur. GP IIB/IIIA inhibitörlerinin temel etki mekanizması trombositin zengin arteriyel trombus içinde trombosit agregasyonunu durdurarak trombusun ilerlemesini önlemesi ve trombosit tıkaçının ayrışmasını sağlamasıdır. Tirofiban GP IIB/IIIA reseptörüne reversibl olarak antagonize eden non-peptid bir ajandır. Tirofiban doza ve konsantrasyona bağımlı olarak trombosit adezyonunu inhibe eder (71,72).

Tirofiban'ın trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve arteriyel trombozu önlediği birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Tirofiban antitrombotik etkisi ile miyokardial iskemide, unstabil angina pectoriste, koroner balon anjioplastisi uygulanan hastalarda ve akut koroner sendromların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (58,73).

Literatürde bugüne kadar tirofiban ile yapılmış akut pankreatit iyileşmesi çalışması yoktur. Ancak tirofiban'ın iskemik olaylarda yararlı etkilerini gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır. Tirofiban daha önce King ve ark. tarafından koroner anjioplasti sonrası hastalarda 36 saat boyunca infüzyon şeklinde kullanılmış ve akut iskemik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (74).

Karaoğlan ve ark.'nın 2001 yılında yaptığı bir çalışmada rat'larda oluşturulan geçici beyin iskemisinde tirofibanın yararlı etkileri ortaya konmuştur. Çalışmada üç grup toplam 24 adet rat kullanılmıştır. İskemi grubu ve tedavi grubu rat'ların karotid arterleri 10 dakika süreyle klemplenmiş ardından tedavi grubu rat'lara tirofiban uygulanmış. Daha sonra sakrifiye edilen rat'larda doku MDA, nitrik oksit, SOD ve ATP düzeyleri ölçülmüştür. Sonuç olarak tirofiban uygulanan tedavi grubunda doku MDA, nitrik oksit, SOD ve ATP düzeyleri iskemi grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu çalışmada tirofiban'ın akut serebral iskemi tedavisinde potansiyel bir rolünün olabileceğinin ve alternatif bir tedavi yaklaşımını oluşturabileceğinin altı çizilmiştir (75).

İskeminin tek başına şiddetli pankreatit oluşturabileceği veya ödemli pankreatitten, nekrotizan pankreatite geçişe sebep olabileceği düşünülmektedir (13). Bu realite göz önünde tutulduğunda platelet agregasyonunu yüksek oranda inhibe eden ve arteriyel tromboz oluşumunu önleyen Tirofiban Hidroklorür'ün nekrotizan pankreatit gelişimini önleyebileceği ve pankreatit tablosunda iyileşme sağlayabileceğini düşünmekteyiz, bunula ilgili olarak yaptığımız çalışmada cerulein ile akut pankreatit oluşturduğumuz kontrol grubunda serum amilaz lipaz seviyeleri oldukça yüksek

seyrederken tirofiban ile tedavi verilen grupta serum amilaz lipaz seviyelerinde anlamlı azalma kaydedildi. Yine benzer şekilde tedavi grubunda MDA düzeyinde anlamlı azalma mevcuttu. Superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz seviyelerinde önemli ölçüde düşme kaydedilirken istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi. Tirofiban ile tedavi verilen grubun pankreas dokusu histopatolojik olarak incelendiğinde ödem ve inflamasyondaki azalma dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak;

Akut pankreatit tanısall ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere karşın hayatı tehdit eden bir hastalık olmayı sürdürmektedir. Multifaktöryel bir patoloji olup pankreatik iskemi, pankreatik–safra kanal tıkanıklığı ve pankreatik proteaz ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna bağılı gelişebilir. Detaylı patogenez ve etyoloji tam olarak anlaşılammıştır.

İnsanlar üzerinde çalışma zorluğu akut pankreatitin deneysel olarak oluşturulmasını gündeme getirmiş ve çeşitli modeller oluşturulmuştur. Bu çalışmada insan pankreatitine benzer özellikler taşıyan cerulein infüzyonu ile deneysel akut pankreatit oluşturulmuştur. Bu modelde pankreatitin şiddeti rahatlıkla kontrol edilebilmektedir ayrıca nekroz oluşumu karakteristik bulgusudur.

Deneysel pankreatit modellerinde olduğu gibi oksidatif stresin insanlarda da benzer şekilde gözleendiğı düşünölmektedir. İskemi reperfüzyon hasarı ve oluşan inflamasyonun ortak izlediğı yol sonucu oluşan Lipid peroksidasyonu oksidatif stresin önemli bir göstergesi olarak nitelendirilmektedir. Oksidatif stresin yoğunluğu MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin ölçümü ile tespit edilebilir ve bunun hastalığın şiddeti ile korele olduğu düşünölmektedir (76).

Bizde çalışmamızda oluşan pankreatitin şiddetini belirlemede MDA düzeyi, SOD VE GSH-PX düzeylerini ölçtük ve pankreatitin şiddeti ile orantılı olarak yüksek bulduk.

Pankreatitin şiddetini belirlemede bir diğere gösterge olarak histopatolojik Schoenberg'in pankreas skorlama indeksi kullanıldı. Pankreas dokusundaki ödem, inflamasyon, vokualizasyon ve nekroz değerelendirildi. Her ne kadar tedavi grubu ile

kontrol grubu arasında ödem, inflamasyon ve nekroz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olsa da, tirofiban ile tedavi etmeyi amaçladığımız grupta pankreasın histopatolojik parametrelerinde iyileşme olduğu görülmüştür.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü olan tirofiban ile tedavi verilen grupta kontrol grubuna göre serum amilaz lipaz seviyelerinde MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. Serum SOD, GSH-PX düzeyleri ile pankreas dokusundaki ödem ve inflamasyonda önemli azalma gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak fark yoktu.

Tirofiban ile iskemik hasar ve reperfüzyon hasarı üzerine diğer dokular üzerinde yapılmış çalışma olmasına rağmen pankreas dokusu üzerinde yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Çalışmamızda biyokimyasal parametrelerde istatistiksel anlamlı düşme gözlenmesine karşın, histopatolojik verilerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmemesi nedeni ile yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Tirofiban dokulardaki iskemik hasar ve oluşan inflamasyonun hücresel tedavisinde umut vaat etmektedir. Bunula ilgili olumlu sonuçlar alabilmek için daha çok çalışmaya ve veriye ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Glazer G;Contentious issues in acute pankreatitis.Acute pancreatitis.Experimental and clinikal aspects of pathogenesis and management,G Glazer,1988,London,Bailliare Tindall s.1-36.
2. Sanfey H, Sarr MG, Bulkley GB,Cameron JL.Oxygen-derived free radicals and Acute pancreatitis: a review.Acta Physiol Scand 1986;548(Suppl):109-18.
3. Sanfey H, Bulkey GB, Cameron JL.The role of axygwn-derived free radikals in the pathogenesis of acute pancreatitis.Ann.Surg.1984;200:405-13.
4. Banerjee AK,Steele RJC.Current views on the pathophysiology of acute pankreatitis.Gut (in press) 1995; 36: 803-5.
5. Niederau C. Ferrell LD, Grendell JH.Cerulein-Induced acute necrotizing pancreatitis in mice:Protective of Proglumide, Benzotript, and Secretin.Gastroenterology 1985;88:1192-204.
6. Gorelick FS, Adler G, Kern HF. Cerulein-induced pancreatitis.In:Go VLW, Di Mango EP. Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds.The pancreas, biology, pathobiology, and disease.2 nd ed.New York :Raven, 1993:501-26.
7. Guice KS, Miller DE, Oldham KT, Townsend CM, Thompson JC. Sueroxide dismutase and catalase: a possible role in established pancreatitis. Am J Surg.1986;151:163-9.
8. Bulkley GB. Pathophysiology of free radical mediated reperfusion injury.J. Vasc. Surg. 1987; 5:512-17.

9. Senn N. The surgery of the pancreas, Philadelphia, WJ Dorman, 1886, s.71-107.
10. Fitz RH; Acute pankreatitis.Boston Med Surg J 1889;120; 181-7.
11. Rhoads JE, Folin LS. The history of surgery of the pancreas.Surgical diseases of the pankreas, JM Howard, 1987, Lea&Febiger s.1-10
12. Opie EL; The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis.Bull Johns Hopkins Hosp 1901;12;182-8.
13. Creutzfeld W, Lankisch PG; Acute pancreatitis: etiology and pathogenesis.Bockus Gastroenterology, EJ Berk, Philedelphia, W.B. Saunders, 1985 s.3971-92
14. Di Mango EP, Shorter RG. Relationship between pancreatobiliary ductal anatomy and parencymal histology. Cancer 1982;49; 361-8.
15. Moynihan B. Acute pancreatitis. Ann Surg . 1925;81(1):132–42.
16. Kemertas K. Sıçanlarda olusturulan akut pankreatit modelinde solunum sistemi komplikasyonlarının incelenmesi ve octreotid ile allopurinolün etkileri. Uzmanlık Tezi, Istanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, 1995, Istanbul.
17. Sobotta 3. baskı Münih. Urban Schwarzenberg. 1990.
18. Norton JA. Pancreas. Mulvihill S J. Surgey Basic Science and Clinic1990 517-84
19. SCHWARTZ, Textbook, Principles of Surgery, 2005 , 8. Edition ; 1222-96.
20. Sayek İ. Temel Cerrahi 3.Baskı 2004 s.: 1409-16.

21. Shackelford R T, Zuidema G D. Surgery of the Alimentary Tract. 2nd ed, W B Saunders Co. 1983 .
22. Mallory A, Kren F. Drug Induced Pancreatitis: a critical review. Am. J. Gastroenterology, 1990; 78: 813-20 .
23. Schwartz SI. Pancreas. Reber H A. Principles of Surgery. MvGraw-Hill Co 7th ed. 1999; 1467-99.
24. Toskes PP. Hyperlipidemia pancreatitis. Gastrentorlogy North Am, 1990; 19:783-91.
25. Izsak EM, Shicke M, Roulet M, Jeejeebhy KN. Pacreatitis in associated with hypercalcemia in patients receving total parentheral nutrition. Gastroenlorology, 1980; 79:555-8.
26. Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3 rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2000; 1277-301.
27. Marshall JB. Acute Pancreatitis, a review with an emphasis on new developments. Arch. intern. Med, 1993; 153:1185-98.
28. Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P. Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy. 1st ed, Bern: Blackwell; 1999;171-9.
29. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevallainen T J, Freiss H, Beger H. Role of phospholypas A₂ in human acute pancreatitis. Gaslroentorology, 1989; 97:1521-6.

30. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nysten ES, White JC, Larvin M, McMahon MJ. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *Br. J. Surg*, 2003; 90:197-204 .
31. Lankish PG, Shirrea CA, Otto J. Methemalbumine in acute pancreatitis: An evaluation of its prognostic value and comparison with multiple prognostic parameters. *Am. J. Gastroenterology*, 1989; 84(11):1391-4.
32. 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; 175:91-8.
33. 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; 90:313-9.
34. Dib M, Zhoa X, Wang WD, Andersson R. Role of Mast Cells in the Development of Pancreatitis-Induced Multiple Organ Dysfunction. *Br. J Surg*, 2002; 89:172-8.
35. Michael DM, Thorsten PL, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001; 8:187-94.
36. Vivek VG, Pradyuman B, Dawe DW, Julio M. A new index that distinguishes acute episodes of alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1991; 101:1366-7.
37. Balthazar JB. Acute pancreatitis: assesment of a severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*, 2002; 223:603-13.

38. Neoptolemos J P, Kemppainen E A, Mayer M J, Fitzpatrick J M, Toraty M G T, Slavin J, Beger H, Hietoranta A J. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary Lancet. 2000; 3;355(9219):1955-60.
39. Mayer M J, Rotary M, Slavio J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Pvolakkinen P, Beger H G, Neoptolemos J P. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. Br. J. Surg, 2002; 89:163-71.
40. Hartwig W, Werner J, Uhl W, Büchler M W. Manegament of infection in acute pancreatitis. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg, 2002; 9:423-8.
41. Hartwig W, Werner J, Müller C A, Uhl W. Büchler M W. Surgical menagement of severe acute pancreatitis including steril necrosis. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg, 2002: 9:429-35.
42. Beger H G, Bettina R, Isenmann R. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention. J Hepatobiliary Pancreat. Surg, 2001; 8:140-7.
43. Beger H G, Isenmann R. Surgical menagement of necrotizing pancreatitis. Surgical Clinivis of North America, 1999; 79(4):783-99.
44. Beger H G, Bittner R, Btock S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. Gastroenterology, 1986; 91:433-8.
45. Valenzuela J E, Ribet A. Pathogenic Mechanisms of Pancreatitis in Venazuela. Medical and Surgical Dieaseas of the Pancreas. 1 at ed. New York, N. Y: Igaku-Shoin Ltd. 1991; 29-45.
46. Nakai K, Kadiiska MB, Jiang JJ, Stadler K, Mason RP. Free radical production requires both inducible nitric oxide synthase and xanth

ine oxidase in LPS-treated skin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;21;103(12):4616-21.

47. Schonberger MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and Chronic pancreatitis. Am J Clin Nutr. 1995; 62:1306-14.
48. Bulkley GB. The role of oxygen free radicals in human disease processes. Surgery. 1983; 94:407-11.
49. Soybir GR. Serbest oksijen radikal temizleyici ajanların (mangan desferrioksamin ve verapamil) eksperimental meme kanserinde prevantif etkileri. Uzmanlık Tezi. Taksim Hastanesi, 1.Cerrahi Kliniği, 1994, İstanbul.
50. Kowai T, Oguchi H, Kawa S. The role of oxygen free radicals in experimental Acute pancreatitis in the rat. Int J Pancreatol. 1989; 5:135-43.
51. Manabe T, Tobe T. Effect of short-term-ischemia and reperfusion on the rat pancreas. Nippon Geka Hokan. 1991; 60:335-41.
52. Zhou ZG, Chen YD. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2002;8(3):406-12.
53. A, Erspamer V, Endean R: Isolation and structure of cerulein, an active decapeptide from skin of *Hyla caerulea*. Experimentia 1967;15:699-704. Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A. Deneysel akut pankreatit modelleri. Klin Deneysel Cerrah Derg 1997;5:185-98.
54. Manuel A; Manso PD, Jose I, San R. CAurelin induced acute pancreatitis in the rat. Dig Dis Sci 1992;37:364-8.

55. Baxter JN, Jenkins SA. Effect of somatostatin and a long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg* 1985;72:382-5.
56. Adler G, Hupp T, Kern HF: Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch Path Anat Histol* 1979; 382:31-6.
57. Willemer S, Ellsasser HP, Adler G. Hormone induced pancreatitis. *Eur Surg Res* 1992;24:29-39.
58. PRISM-PLUS: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338 1488-97.
59. Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Vina J, Lopez-Rodas G, Sastre J. Interaction between cytokines and oxidative stress in Acute pancreatitis. *Curr Med Chem*. 2006;13(23):2775-87.
60. Gough DB, Boyle B, Joyce WP, et al. Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br J Surg* 1990;77:1256-9.
61. Nonaka A, Manabe T, Tamura K, et al. Organ specific ESR features in Mouse main organ and ESR application to the model of pancreatic disorders. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1990;2:169-73.
62. Schoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and Chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1306-14.
63. Petrone WF, English DK, Wong K, et al. Free radicals and inflammation: superoxide-dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1159-63.

64. Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990;31:1138-43.
65. Aboutwerat A, Pemberton PW, Smith A, Burrows PC, McMahon FT, Jain SK, Warnes TW. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003;1637:142– 50.
66. Andican G, Gelisgen R, Unal E, Tortum OB, Dervisoglu S, Karahasanoglu T, Burcak G. Oxidative stress and nitric oxide in rats with alcohol-induced Acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:2340-5.
67. Abu-Hilal M , McPhail MJW, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and Superoxide Dismutase as Potential Markers of Severity in Acute Pancreatitis. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(2):185-92.
68. Ruggeri ZM: Platelets in atherothrombosis. *Nature Med* 2002; 8: 1227-31.
69. Liu TZ, Stern A. Assessment of the role oxidative stress in human diseases. *J Biomed Lab Sci* 1998;10:12-28.
70. Yilmaz S. Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzymes and Pyruvate Kinase Activity in Rats With Carbon Tetrachloride-Induced Cirrhosis 1998; 24 (2000); 25-8.
71. Kong DF, Califf RM. Et al. Clinical outcome of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98:28;29-34.
72. Kumar A, Herrmann HC. Tirofiban: an investigational platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs*. 1997 Sep;6(9):1257-67.

- 73.** Gomma A, Collinson J, Purcell H, Flather M. The role of tirofiban in acute coronary syndromes. *Int J Clin Pract.* 2000;54(2):121-4.
- 74.** King SB. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
- 75.** Karaoğlan A, Uçankale M, Barut Ş, Uzun H, Belce A, Çolak A. Neuroprotective Effect of Tirofiban on Temporary Brain Ischemia in Rats. *J Turkish Neurosurg* 2002;12:40-47
- 76.** Wereszczyńska-Siemigłowska U, Dębowska A, Jedynak M, Gabryelewicz A. Oxidative Stress as an Early Prognostic Factor in Acute Pancreatitis (AP): Its Correlation with Serum Phospholipase A₂ (PLA₂) and Plasma Polymorphonuclear Elastase (PMN-E) in Different-Severity Forms of Human AP. *Pancreas* 1998 Vol. 17, No. 2, pp. 163-168.

7. ÖZGEÇMİŞ

31 Ağustos 1982 yılında Adana'da doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi 1988-2000 yılları arasında Adana'da tamamladım. 2000 yılında Kayseri Erciyes Üniversitesi tıp fakültesini kazandım. 1 yıl Kayseri'de eğitim gördükten sonra 2001 yılında Mersin Üniversitesi Tıp fakültesine yatay geçiş yaptım. 2006 yılında mezun oldum. 7 ay pratisyen hekimlik yaptıktan sonra askere gittim. 5 Aralık 2008 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak göreve başlamış olup halen bu görevimi sürdürmekteyim.